

Proupalni biljezi i metaboličke promjene u akutnom ishemijskom moždanom udaru

Perović, Edi

Doctoral thesis / Disertacija

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:518292>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

EDI PEROVIĆ

**PROUPALNI BILJEZI I METABOLIČKE
PROMJENE U AKUTNOM ISHEMIJSKOM
MOŽDANOM UDARU**

DOKTORSKI RAD

Mentor:

Ana-Maria Šimundić

Zagreb, 2019.



University of Zagreb

FACULTY OF PHARMACY AND BIOCHEMISTRY

EDI PEROVIĆ

**PROINFLAMMATORY MARKERS AND
METABOLIC CHANGES IN ACUTE
ISCHEMIC STROKE**

DOCTORAL THESIS

Supervisor:

Ana-Maria Šimundić

Zagreb, 2019

SAŽETAK

Akutni ishemijski moždani udar je najzastupljenija cerebrovaskularna bolest obilježena s visokim pobolom kod starije populacije i s visokom smrtnošću. Osim toga, akutni ishemijski moždani udar je vodeći uzrok invalidnosti što predstavlja znatan socio-ekonomski teret za društvo. Cerebrovaskularni patološki proces ostavlja za sobom karakteristični biokemijski otisak koji ima prognostički značaj. Ciljevi ovoga rada su: ispitati je li koncentracije rezistina, kopeptina, ukupnog kolesterola, LDL- i HDL-kolesterola, triglicerida, glukoze i urata koreliraju sa stupnjem neurološkog deficita i s volumenom moždane ishemijske lezije; utvrditi imaju li navedeni metabolički parametri prognostički značaj za kratkoročni funkcionalni ishod; ispitati postoji li povezanost s mortalitetom zabilježenim unutar 90 dana od pojave bolesti.

U ispitivanje je bilo uključeno 112 bolesnika zaprimljenih na Odjel za neurologiju Opće bolnice Zadar zbog nastupa akutnog moždanog udara. Odabrana je kontrolna skupina od 63 ispitanika koji su odgovarali bolesnicima po dobi i spolu. Bolesnicima je procijenjen stupanj neurološkog deficita uporabom modificirane NIHSS (engl. National Institute of Health Stroke Scale) ljestvice. Pri prijemu bolesnicima je učinjen CT (engl. computerized tomography) snimak pomoću kojega je određen volumen ishemijskog oštećenja. Bolesnicima je pri otpustu procijenjen funkcionalni ishod određivanjem Barthel indeksa. Biokemijski parametri određeni su na automatskom biokemijskom analizatoru, broj neutrofilnih granulocita na hematološkom analizatoru, a koncentracije rezistina i kopeptina određene su enzim-imunokemijskom metodom. Za ispitivanje razlike između povezanih podataka rabio se Friedmanov test, a za ispitivanje razlike između dviju i više skupina korišteni su Mann-Whitneyev te Kruskal-Wallisov test. Za određivanje vjerojatnosti preživljenja uporabljena je Kaplan-Meierova analiza. Neovisni pretkazatelji određeni su uporabom logističke regresijske analize, a Spearmanov test korišten je za analizu korelacije. Statistička obradba napravljena je s pomoću programa MedCalc.

Koncentracije rezistina u bolesnika bile su statistički značajno veće nego u kontrolnoj skupini, za razliku od kopeptina. Kopeptin je pokazao prognostički značaj za loš kratkoročni funkcionalni ishod. Utvrđena je statistički značajna negativna korelacija kopeptina s glukozom izmjerenom pri prijemu i rezistina s preživljenjem. Veličina neurološkog deficita, određena s pomoću mNIHSS ljestvice i volumen ishemijske ozljede pokazali su se kao neovisni pretkazatelji lošeg funkcionalnog ishoda. U skupini bolesnika s težim moždanim udarima zabilježene su statistički značajno niže vrijednosti HDL-kolesterola određenog nakon 48 sati,

Barthel indeksa i preživljenja, dok su C-reaktivni protein (CRP) pri prijemu i nakon 24 sata, broj neutrofila i volumen moždanog infarkta pokazali veće vrijednosti. Koncentracije rezistina, triglicerida, urata, CRP-a, broja neutrofila, mNIHSS iznad određene vrijednosti, te ukupnog i HDL-kolesterola ispod određene vrijednosti bile su povezane s većom smrtnošću unutar 90 dana. Vrijednosti ukupnog kolesterola izmjerene nakon 24 sata, LDL-kolesterola pri prijemu, nakon 24 sata i pri otpustu, broja neutrofila, Barthel indeksa, mNIHSS i preživljenja statistički značajno su se razlikovale između podskupina razdvojenih prema veličini ishemijske lezije. Statistički značajno niže vrijednosti HDL-kolesterola, Barthel indeksa i preživljenja, te više vrijednosti CRP-a, broja neutrofila i volumena ishemijske ozljede određene su u skupini bolesnika s većim neurološkim deficitom. Pojedini parametri značajno su se razlikovali između podskupina razdvojenih prema volumenu ishemijske ozljede. Više vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola, broja neutrofila i mNIHSS ljestvice, te niže vrijednosti Barthel indeksa i preživljenja bile su pronađene u skupini bolesnika s većim volumenom moždanog infarkta. Veća koncentracija kopeptina, zatim veći neurološki deficit i volumen ishemijskog oštećenja pretkazatelji su lošeg kratkoročnog funkcionalnog ishoda. Povišena koncentracija rezistina pokazala je razlikovnu sposobnost između bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom i kontrolne skupine. Veće koncentracije rezistina pokazale su značajnu povezanost s kraćim preživljenjem. Nadalje, veće koncentracije triglicerida, urata, CRP-a, broja neutrofila i vrijednosti mNIHSS ljestvice, te niže koncentracije ukupnog i HDL-kolesterola, bile su povezane s povećanom smrtnošću unutar 90 dana od nastanka bolesti.

Ključne riječi: ishemija/moždani udar/rezistin/kopeptin/lipidi

PROŠIRENI (STRUKTURIRANI) SAŽETAK NA ENGLLESKOM JEZIKU

Introduction. Acute ischemic stroke is the most common cerebrovascular disease characterized by high morbidity in the elderly population and with high overall mortality. In addition, acute ischemic stroke is the leading cause of disability, which represents a significant socioeconomic burden for society. The cerebrovascular pathological process leaves a characteristic biochemical imprint that comprehends a prognostic significance. Acute ischemic stroke is triggered by cerebral ischemia and the subsequent ischemic cascade which leads to numerous inflammatory, immunological, and metabolic changes. Resistin is adipocytokine produced by immunocompetent cells of adipose tissue and it was shown as a promising prognostic biomarker in various types of stroke. The pro-atherogenic potential of resistin relies on the activation of the endothelial vascular cells. The copeptin is a C-terminal portion of provasopressin, neurohormone in the arginine-vasopressin system. Copeptin has been proposed to have prognostic value during the assessment of acute ischemic stroke patients. The initial measurement of plasma copeptin offers potential in predicting a patient functional outcome and mortality. Besides inflammatory changes in the stroke, it has been postulated that metabolic changes in the stroke additionally include acute lipid disturbances. The temporal pattern of lipid changes in stroke patients and its prognostic significance has not quite been completely understood.

The aim of this study is to examine whether concentrations of resistin, copeptin, total cholesterol, LDL- and HDL-cholesterol, triglycerides, glucose and urate correlate with the degree of the neurological deficit and the cerebral ischemic lesion volume; to determine whether these metabolic parameters consider a prognostic significance for the short-term functional outcome; to investigate whether there is a correlation of mortality observed within 90 days of the onset of the disease.

Materials and methods. The study included 112 patients admitted to the Department of Neurology of the General Hospital of Zadar within 24 hours after stroke onset. For all patients, demographic data (age, gender) and information about vascular risk factors (diabetes mellitus, hypertension, and personal history of TIA or previous stroke) were collected. A control group of 63 participants who matched to the patients by age and gender was recruited. Diagnosis of stroke was confirmed by an experienced neurologist based on the degree of the neurological

deficit which was evaluated using a modified NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale). The volume of ischemic lesions was determined using CT (computerized tomography) imaging and measured as the volumetric estimation by a neuroradiologist. The biochemical parameters were determined on the automated biochemical analyzer and the neutrophil count was determined on the haematological analyzer. Resistin and copeptin concentrations were determined by the enzyme-immunochemical method. Barthel index was used to define the short-term stroke outcome and it was dichotomized into groups: one with value ≥ 60 for a favourable outcome and the other with value < 60 for a bad outcome on patient discharge.

For the study of differences between corresponding data, the Friedman test was used. Mann-Whitney and Kruskal-Wallis test were used to test the differences between the two or more groups. Kaplan-Meier analysis was employed to determine the probability of survival. Independent predictors were determined using logistic regression analysis, and the Spearman test was used for correlation analysis. Statistical analysis was conducted using MedCalc statistical software.

Results. Resistin concentrations in the patient group were higher than in control group ($P = 0,024$), unlike it, was for copeptin ($P = 0,863$). Copeptin revealed prognostic significance for a poor short-term functional outcome ($P = 0,033$). The negative correlations of copeptin with glucose at admission ($\rho = -0,27$; $P = 0,004$), and resistin with survival ($\rho = -0,30$; $P = 0,004$) were determined. The size of the neurological deficit determined by the mNIHSS scale ($P = 0,001$) and the volume of ischemic injury ($P = 0,042$), were shown as independent predictors for a poor functional outcome. In the group of patients with severe stroke, lower values for the HDL-cholesterol at 48 hours ($P = 0,050$), Barthel index ($P = 0,001$) and survival ($P < 0,001$) were determined. In the identical group, the CRP at admission and 24 hours ($P = 0,005$; $P = 0,042$; respectively), neutrophil count ($P = 0,001$) and stroke volume ($P = 0,001$) showed higher values. Concentration of resistin, triglycerides, urates, CRPs, neutrophils, mNIHSS above a certain value, and total and HDL-cholesterol below a certain value were associated with more significant mortality within 90 days. Total cholesterol values measured at 24 hours ($P = 0,023$), LDL-cholesterol at admission, at 24 hours and at discharge ($P = 0,043$; $P = 0,020$; $P = 0,049$; respectively), neutrophil count ($P = 0,009$), Barthel index ($P = 0,050$), mNIHSS ($P < 0,001$) and survival ($P = 0,001$) differed significantly between the subgroups separated by the size of the ischemic lesion.

Conclusion. Statistically lower values of HDL-cholesterol, Barthel index and survival, and higher CRP values, neutrophil count and ischemic injury volume were determined in a group of patients with a severe neurological deficit. The certain parameters differed significantly between subgroups separated by the volume of ischemic injury. Higher values of the total and LDL-cholesterol, neutrophil count and mNIHSS scale, and lower levels of Barthel index and survival rates were found in a group of patients with higher stroke volume. Higher copeptin concentrations, more severe neurological deficits and ischemic injury volume are independent predictors for the short-term functional outcome. Increased resistin concentrations showed a discrimination ability between patients with acute ischemic stroke and control group. Higher resistin concentrations have indicated a significant association with shorter survival. Furthermore, more elevated levels of triglyceride, urates, CRP, neutrophil count and mNIHSS score, and lower total and HDL cholesterol levels, were associated with increased mortality within 90 days of disease.

Key words: ischemia/stroke/resistin/copeptin/lipids

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Definicija moždanog udara	1
1.2 Epidemiologija moždanog udara	1
1.3 Etiologija ishemijskog moždanog udara	3
1.3.1 Makroangiopatski uzroci	3
1.3.2 Mikroangiopatski uzroci.....	3
1.3.3 Kardioembolijski uzroci	4
1.3.4 Rijetki uzroci ishemijskog moždanog udara.....	4
1.4 Patofiziologija moždanog udara	5
1.5 Dijagnostički kriteriji moždanog udara.....	6
1.6 Pokazatelji ishoda moždanog udara.....	8
1.6.1 Pokazatelji oporavka nakon moždanog udara	9
1.7 Biokemijske promjene u moždanom udaru.....	10
1.7.1 Ishemijska kaskada.....	10
1.7.1.1 Bioenergijski nedostatak	11
1.7.1.2 Ekscitotoksičnost i acidotoksičnost.....	11
1.7.1.3 Oksidacijski stres	12
1.7.1.4 Oštećenje krvno-moždane barijere.....	13
1.7.1.5 Reperfuzijska ozljeda mozga	13
1.7.1.6 Apoptoza.....	14
1.7.2 Biokemijski biljezi u akutnom moždanom udaru	14
1.8 Prognostički biljezi moždanog udara.....	17
1.8.1 Neuroendokrini biljezi.....	17
1.8.2 Adipokini	22
1.8.3 Urati.....	27
1.8.4 Glukoza.....	28
1.8.5 Promjene lipidnih parametara u akutnom ishemijskom moždanom udaru	29
1.8.5.1 Ukupni kolesterol	29
1.8.5.2 LDL-kolesterol.....	31
1.8.5.3 HDL-kolesterol	32
1.8.5.4 Trigliceridi	33

2. HIPOTEZE I CILJEVI	35
3. ISPITANICI I METODE	37
3.1 Ispitanici.....	37
3.2 Uzorkovanje krvi i određivanje analita.....	42
3.2.1 Uzrokovanje krvi.....	42
3.2.2 Određivanje analita	42
3.2.2.1 Određivanje biokemijskih parametara.....	43
3.2.2.2 Određivanje broja neutrofilnih granulocita	43
3.2.2.3 Određivanje rezistina i kopeptina	43
3.3 Statistička obradba.....	44
4. REZULTATI	46
4.1 Promjene biokemijskih parametara tijekom vremena.....	47
4.2. Koncentracije rezistina i kopeptina u bolesnika i u kontrolnoj skupini.....	59
4.3. Prognostički značaj mjerenih parametara u predviđanju funkcionalnog ishoda	59
4.4. Krivulje vjerojatnosti preživljenja unutar 90 dana	73
4.5. Povezanost volumena ishemijske lezije i biokemijskih parametara.....	84
4.6. Korelacija između kliničkih varijabli i biokemijskih parametara	87
4.7. Povezanost biokemijskih i kliničkih parametara s različitim vrstama moždanog udara prema OCSF i TOAST klasifikacijama	95
5. RASPRAVA	103
6. ZAKLJUČCI	124
7. POPIS LITERATURE	126
8. POPIS KRATICA	147
9. PRILOZI	149
10. ŽIVOTOPIS	162

1. UVOD

1.1 Definicija moždanog udara

Moždani udar, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO, engl. World Health Organization, WHO) definira se kao sindrom brzo razvijajućih simptoma i znakova fokalnog i s vremenom potpunog gubitka moždane funkcije, u trajanju više od 24 sata koji može dovesti do smrti, a uzrokovan je isključivo vaskularnim uzrokom (1). Ova definicija uključuje tri vrste moždanog udara, a prema patoanatomskom supstratu to su: ishemijski moždani udar, primarno intracerebralno krvarenje i subarahnoidalno krvarenje, ali isključuje tranzitornu ishemijsku ataku (TIA) (2). U posljednje vrijeme, a posebno nakon uvođenja slikovnih tehnika u dijagnostiku moždanog udara, definicija od strane SZO postala je opsolentna te je preporučena nova koja je sažeta u sljedeću definiciju: Infarkt u središnjem živčanom sustavu definiran je kao smrt stanica mozga, kralježničke moždine ili stanica mrežnice oka zbog ishemije na osnovu neuropatoloških, slikovnih i/ili kliničkih dokaza o trajnoj ozljedi (3). Patofiziološki srodan entitet, TIA, također mijenja svoju definiciju, više je ne određuju vremenski okviri već samo patološke odrednice. Definiciju TIA-e je predložila Furie i Ay (4), a glasi: TIA je kratka epizoda neurološke disfunkcije zbog fokalne, privremene cerebralne ishemije koja nije povezana s cerebralnim infarktom.

1.2 Epidemiologija moždanog udara

Cerebrovaskularne bolesti, a među njima kao najprominentniji oblik, akutni ishemijski moždani udar, veliko su opterećenje za sveukupan zdravstveni sustav i za zdravlje osoba. Ubrzanim produljenjem životnog vijeka, čemu svjedočimo posljednjih desetljeća, mijenjaju se bolesti koje prednjače u morbiditetu i mortalitetu. Pojavnost moždanog udara u općoj populaciji u današnje vrijeme neodvojivo se razmatra u sklopu produljenja očekivanog trajanja života. Veći udio stanovništva starijeg od 65 godina neminovno dovodi do većeg broja oboljelih i umrlih od cerebrovaskularnih bolesti. Uz uobičajene epidemiološke mjere učestalosti (incidencije) i zastupljenosti (prevalencije) za opisivanje moždanog udara koristi se mjera koja opisuje opterećenost bolešću kao odrednicom kakvoće života, a to su godine izgubljene zbog invalidnosti (engl. DALY, Disability Adjusted Life Year). Ta mjera kombinira potencijalne godine života izgubljene zbog prerane smrti s godinama produktivnog života izgubljenima zbog

invalidnosti. Projekcija povećanja DALY-gubitka u trideset godina (od 1990. g. do 2020. g.) je porasla s 38 na 61 milijun na godišnjoj razini.

Zdravstvene statistike u SAD-u, objavljene u 2011. g., navode moždani udar kao četvrti vodeći uzrok smrtnosti i vodeći uzrok invalidnosti (5). Prema godišnjem statističkom izvješću Američke udruge za srce (engl. AHA, American Heart Association) iz 2016. g. (6) prevalencija moždanog udara nije se značajno mijenjala od 2006. do 2010. godine, naime kretala se ukupno oko 2,6 % (7). Porast prevalencije, prema projekciji za 2030. g., bit će veći za 20,5 % (za Hispanoamerikance 29 %) (8). Incidencija moždanog udara je 88 na 100000 stanovnika za bijelce, dok je dvostruko veća za Afroamerikance, čime se potvrdio etnički disparitet u epidemiološkim pokazateljima za moždani udar (9). Svakih 40 sekundi u SAD-u nekoga zadesi moždani udar od čega su 87 % akutni ishemijski moždani udari, 10 % su intracerebralna krvarenja, te 3 % subarahnoidalna krvarenja (10). Incidencija se značajno smanjila za osobe starije od 65 godina (za oko 40 %), ali se ne mijenja za skupinu od 45 do 59 godina (11). Što se stope mortaliteta tiče, ona je u opadanju već nekoliko desetljeća, tako da je od 1981. do 2013. g. opala za 54,1 %, a samo od 2003. do 2013. za 37,7 % (12). U SAD-u, računajući za 2013. g., svake četiri minute netko umre od moždanog udara što ovu bolest svrstava u peti uzrok smrtnosti, ako se izdvoji od ostalih kardiovaskularnih bolesti (13).

Epidemiološka slika moždanog udara na globalnoj razini nam ukazuje na razlike među razvijenim i manje razvijenim, odnosno nerazvijenim državama. Epidemiološka studija (14) koja je trajala dva desetljeća (1990. do 2010. g.) iznjedrila je sljedeće zaključke: u razvijenim državama apsolutni broj bolesnika s ishemijskim moždanim udarom porastao je za 37 %, incidencija je opala za 13 %, mortalitet je opao za 37 %, te je DALY-gubitak opao za 34 %. U nerazvijenim i manje razvijenim državama ukupan broj bolesnika nije statistički značajno porastao (6 %), mortalitet se smanjio za 14 %, a DALY-gubitak za 17 %. Iz iste studije podatci za Hrvatsku kazuju da se incidencija u navedenom razdoblju smanjila za 7 %.

U Hrvatskoj je udio stanovništva starijeg od 65 godina iznosio 17,7 % prema popisu stanovništva iz 2011. godine. Sa 78 godina očekivanog doživljenja nalazimo se tek pri vrhu četvrtog kvintila prema SZO izvješću o očekivanom trajanju života u 2015. godini (15). Po navedenim pokazateljima očekivano smanjenje epidemioloških pokazatelja je na razmeđu razvijenih i manje razvijenih zemalja.

Usporedbom Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa iz 2005. godine i onog iz 2015. godine, uviđamo da su cerebrovaskularne bolesti ostale na drugom mjestu po uzroku smrti, ali da je ukupan broj bolesnika s tim bolestima manji za 9 %, a stopa mortaliteta je opala za 2 % (16). U 2015. godini zabilježeno je 7433 bolesnika umrlih od cerebrovaskularnim bolesti

(13,71 %) od čega 4299 žena (15,47 %) i 3134 muškaraca (11,86 %). U Hrvatskoj je tijekom 2016. g. najveći morbiditet osoba starije životne dobi (više od 65 godina života) unutar bolničke skrbi bio za cerebralni infarkt i iznosio je 10,29 %. Najveći mortalitet u istoj skupini bio je za ishemijske bolesti srca, ali su cerebrovaskularne bolesti zauzele drugo mjesto s 23,07 %, s time da su žene ove dobne skupine i ove skupine bolesti imale veći mortalitet od muškaraca za otprilike 5 % (17).

1.3 Etiologija ishemijskog moždanog udara

Ishemijski moždani udar nastaje kao posljedica smanjenja ili prestanka protoka krvi u pojedinom dijelu mozga, a uzrok može biti embolija, tromboza ili sustavna hipoperfuzija. Nastanak ishemijskog moždanog udara uzrokovan je brojnim etiopatogenetskim mehanizmima. Uzroke moždanog udara dijelimo na: makroangiopatske, mikroangiopatske (lakunarne), embolijske i rijetke uzroke ishemijskog moždanog udara.

1.3.1 Makroangiopatski uzroci

Okluzije velikih krvnih žila rezultat su embolizacije nakon aterosklerotskih promjena na unutarnjim karotidnim arterijama ili ishodištima vertebralnih arterija. Predilekcijska mjesta začepljenja ateromima su zavoji, grananja i ušća arterija. Rizik nastanka aterotromboembolije, jednog od glavnih uzročnika hipoperfuzije, značajno raste ako stupanj stenozе karotidne arterije poraste iznad 75 % (18). Ishemijski moždani udar koji je posljedica okluzije velikih krvnih žila nastaje češće na opskrbnom području srednje cerebralne arterije, a rjeđe u slijevu prednje cerebralne arterije.

1.3.2 Mikroangiopatski uzroci

Moždani infarkti nastali okluzijama malih krvnih žila odnose se na tzv. lakunarne moždane udare. Nastaju na dubokim dijelovima penetrirajućih ogranaka velikih krvnih žila mozga i to najčešće srednje cerebralne arterije, leukostrijatne arterije i bazilarne arterije, a rjeđe prednje cerebralne arterije i vertebralnih arterija. Lakunarni infarkti predstavljaju 13-20 % svih ishemijskih moždanih udara (19). Hipertenzija je patološka osnova kod većine lakunarnih moždanih udara, koji su posebno česti kod dijabetičara koji razvijaju hipertenziju.

Mikroangiopatski mehanizmi uključuju hijalinu arteriosklerozu (lipohijalinozu), mikroaterome, amiloidnu angiopatiju koja kao i CADASIL (cerebralna autosomno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom) u znatnijoj mjeri izaziva intrakranijalne hemoragije leptomeningealnih i kortikalnih arterija. Uz lakunarne promjene u području putamena, vanjske i unutarnje kapsule, *corone radiata*, tegmentuma i talamusa (20) u dubokoj bijeloj tvari javljaju se difuzne promjene, leukoaraioze.

1.3.3 Kardioembolijski uzroci

Izvor embolusa srčanog podrijetla može biti: muralni tromb, valvularni tromb, perzistentni desno-lijevi pretok (engl. shunt) i miksom atriya. Muralni tromb nastaje najčešće uslijed fibrilacije atriya koja uzrokuje 50 % kardioembolijskih moždanih udara (21), zatim zbog infarkta miokarda koji uzrokuje oko 12 % moždanih udara pogotovo unutar mjesec dana nakon srčanog infarkta. Ukoliko je infarkt miokarda zahvatio anterioapikalni dio, stopa uzrokovanja moždanog udara raste do 20 % (22). Ostali uzroci nastanka muralnog tromba su dilatacijska kardiomiopatija i ozbiljno zatajenje srca. Valvularni tromb nastaje uslijed mitralne stenoze, valvularne proteze (umjetni zalistak) ili endokarditisa. Perzistentni *foramen ovale* omogućuje prolazak tromba nastalih u donjim dijelovima tijela unutar venske cirkulacije u arterijsku cirkulaciju što izaziva paradoksnu emboliju, pojavu venskog tromba u moždanim arterijama.

1.3.4 Rijetki uzroci ishemijskog moždanog udara

Ostali uzroci nastanka ishemijskog moždanog udara uključuju upalne bolesti arterija (arteritise), hematološke poremećaje, kongenitalne poremećaje, traume, metaboličke poremećaje i tromboze cerebralnih vena. Arteritisi mogu biti infektivni (endarteritis obliterans) i neinfektivni (autoimune bolesti vezivnog tkiva – sistemski eritemski lupus, vaskulitis, arteritis divovskih stanica). Hematološki poremećaji odnose se u prvom redu na hiperkoagulabilna stanja (manjak proteina C i proteina S, čimbenik V Leiden, trudnoća), antifosfolipidni sindrom (antifosfolipidna protutijela pronađena su kod 40,7 % bolesnika s moždanim udarom) (23), trombotičnu trombocitopeničnu purpuru i na anemiju srpastih stanica. Kongenitalni poremećaji su već spomenuti CADASIL, zatim Fabryeva bolest (tezauroza globozida u lizosomima) te fibromuskularna displazija. Od traumatski uzrokovanih moždanih udara najčešći oblik je disekcija arterije u kojem čak i mikrotraume npr. nagliji pokreti vratom, mogu izazvati disekciju karotidnih arterija. Tromboza cerebralnih vena i venskih sinusa nastala zbog

hiperkoagulabilnog stanja uzrokuje ishemiju zbog venske staze i smanjenog dotoka krvi. Na području zahvaćenom ishemijskim moždanim udarom često nastaje krvarenje uslijed dijapedeze krvnih stanica, tzv. hemoragizacija područja pogođenog infarktom.

1.4 Patofiziologija moždanog udara

Cerebralna vaskulatura koja biva zahvaćena patološkim procesom moždanog udara u osnovi se dijeli na prednju i stražnju cirkulaciju. Najveći dio prednje ili karotidne cirkulacije obuhvaća irigacijska područja prednje i srednje cerebralne arterije, a stražnja ili vertebrobazilarna cirkulacija uključuje slijev stražnje cerebralne arterije te, što je razvidno iz samog naziva, vertebralnu i bazilarnu arteriju. Svaki cirkulacijski sustav ima tri dijela krvožilja: ekstrakranijalni, velike intrakranijalne žile i mali intrakranijalni ogranci (perforantne arterije). Cerebralna ishemija patofiziološki se može dijeliti na dva dijela: prestanak opskrbe kisikom i glukozom zbog okluzije krvne žile i niz promjena u staničnom metabolizmu koji dovodi do smrti stanice. Normalna perfuzija mozga zadovoljena je protokom od 60 mL/100 g tkiva/min, prvi simptomi ishemije primjećuju se pri protoku od 22 mL/100 mg tkiva/min, a ireverzibilna ishemija nastaje pri 18 mL/100 mg tkiva/min. Ozbiljna, žarišna hipoperfuzija uzrokuje ishemijsku ozljedu mozga koja može trajati nekoliko sati, pa čak i nekoliko dana. Dijelovi mozga koji naglo i značajno imaju smanjen protok krvi ispod 10-12 mL/100 g tkiva/min brzo i ireverzibilno gube funkciju lipolizom, proteolizom, disagregacijom mikrotubula, prekidom ionske ravnoteže i potpunim bioenergijskim nedostatkom. Taj dio tkiva naziva se srž ishemije i zahvaća neurone i stanice glije. Dio tkiva koji je funkcionalno oštećen, ali strukturno intaktan i nalazi se između srži ishemije i zdravog tkiva naziva se ishemijska penumbra. Taj dio ima ograničen protok krvi od 20-60 mL/100 g tkiva/min i djelomično sačuvan energijski metabolizam (24). Ukoliko dođe do rekanalizacije okludiranog prostora, postoji mogućnost funkcionalnog oporavka neuronskih i glija stanica u zoni penumbre, pa čak i glija stanica u srži ishemije.

Autoregulacija moždanog protoka krvi je fiziološka pojava kojom se održava optimalan perfuzijski tlak u mozgu uz umjerene promjene arterijskog tlaka, najčešće vazodilatacijom. U ishemijskom moždanom udaru autoregulacija je poremećena, što znači da se ne može održavati dovoljan perfuzijski tlak mijenjanjem arterijskog tlaka.

Distalno od srži ishemije i zone penumbre nalazi se zona cerebralnog edema koji se po uzroku nastanka dijeli na citotoksični i vazogeni. Citotoksični se pojavljuje brzo i reverzibilan je, a

nastaje zbog energijskog iscrpljivanja ionskih pumpi na membranama neurona, stanica glije i endotelnih stanica. Vazogeni edem nastaje kasnije i ireverzibilan je, a uzrokovan je povećanom propusnošću endotela kapilara te porastom količine ekstravaskularne tekućine.

Najvažniji etiopatogenetski entitet u nastanku ishemijskog moždanog udara je ateroskleroza. Aterogeneza je slijed događaja koji obuhvaća ozljeđu arterijske stijenke (od endotela do dubokog dijela intime i medije), staničnu transformaciju monocita i T-limfocita u pjenaste stanice, puknuće plaka i nastanak tromba (aktivacija trombocita i koagulacijske kaskade).

Postishemijska upala zahvaća stanice mikroglije, astrocite, neurone i endotelne stanice, a očituje se otpuštanjem:

- citokina: interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1), čimbenik nekroze tumora- α (engl. TNF- α , tumor necrosis factor- α),
- kemokina: interleukin-8 (IL-8), monocitni kemotaktični protein-1 (engl. MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1), ligand kemokina-5 (engl. CCL-5, chemokine ligand-5), matriks metaloproteinaza-9 i matriks metaloproteinaza-2 (MMP-9 i MMP-2),
- adhezijskih molekula: međustanična adhezijska molekula-1 (engl. ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1,) i adhezijska molekula vaskularnih stanica-1 (engl. VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1),
- neuropeptida: supstanca P (SP) i neuropeptid Y (NPY),
- dušikov(II) oksid, (NO).

Pojedini citokini, kemokini i adhezijske molekule potiču proliferaciju stanica glatkog mišićja subendotela arterija te djeluju kemotaktično na leukocite i makrofage. Metaloproteinaze matriksa djeluju na disregulaciju krvno-moždane barijere, a NO određuje razinu oksidacijskog stresa što sve zajedno tvori patološki supstrat ateroskleroze.

1.5 Dijagnostički kriteriji moždanog udara

Jedna od osnovnih značajki moždanog udara je nagli nastanak simptoma i brzi razvoj neurološkog deficita tj. neurološkog ispada. Neurološki deficit je skup simptoma nastao uslijed smanjene funkcije jednog ili više dijelova živčanog sustava, a dijele se na: abnormalne reflekse (izostanak ekstenzornog plantarnog refleksa), poremećaje govora (dizartrija, afazija), smanjenu osjetljivost (ukočenost, trnjenje), gubitak ravnoteže, mentalne probleme (zbunjenost, poremećaji percepcije i orijentacije), vizualne i okulomotorne promjene (hemianopsija, sljepoća, nistagmus), problematičan hod te slabost ruku i nogu (hemiplegija, hemipareza,

pareza) (25). Pri utvrđivanju moždanog udara uz opis kliničkih znakova važno je spomenuti i vremenski okvir njihove pojave i trajanja. U embolijskom moždanom udaru neurološki deficit postiže vrhunac u vremenu izraženom u sekundama, dok trombotski moždani udar razvija kliničku sliku nešto sporije, u razmaku od nekoliko minuta do nekoliko dana, pri čemu progrediranje ne ide ujednačenim ritmom nego skokovitim pogoršanjima. U hemoragijskim moždanim udarima pojava subarahnoidnog krvarenja je puno brža za razliku od intracerebralnog krvarenja u kojem se neurološki deficit razvija sporije.

Vrsta neurološkog ispada može ukazivati na lokalizaciju i na veličinu lezije nakon pretrpljenog moždanog udara. Tako je hemiplegija, kao jedan od univerzalnih simptoma neurovaskularnih bolesti, češća kod ishemije nastale zbog okluzije prednjih cirkulacijskih krvnih žila (srednja i prednja cerebralna arterija). Moždani udar u navedenom području izaziva više parezu noge nego ruke ako je zahvaćena prednja cerebralna arterija, a ako je zahvaćena srednja cerebralna arterija pareza je izraženija u rukama nego u nogama (18). Infarkti u području prednje cirkulacije izazivaju kontralateralne hemiplegije, hemipareze, hemianospije, afazije, dezorijentacije, a za razliku od njih zahvaćenost stražnje cirkulacije (vertebro-bazilarni slijev) dovodi do kontralateralnih i bilateralnih motoričkih i/ili senzoričkih deficita, do poremećaja bulbomotorike, kortikalne sljepoće i do kome. Simptomi lakunarnih moždanih udara (duboke perforantne arterije) mogu biti čisto motorički ili senzorički, ataktična hemipareza, dizartrija i ipsilateralna ataksija (18).

Postoji niz klasifikacija akutnog ishemijskog moždanog udara: Stroke Data Bank (National Institute of Neurological Disorders and Stroke–NINDS), Lausanne Stroke Registry, GENIC (Etudé du profil Génétique de l'Infarctus Cérébral), OCSP (Oxfordshire Community Stroke Project) i TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment).

Podjela moždanih udara koja se zasniva na OCSP klasifikaciji moždanih udara napravljena je samo po kliničkim znacima i razvrstava moždane udare u četiri kategorije: lakunarni infarkt (engl. LACI, lacunar infarct,), infarkt stražnje cirkulacije (engl. POCI, posterior circulation infarct,), djelomični infarkt prednje cirkulacije (engl. PACI, partial anterior circulation infarct,) i potpuni infarkt prednje cirkulacije (engl. TACI, total anterior circulation infarct,) (26). Kako ova klasifikacija ne prepoznaje etiološke značajke ishemijskog moždanog udara niti ukazuje na potencijalne čimbenike rizika, više ju se ne bi smjelo uporabljati. Klasifikacija koja se često rabi uvedena je 1993. g., a prvotno je služila pri razvrstavanju bolesnika s moždanim udarom iz kliničke studije koja je istraživala učinkovitost lijeka danaparoida. Ta klasifikacija naziva se TOAST (27) i dijeli moždane udare u pet kategorija: ateroskleroza velikih arterija, kardioembolizam, okluzija malih žila (lakuna), moždani udar ostalih uzroka, nedefinirani

uzroci moždanog udara. S razvojem dijagnostičkih, u prvom redu slikovnih, tehnika došlo je do potrebe za dodatnim usavršavanjem ove klasifikacije tako da je ponuđena SSS-TOAST (Stop Stroke Study-TOAST) klasifikacija (28) zasnovana na dokazima, koja dodatno svaku od pet kategorija dijeli na tri podkategorije koje definiraju izglednost same kategorije („izgledno“, „vjerojatno“ i „moguće“). Daljnje poboljšanje ove klasifikacije urađeno je uvođenjem automatske verzije nazvane CCS (Causative Classification System) kako bi se povećala učinkovitost i točnost razdiobe moždanih udara. Radi se o računalnom algoritmu u obliku upitnika koji je pokazao bolju pouzdanost između pojedinih dijagnostičara (29).

Povezanost neurološkog deficita sa irigacijskim područjem određenog dijela cerebralne vaskulature potvrđuje se slikovnim tehnikama. Prikaz kompjuteriziranom tomografijom u prvom redu nam služi da bi razlučili hemoragijske poremećaje (subduralni ili epiduralni hematomi, intracerebralno krvarenje, krvarenje u tumor) od ishemijskih promjena. CT snimak nam ishemijski moždani udar prikazuje obilježjima kao što su brisanje sulkusa, gubitak granice između sive i bijele tvari te brisanja granice inzule i korteksa. Nedostatak ove slikovne tehnike je taj što se u prvim satima nakon ishemijskog moždanog udara ne vide sve patoanomske promjene u smislu demarkiranih područja izraženog hipodenziteta. Tu je slikovna tehnika difuzijske magnetske rezonance superiornija, a jednako tako osjetljiva je i CT-angiografija koja prikazuje mjesto okluzije krvne žile. Tehnika snimanja magnetskom rezonancom indicirana je za razlikovanje primarnog hematoma od hemoragijskog moždanog udara, zatim za dijagnostiku intrakranijalnih venskih tromboza i dijagnostiku u stražnjoj lubanjskoj jami (pri uporabi CT-a koštane strukture ometaju jasnoću prikaza).

1.6 Pokazatelji ishoda moždanog udara

Polazišni kratkoročni i dugoročni pokazatelj ishoda jest veličina neurološkog ispada. Postoji više ljestvica koje neurološki deficit mjere putem bodovanja, npr. NIHSS (engl. National Institute of Health Stroke Scale), CNS (Canadian Neurological Scale), MCANS (Middle Cerebral Artery Neurological Score). Procjena neurološkog ispada kvantificira razne funkcije unutar hijerarhije koju je predložio SZO, a to su: organsko oštećenje, invalidnost i nemogućnost obavljanja određenih radnji (hendikepiranost) (30).

NIHSS ljestvica je najčešće korištena za procjenu neurološkog ispada i ona uzima u obzir stupanj svijesti, razumijevanje govora i naredbi, stanje vidnog polja i bulbomotorike, facijalnu parezu, motoriku i ataksiju ekstremiteta, osjetljivost, poremećaje govora i zanemarivanje.

Procjenom po ovoj ljestvici ostvaruje se određeni broj bodova pri čemu je maksimalni broj 42. Općenito gledajući, obuhvatniji moždani udari s većim početnim neurološkim deficitom imaju lošiji ishod od manjih moždanih udara. Određene su razdjelne vrijednosti koje imaju značajnu prognostičku vrijednost, tako da pacijenti s NIHSS vrijednošću ispod 6 imaju veliku vjerojatnost dobrog oporavka, dok oni s vrijednošću iznad 16 imaju veliku vjerojatnost lošeg pa čak i smrtnog ishoda (31). Topologija moždanog udara, određena irigacijskim područjem okludirane krvne žile, može mijenjati vrijednost NIHSS ljestvice, npr. ako je zahvaćena desna hemisfera zbog okluzije srednje cerebralne arterije NIHSS vrijednost će biti >15 , a ukoliko je zahvaćena lijeva hemisfera NIHSS vrijednost će biti >20 . Povezanost neurološkog deficita na konačni ishod akutnog moždanog udara ima izraženi utjecaj vremenske komponente. NIHSS vrijednost tijekom vremena opada ukoliko se procjenjuje specifična invalidnost kao ishod, dok porast NIHSS vrijednosti korelira s procjenom ishoda konačne invalidnosti (32).

Životna dob ima značajnu negativnu prediktivnu vrijednost za ishod moždanog udara, stope morbiditeta i mortaliteta. Smanjenje povoljnog funkcionalnog ishoda smanjuje se za oko 3,5 % po desetljeću do 75 godina, a nakon toga naglo opada (33).

Povezanost veličine lezije u moždanom udaru i ishoda je bjelodana ako razmatramo moždane udare u području prednje cirkulacije, tzv. supratentorijalnom području. Tu veličina infarktiranog moždanog tkiva korelira s funkcionalnim ishodom nakon 90 dana od nastupa moždanog udara (34). U infratentorijalnom području čak i mali moždani udari, promjera manjeg od 1,5 cm, znaju izazvati ozbiljnu invalidnost.

Nadalje, pokazano je da lokacija ishemijskog moždanog udara može biti povezana s ishodom. Zahvaćenost internalne karotidne arterije, velikih cerebralnih arterija i bazilarne arterije povezuje se s lošim ishodom i s povećanom smrtnošću. Područja koje opskrbljuje srednja cerebralna arterija, npr. inzularno područje ili zahvaćenost kapsule interne povezana su s lošijim ishodom. Najčešće su područja označena kao TACI i POCI po OCSP klasifikaciji, povezana s lošom prognozom (35).

1.6.1 Pokazatelji oporavka nakon moždanog udara

Funkcionalni oporavak bolesnika koji su pretrpjeli akutni ishemijski moždani udar javlja se u vremenskom razmaku od tjedan dana do čak 18 mjeseci, ali se najveći broj bolesnika oporavlja unutar 3 do 6 mjeseci. Prema Kopenhagenskoj studiji oporavak od blage invalidnosti nakon moždanog udara događa se unutar 2 mjeseca, od umjerene invalidnosti unutar 3 mjeseca, a nakon teške invalidnosti unutar 5 mjeseci (36). Vrlo osjetljiv pokazatelj oporavka je motorička

funkcionalnost šake i ruke. Ekstenzija prsta, otpuštanje stiska šake i motorika ramena pokazatelji su povoljne prognoze oporavka unutar 6 mjeseci (37).

Postoje razne prognostičke ljestvice koje procjenjuju oporavak. Najčešće se rabe OPS (Orpington Prognostic Scale) ljestvica koja uzima u obzir motoriku ruke, propriorecepciju, održavanje ravnoteže i spoznatljivost. Rabi se također i Redingov tročimbenički pristup koji procjenjuje: izolirani motorički deficit; motorički deficit i somatosenzorni deficit te motorički deficit, somatosenzorni deficit i homonimnu hemianopsiju.

Barthel ljestvica ili točnije Barthel indeks je ordinalna ljestvica koja procjenjuje izvođenje svakodnevnih životnih aktivnosti. Predstavljena je 1965. g. od dviju znanstvenica iz Baltimorea (38), a modificirana 1979. g. (39) od kada se deset aktivnosti ocjenjuje s maksimalno deset bodova (vrijednost indeksa je od 0 do 100). Daljnje poboljšanje 1989. g. (40), ovaj indeks potvrdilo je kao odličan alat za procjenu funkcionalnog ishoda bolesnika koji su pretrpjeli moždani udar, a preporuča se uporaba ovog pokazatelja oporavka kao pomoć pri planiranju i provođenju rehabilitacije. Pri svrstavanju bolesnika u bodovnu skupinu procjenjuje se vjerojatnost ulaska u skupinu s dobrim funkcionalnim ishodom, a to je ona koja ima vrijednost Barthel indeksa >60 (41).

Za razliku od Barthel indeksa koji je pokazatelj ishoda u uporabi je modificirana Rankinova ljestvica (engl. mRS, modified Rankin Scale) koja je pokazatelj funkcionalnog stanja nakon moždanog udara tj. mjeri klinički ishod. Ona mjeri stupanj invalidnosti ili ovisnosti pri izvođenju dnevnih aktivnosti, a strukturirana je u 7 obilježja (od onog bez simptoma do smrti) čime dodjeljuje vrijednosti ispitaniku od 0 do 6. Bolesnici s vrijednošću mRS-a od 0-2 imaju lošiji ishod i veću ovisnost o pomoći kada se procjenjuju nakon 6 mjeseci od nastupa moždanog udara (42). Ovaj pokazatelj se učestalo rabi kao pokazatelj kliničkog ishoda u kliničkim ispitivanjima, ali su mu glavne zamjerke subjektivna priroda pitanja koja dovodi do mogućeg iskrivljavanja rezultata i postojanje znatnog odstupanja između ispitivača, što mu umanjuje pouzdanost (43).

1.7 Biokemijske promjene u moždanom udaru

1.7.1 Ishemijska kaskada

Ishemijski moždani udar nastaje kao niz vrlo heterogenih neurokemijskih procesa koji se razvijaju u određenom vremenu i prostoru, a nazivaju se ishemijska kaskada. Po vremenskom

slijedu prvo dolazi do bioenergijskog nedostatka, onda do ekscitotoksičnosti, zatim do mikrovaskularnog oštećenja, oksidacijskog stresa, aktivacije hemostaze i naposljetku do disfunkcije krvno-moždane barijere. Složena biokemijska zbivanja koja u konačnici dovode do odumiranja stanica su ekscitotoksičnost, acidotoksičnost, ionska neravnoteža, periinfarktna depolarizacija, oksidacijski i nitracijski stres, upalni odgovor te apoptoza. Najveći značaj na konačnu veličinu moždanog oštećenja od navedenih procesa ima ekscitotoksičnost, zatim oksidacijski stres te disfunkcija krvno-moždane barijere (44).

1.7.1.1 Bioenergijski nedostatak

Moždano tkivo ovisi o dva osnovna energenta, kisiku i glukozu, a glavni metabolički put za dobivanje energije je oksidacijska fosforilacija. Mozak troši čak do 20 % ukupne potrošnje kisika u organizmu da bi u mitohondrijima stvorio dovoljno ATP-a oksidacijskom fosforilacijom kako bi se održavali ionski gradijenti nužni za homeostazu moždanih stanica. Procjenjuje se da Na^+/K^+ -ATPaza na staničnoj membrani neurona potroši oko 70 % energije isporučene mozgu (45). Nakon ishemije pad koncentracije nužno potrebnog ATP-a javlja se unutar dvije minute te uzrokuje membransku depolarizaciju neurona i glija stanica što se manifestira kao izlazak K^+ iz stanice, ulazak Na^+ u stanicu i povećan ulazak vode u stanice koje bubre (citotoksični edem). Nedostatnost membranske Ca^{2+} -ATPaze da održi vrlo niske koncentracije unutarstaničnog kalcija dovodi do utoka kalcija u moždane stanice. Kako je koncentracija Ca^{2+} u izvanstaničnom prostoru tisuću puta veća nego unutar stanice (46), tijekom ishemije koncentracija unutarstaničnog Ca^{2+} poraste 50 do 100 puta. Takva koncentracija kalcija aktivira katabolične proteaze ovisne o kalciju, lipaze i DNAaze koje izazivaju staničnu smrt karakterističnu za srž infarkta. Somatodendritični i presinaptički Ca^{2+} kanali ovisni o naponu postaju otvoreni što dovodi do izlaska ekscitacijskih aminokiselina u izvanstanični prostor. Energijski ovisan transport glutamata iz depolariziranih astrocita je potaknut, a presinaptički unos je ometen, što dovodi do povećane koncentracije neurotransmitera u izvanstaničnom prostoru.

1.7.1.2 Ekscitotoksičnost i acidotoksičnost

Porast koncentracije glutamata u sinaptičkom prostoru djeluje na receptore za N-metil-D-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionat (AMPA) i kainit. NMDA receptori su propusni za kalcij i njihova otvorenost dovodi do daljnje depolarizacije membrane

i povećanog ulaska Ca^{2+} u stanicu. AMPA receptori tek u ishemiji postaju otvoreni za Ca^{2+} i to povećanje koncentracije Ca^{2+} može biti skoro dvadeseterostruko. Promjena tih receptora očituje se u porastu koncentracije glutamata (47). Izloženost povećanoj koncentraciji glutamata očituje se na obližnje neurone s nekoliko mehanizama: a) obrat ulaska glutamata putem membranskih transportera za glutamat, b) otvaranje anionskih kanala zbog bubrenja stanice, c) egzocitoza ovisna o Ca^{2+} , d) izmjena glutamata putem cistin-glutamat antiportera, e) otpuštanje kroz ionotropne purinergijske receptore i f) pojava funkcionalno nesparenih koneksiona tzv. polukanala na staničnoj površini (24). Ulazak Ca^{2+} u stanice potiče proteolitičke enzime, kao i fosfolipazu A2, kalpain, endonukleaze, ATPazu, NO sintazu tipa I te ciklooksigenazu od kojih neki izazivaju znatna stanična oštećenja, a neki stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva.

Anaerobni uvjeti metabolizma u ishemijskom moždanom udaru stvaraju podlogu za acidozu koja dodatno povećava preplavlivanje s Ca^{2+} ionima. Hiperglikemija povišuje koncentraciju laktata čime se dodatno snižava pH, a višak H^+ iona stimulira ionske kanale ASIC (engl. Acid-Sensing Ion Channels). Ovaj proces naziva se acidotoksičnost. ASIC1a je najosjetljiviji ionski kanal koji ostaje otvoren pri snižavanju pH uslijed ishemije čime omogućuje ulazak Ca^{2+} u stanicu (48).

1.7.1.3 Oksidacijski stres

Ishemija u mozgu potiče stvaranje superoksidnog iona (O_2^-) koji je preteča vodikova peroksida (H_2O_2) iz kojega potom nastaje hidrosilni radikal (OH^\cdot). Reaktivni kisikovi spojevi pokazuju čitav spektar djelovanja na molekularnoj razini: otpuštanje Ca^{2+} iz unutarstaničnih depoa, denaturacija proteina, inaktivacija enzima, peroksidacija lipida, oštećenja citoskeleta i same DNA. Na staničnoj razini najvažnije je oštećenje mitohondrija, pogotovo narušavanje integriteta unutarnje mitohondrijske membrane čime se ometa stvaranje ATP-a i transport elektrona. Citokrom C koji je sastavni dio sustava za oksidacijsku fosforilaciju pojačano se otpušta, a budući da je on okidač za apoptozu, pri umjerenom oksidacijskom stresu stanice mozga odumiru programiranom smrću za razliku od snažnog oksidativnog stresa kada tkivo umire nekrotskim procesom (49). NO je slobodni radikal topljiv u vodi i u lipidima, nastaje iz L-arginina djelovanjem NO sintaza (NOS). NOS I i NOS III eksprimiraju se u živčanom tkivu i endotelnim stanicama, a ishemija znatno pojačava njihovu aktivnost. NOS II javlja se u stanicama glije i nakupljenim neutrofilima. Za oštećenje moždanog tkiva uslijed ishemije najpogubnije je djelovanje NOS I i NOS II zato što omogućuju stvaranje NO, a koji uz prisutan superoksidni radikal stvara visoko toksičan peroksinitrit. Djelovanje NOS III je, s druge strane,

zaslužno za zaštitno djelovanje, pogotovo na zonu penumbre, zbog vazodilatacijskog učinka što olakšava reperfuziju, a također i zbog antiadhezijskog učinka na trombocite i leukocite. Stvaranje NO djeluje aktivirajuće na enzim poli(ADP-riboza) polimerazu-1 (PARP-1), koji služi popravku DNA. Povećanom aktivnošću PARP-1 enzima stanica ima povećanu potrošnju nikotinamid adenin dinukleotida (NAD⁺), što slijedom dovodi do oštećenja onih biokemijskih procesa kojima je on nužan, npr. anaerobna glikoliza i stanična respiracija. Tako naposljetku dolazi do iscrpljivanja ATP-a, energijskog nedostatka i smrti živčanih stanica (50).

1.7.1.4 Oštećenje krvno-moždane barijere

Oštećenje barijere koja osigurava integritet moždanog mikrokoliša uslijed ishemije događa se u više vremenskih okvira, a najčešće bifazično. Ubrzo nakon nastanka ishemije, otprilike nakon 2 sata, dolazi do otapanja bazalne lamine u endotelu uslijed čega dolazi do povećane propustljivost krvno-moždane barijere. Takav proces omogućava nakupljanje vaskularnog endotelnog čimbenika rasta, bradikinina, trombina te metaloproteinaza matriksa, dakle molekula koje imaju izraženo proteazno djelovanje. Oksidacijski stres daje impuls za povećano otpuštanje MMP-9 iz stanica glije, neurona i endotelnih stanica, što dovodi do digestije laminina i kolagena (tip I i tip IV) u endotelnoj bazalnoj membrani (lamini). Nakon ranog otvaranja krvno-moždane barijere nastupa druga faza koja se događa dan-dva nakon nastanka infarkta. Prvotno propuštanje membrane dovodi do ekstravazacije i nakupljanja staničnih elemenata. Infiltracija leukocitima pojačava oštećenje tako što se pojačano otpuštaju upalni medijatori iz neutrofila, a pogotovo MMP-9. Izlazak molekula velike molekulske mase iz krvožilnog prostora u prostor moždanog tkiva ima osmotski učinak navlačeći vodu, što izaziva vazogeni edem uzrokujući intrakranijalnu hipertenziju i time sekundarno oštećenje područja mozga koje je pretrpjelo ishemijsku ozljedu. Ukoliko se u terapijskim nastojanjima ostvari brza reperfuzija, može se ublažiti oštećenje krvno-moždane barijere, dok s druge strane uvođenje trombolitičke terapije i zakašnjela reperfuzija mogu pogoršati oštećenje endotela (51).

1.7.1.5 Reperfuzijska ozljeda mozga

Poznato je da se brzom uspostavom cirkulacije može umanjiti veličina lezije nakon ishemijskog moždanog udara te da se može očuvati funkcionalno tkivo u zoni penumbre, ali paradoksalna je pojava kada referfuzija sama dodatno izazove oštećenje, što se naziva referfuzijska ozljeda mozga. Nakon uspostave krvnog protoka u mozgu, nadošli leukociti imaju ključnu ulogu u

novonastalom patološkom procesu, u kojem dolazi do propadanja ishemičnog moždanog tkiva koje bi se dalo spasiti. Leukociti se nagomilavaju izazivajući opstrukciju mikrocirkulacije, uništavaju krvno-moždanu barijeru, oštećuju endotel, otpuštaju citokine i šire upalnu reakciju. Sinergističkim djelovanjem trombociti izazivaju fenomen odsustva ponovnoga protoka, a uz to pojačano oslobađaju vazoaktivne medijatore koji izazivaju spazam krvnih žila te potiču upalnu kaskadu i oksidacijski stres. Aktivacija komponenti sustava komplementa također sudjeluje u stvaranju upalnih molekula koje napadaju stanične membrane i tako su dionici reperfuzijske ozljede mozga.

1.7.1.6 Apoptoza

U slučajevima umjerene ishemije, što je prisutno u zoni penumbre, stanice ne umiru nekrozom, već programiranom staničnom smrću, apoptozom. Promjene koje započinju ovaj proces su oksidacijski stres, oštećenje DNA, aktivacija proteaza i ionska neravnoteža. Citokrom C ima glavnu ulogu u započinjanju apoptoznog mehanizma, a čije je otpuštanje kroz vanjske mitohondrijske membrane uzrokovano ionskom neravnotežom. Citokrom C uz proteine iz porodice Bcl-2 i kaspaze djeluje pogubno na proteine citoskeleta, metaboličke i signalne proteine putem aktivacije endonukleaza, a uzrokuje i fragmentaciju DNA.

1.7.2 Biokemijski biljezi u akutnom moždanom udaru

Biokemijski otisak nekog patološkog zbivanja u organizmu sastoji se iz dvije cjeline: molekule koje se normalno nalaze u tjelesnim tekućinama, ali promijenjenih koncentracija izazvanih patološkim procesom i one molekule koje se pojavljuju u tjelesnim tekućinama tek nakon nastanka oštećenja. Biokemijski biljezi pomažu u dijagnosticiranju akutnog ishemijskog moždanog udara, služe u potvrdi bolesti i u razlikovanju od stanja koja imaju sličnu simptomatologiju, ali su zasebni klinički entiteti. Molekule koje su prepoznate u akutnom ishemijskom moždanom udaru trebale bi imati određena svojstva kako bi zadovoljile zahtjeve koji idealni biljeg mora imati. One bi trebale biti u ulozi razjašnjavanja patološkog procesa, olakšavanja dijagnoze, utvrđivanja mehanizma nastanka moždanog udara, označavanja veličine lezije i težine kliničke slike, uočavanja veličine zone penumbre. Ti molekularni biljezi trebali bi pomagati pri odabiru terapije i konačno služiti za praćenje tijeka liječenja i procjenu dugotrajnog oporavka. Nadalje, poželjne značajke bile bi postojanje laboratorijske pouzdanosti

(unutarlaboratorijske i međulaboratorijske) te mogućnost određivanja biljega iz seruma kako bi se rezultati dijagnostičkog testa mogli dobiti unutar nekoliko sati od nastanka simptoma.

Patofiziološki proces u moždanom udaru označen je specifičnim biokemijskim molekulama s time da imamo topološku podjelu biokemijskih biljega. Mnoštvo molekula dijeli se na biljege oštećenja moždanog tkiva, predstavnike oštećenja moždanog krvožilja, predstavnike upalnog odgovora i predstavnike tromboze (52). Pri nabrojanju čitavog niza biokemijskih spojeva razumno je napraviti sistematizaciju po odjeljku nastanka ili po funkcionalnom okružju pojave tih molekula.

– Stanični sastojci neurona i stanica glije:

Biljezi podrijetlom iz stanica glije su S100- β , glijalni fibrilarni kiseli protein (engl. glial fibrillary acidic protein, GFAP), mijelinski bazični protein (MBP) i protein koji vezuje masne kiseline. Neuronski biljezi su neuron specifična enolaza (NSE), tau-protein, laki protein neurofilamenta, N-acetil aspartat, protutijela na NMDA receptor i protein-1 sličan vizininu. Od nabrojanih biljega samo se S100- β i NSE koriste u praksi, ali češće kao tumorski biljezi. Tako je S100- β biljeg melanoma, s osobitim značajem za praćenja pojave metastaza u području mozga. NSE je biljeg neuroblastoma, ali se u onkološkoj dijagnostici više rabi za praćenje karcinoma pluća (karcinom ne-malih stanica).

Neurološka primjena proteina S100- β očituje se još i u provjeri stupnja traumatološke ozljede glave. Naime, pri traumi glave jedan od traženih dijagnostičkih postupaka je slikovni prikaz dobiven s pomoću CT-a, koji ima diferencijalno dijagnostičku važnost za utvrđivanje subduralnog hematoma kao po život opasne ozljede. Mnoge osobe s malom ozljedom glave (engl. minor head injury), bez hemoragijskih pojava, tim postupkom su izložene suvišnom izlaganju ionozirajućem zračenju. Ukoliko određujemo koncentraciju proteina S100- β i ona ne prelazi razdjelnu vrijednost 0,12 ng/L postizemo poštedu bolesnika od nepotrebnog zračenja uz visoku negativnu prediktivnu vrijednost od 99,7 % (53) za klinički relevantne ozljede mozga. Ostali biljezi se za sada rabe u istraživačke svrhe.

– Biljezi oksidacijskog stresa:

Uz mjerenje sniženja razine različitih antioksidansa (askorbinska kiselina, retinol, urati, karotenoidi, α -tokoferol i ostali), određuju se biljezi lipidne peroksidacije, F2 izoprostani. Rutinski se određuje samo razina urata, dok se ostale molekule koriste uglavnom u posebnim ispitivanjima.

– Tkivno nespecifični biljezi:

To su hemostatski biljezi: trombomodulin, D-dimeri i inhibitor aktivatora plazminogena-1 (engl. PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1). Upalni biljezi su upalni ili protu-upalni

citokini: IL-1, IL-6, IL-10, TNF α , VCAM-1 te C-reaktivni protein. Biljezi razgradnje tkiva su metaloproteinaze matriksa i to MMP-9 i MMP-3 te njihovi inhibitori (tkivni inhibitori metaloproteinaza). Biljezi apoptoze su kaspaza-3 i Fas ligand. U ovu skupinu također spadaju natrijuretski peptidi: MR-pro ANP (engl. mid-regional-pro atrial natriuretic peptide) i NT-proBNP (engl. N-terminal-pro brain natriuretic peptide), ishemijom modificiran albumin, nukleozid-difosfat kinaza A, deglikaza proteina DJ-1 (kodirana genom PARK7), poliaminski metaboliti, protein degradacije fuzije ubikvitina-1 te glutation-S-transferaza P1. U svakodnevnoj laboratorijskoj praksi koristi se određivanje D-dimera, CRP-a i natrijuretskih peptida, dok preostali biljezi za sada nalaze mjesto u istraživačkom radu.

Od navedenih biljega najveći dijagnostički potencijal imaju sljedeći biomarkeri: GFAP, MBP, deglikaza proteina Dj-1 (PARK 7), protein koji vezuje masne kiseline, protutijela na NMDA receptor i malonildialdehid. Ostali gore navedeni biljezi imaju znatniju ulogu u prognozi bolesti, predviđanju komplikacija i funkcionalnog ishoda tj. oporavka.

U izučavanju kardiovaskularnih bolesti u novije vrijeme pojavila se čitava skupina biokemijskih molekula koje djeluju kao neurohormoni, a podrijetlom su iz adipoznog tkiva odakle im potječe i skupni naziv adipokini. Specifično djelovanje adipokina očituje se u aterosklerozi, a sudjeluju općenito i u upalnoj reakciji. Adipokini najčešće povezani s ishemijskim moždanim udarom su adiponektin, leptin, rezistin, visfatin, vaspin i grelin. Ovi biljezi još uvijek su u istraživačkoj primjeni.

Razne molekule mogu odražavati metaboličke promjene nastale uslijed akutnog moždanog udara. Homocistein, kao neovisni čimbenik u vaskularnoj patologiji, povezuje se s akutnim ishemijskim moždanim udarom. Urati su također čimbenik rizika za razvoj akutnog ishemijskog moždanog udara, poglavito skrivenog moždanog udara (engl. silent brain infarction) (54). Pri razmatranju povećane razine urata važno je napomenuti nerazjašnjenu funkciju u patofiziologiji moždanog udara. S jedne strane su oksidacijskim djelovanjem povezani s nastankom aterosklerotskog incidenta, a s druge strane djeluju neuroproteksijski kao najznačajniji čimbenik uklanjanja slobodnih radikala. Polipeptid kopeptin je pokazatelj akutnog hemodinamskog stresa i prognostički je biljeg ishemijskog moždanog udara. Niz biokemijskih pokazatelja koji sudjeluje u označavanju metaboličkog sindroma, a koji je nedjeljivo povezan s cerebrovaskularnim incidentima, su razina glukoze i lipidni parametri. Hiperglikemija je prisutna nakon pojave akutnog moždanog udara kod približno 40 % bolesnika (55) te pokazuje bifazični obrazac povišenja razine glukoze. Uz uobičajene lipidne parametre, ukupni kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol i trigliceride značajno je spomenuti apolipoprotein-C1 i

apolipoprotein-C3. Promjena koncentracije lipidnih parametara ima dijagnostički i prognostički značaj u akutnom ishemijskom moždanom udaru.

1.8 Prognostički biljezi moždanog udara

Brojnost serumskih biljega pri procjenjivanju stanja nakon moždanog udara te pri određivanju stupnja i brzine oporavka, bilo kratkoročnog ili dugoročnog, dosegla je imponantnu veličinu. Potencijalna klinička uporaba pojedinih biljega raznovrsna je u predikciji ishoda akutnog ishemijskog moždanog udara. Tako se uporabom serumskih, ali i biljega iz cerebrospinalne tekućine, može određivati prognoza ishemijskog moždanog udara, procjenjivati volumen samog infarkta, predviđati rizik od hemoragijske transformacije ishemijskog vaskularnog incidenta, pogotovo nakon provođenja trombolitičke terapije i predviđati opetovanu pojavu ishemijskih lezija. Nekoliko skupina prognostičkih biljega, koji su nespecifični po mjestu pojave unutar patofiziološkog procesa, u dobroj mjeri ocrtavaju povezanost biljega i funkcionalnog ishoda.

1.8.1 Neuroendokrini biljezi

Svaki cerebrovaskularni patološki proces jest naglo i ozbiljno narušavanje homeostaze krvožilnog i središnjeg živčanog sustava, a to je za organizam stres, kako ga definira McEwen (56). Aktivacija simpatičkog sustava i hipotalamus-hipofizno-adrenalne osovine predstavljaju najraniji odgovor na stres. Biljezi simpatičkog živčanog sustava su kateholamini, neurotransmiteri nastali metabolizmom aminokiseline tirozina, a predstavljaju ih noradrenalin, adrenalin, metanefrin i dopamin. Noradrenalin se stvara u *lokusu ceruleusu* odakle se širi u različite dijelove mozga (hipotalamus, hipokampus, amigdala, prefrontalna kora) te u tom dijelu predstavlja poveznicu simpatičkog sustava i hipotalamus-hipofizno-adrenalne osovine. Prognostički doseg ovih biljega je najizraženiji u povezanosti rizika i nastanka infekcija nakon akutnog moždanog udara, budući da je imunosupresivna uloga ovog sustava značajna, jer dovodi do povećane koncentracije kortizola. Šira klinička primjena ovih biljega izostala je zbog analitičke nepouzdanosti,

jer zbog složenih i zahtjevnih predanalitičkih uvjeta rezultati su često bivali proturječni.

Natrijuretski peptidi su vazoaktivni medijatori koji se dijelom luče uslijed simpatičke pobude čija je prvenstvena uloga u reguliranju krvnog tlaka s pomoću mehanizama vazodilatacije,

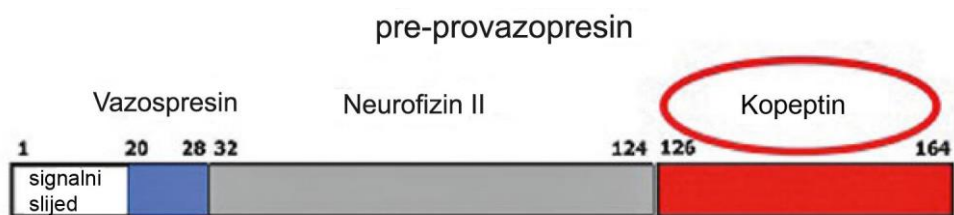
natriureze i diureze. Glavni predstavnici ove skupine hormona su atrijski natrijuretski peptid (ANP) i moždani natrijuretski peptid (engl. BNP, brain natriuretic peptide). Dokazano je povećano lučenje ANP-a iz moždanog tkiva uslijed ishemije, a uz to ovaj biljeg ima prediktivni značaj u određivanju mortaliteta (57). Kratko poluvrijeme raspada ovog peptida ograničava puni doseg njegove kliničke uporabe. U uporabu je stoga uveden stabilniji oblik prohormona, MR-proANP (engl. midregional-pro atrial natriuretic peptide), koji je pokazao prognostičku vrijednost tako što povećava prognostički značaj NIHSS-a, zatim samostalno predviđa mortalitet nakon moždanog udara i dugotrajni funkcionalni ishod (58). Uporaba BNP-a, pogotovo stabilnijeg oblika, N-terminalnog dijela proBNP-a (NT-proBNP) pokazala je prognostički značaj u procjeni vaskularnog rizika u moždanom udaru. Budući da se ovaj peptid luči nakon dilatacije ventrikularne stijenke, postoji povezanost razine ovog biljega s kardiembolijskim moždanim udarom (omjer izgleda, OR iznosi 5,1 uz razdjelnu vrijednost NT-proBNP-a <77 pg/mL) (59). Njegova uporaba ipak nije donijela značajnije poboljšanje u odnosu na prognostički značaj samih kliničkih znakova.

Akutni ishemijski moždani udar stres je za organizam *per se*, jer stres je po definiciji Sapolskog „sve ono što izbacuje tijelo iz homeostatske ravnoteže“ (60). Na poticaj stresora organizam odgovara najprije aktivacijom autonomnog živčanog sustava putem hipotalamus-hipofizno-adrenalne osovine, djelovanjem koje se luče stresni hormoni.

Reakcija na stres koja se širi moždanim tkivom nakon moždanog udara i to putem neurotransmitera serotonin i kolina, zahvaća limbički sustav i moždano deblo. Unutar ovih struktura je hipotalamus s paraventrikularnom jezgrom iz koje se luči hormon koji otpušta kortikotropin (engl. CRH, corticotropin releasing hormone), a koji naposljetku pokreće hormonsku kaskadu znanu kao hipotalamus-hipofizno-adrenalna osovina. CRH djeluje na prednji režanj hipofize gdje potiče lučenje kortikotropina (engl. ACTH, adrenocorticotropic hormone), ali u tom djelovanju nije usamljen. Naime, iz hipotalamusa, a putem neurohipofize, dolazi arginin vazopresin (AVP) koji sinergičnim učinkom uz CRH djeluje na poticanje lučenja ACTH-a. Vezivanjem AVP-a na V1b receptore na prednjem režnju hipofize potiče se lučenje ACTH. Ovaj način stimulacije pokazao se kao rezistentan na regulaciju negativnom povratnom spregom, za razliku od lučenja posredovanog s CRH-om (61). Kora nadbubrežne žlijezde na stimulus kortikotropina izlučuje kortizol koji se pokazao kao prognostički biljeg u akutnom ishemijskom moždanom udaru i to kao bolji prediktor mortaliteta nego funkcionalnog ishoda (62). Dijagnostička vrijednost određivanja razine kortizola u smislu procjene oštećenja moždanog tkiva je upitna jer moramo imati intaktni prednji režanj hipofize i nadbubrežnu žlijezdu, kako bi nam koncentracija kortizola reflektirala stupanj ishemijske lezije. Poželjno bi

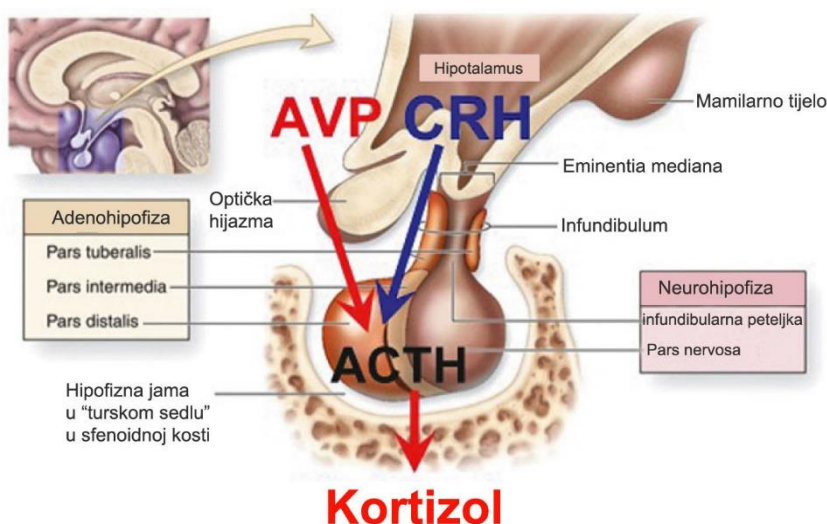
bilo određivati hipotalamičke hormone CRH i AVP jer oni zaobilaze problem prolaska kroz krvno-moždanu barijeru, izravno se lučeći u cirkulaciju i ocrtavaju patološki proces u mozgu. Vrlo je teško određivati ove hormone koji imaju prekratko poluvrijeme zadržavanja u cirkulaciji (uklanjaju se iz plazme putem bubrega unutar nekoliko minuta). AVP je mala molekula što predstavlja analitički problem, snažno se vezuje za trombocite i nestabilan je na sobnoj temperaturi. Upravo iz tog razloga, pronađen je njegov stabilniji prethodnik, preprohormon arginin vazopresina, kopeptin.

Kopeptin je glikopeptid sastavljen od 39 aminokiselina čiji središnji dio je bogat leucinom i predstavlja C-terminalni dio pre-pro-AVP-a. Otkriven je 1972. g. od strane Holwerde (63). Točna fiziološka uloga kopeptina još nije detaljno razjašnjena, ali se smatra da sudjeluje u pravilnom prostornom smatanju molekule prekursora tj. pre-pro-AVP-a putem glikozilacije (64). Molekula prekursora sastoji se od signalnog slijeda od 20 aminokiselina, polipeptida AVP-a od 8 aminokiselinskih ostataka, neurofizina II koji se sastoji od 92 aminokiseline i na C-terminalnom dijelu je kopeptin od 39 aminokiselina (Slika 1).



Slika 1. Struktura molekule prekursora arginin vazopresina (AVP) tj. pre-pro-AVP-a (Prema: Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. Swiss Med Wkly. 2010; 140: w13101).

Takva molekula stvara se u magnocelularnim, neurosekreternim neuronima paraventricularnih jezgara hipotalamusa i supraoptičkih jezgara. Do biološki aktivne konformacije molekule vazopresina molekula prekursora prolazi kroz četiri enzimske kaskade. Nakon uklanjanja signalnog peptida, dolazi do smatanja provazopresina i smještanja AVP-a u vezni „džep“ neurofizina II. Nakon stvaranja disulfidnih mostova unutar AVP-a i neurofizina II i glikozilacije kopeptina, provazopresin se isporučuje u neurosekretorne granule. Proteolitičko cijepanje prekursorske molekule zbiva se tijekom aksonskog prijenosa kroz infundibulum do stražnjeg reznja hipofize (65). (Slika 2).



Slika 2. Topografija nastanka molekule prekursora AVP-a (Prema: Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. Swiss Med Wkly. 2010; 140: w13101).

Kopeptin se luči u ekvimolarnom odnosu skupa s AVP-om, a stabilan je oblik u serumu i plazmi na sobnoj temperaturi nekoliko dana, što mu osigurava jednostavno određivanje *ex vivo*. Uloga i značaj određivanja kopeptina istraživana je u mnogim organskim sustavima i raznim patološkim stanjima. Morgethaler i sur. istraživali su povećane razine koje nalazimo u septičkom šoku (66). Analizom krivulje odnosa specifičnosti i osjetljivosti (engl. ROC, receiver operating characteristic) uz razdjelnu vrijednost koja je 20 puta viša od normalne populacije dobili su osjetljivost od 61,5 % i specifičnost od 83,8 %. Ista skupina znanstvenika istraživala je značaj kopeptina u infekcijama donjeg respiracijskog trakta i utvrdila je da su u bolesnika s pneumonijom kopeptin i indeks ozbiljnosti pneumonije bili bolji pokazatelji težine bolesti, nego standardni upalni biljezi kao što su CRP i prokalcitonin (67). U patofiziologiji srca neurohormonalna aktivacija igra važnu ulogu te je kopeptin kandidat za praćenje tijeka i ozbiljnosti bolesti. Uporaba određivanja kopeptina i BNP-a kod zatajenja srca poboljšala je predikciju smrti i to značajnije kopeptin ($P < 0,001$) od dobi bolesnika ($P < 0,05$). U predviđanju rehospitalizacije, BNP i dob bolesnika ($P < 0,001$) bili su značajniji prediktori nego kopeptin ($P < 0,05$) (68). Značaj određivanja kopeptina u akutnom koronarnom sindromu prikazan je već 2007. g. od strane Tanga i sur., kada su kombinirajući određivanje troponina T i kopeptina napravili algoritam za rano isključenje akutnog infarkta miokarda. Dualna strategija donijela im je dijagnostičku osjetljivost od 98,8 % i negativnu prediktivnu vrijednost od 99,7 % (69). Tako je 2015. godine Europsko kardiološko društvo donijelo smjernice za liječenje bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, bez perzistentne ST-elevacije, u kojima predlažu uporabu kopeptina kao biljega s dodanom vrijednošću za rano isključenje bolesti, uz uporabu troponina I ili T, pa čak i uz troponine visoke osjetljivosti (70).

Patofiziološka poveznica između razine kopeptina i ozbiljnosti akutnog ishemijskog moždanog udara te prognostičke uloge u odnosu na ishod bolesti nije u potpunosti rasvijetljena. Nedvojbeno je kako visina koncentracije kopeptina u krvi izravno oslikava razinu stresa nastalog samim moždanim udarom tako što je porast AVP-a odgovor hipotalamus-hipofizno-adrenalne osovine na ishemijsku leziju. Ovdje je značajno napomenuti da AVP odigrava ulogu u održavanju osmotske dinamičke ravnoteže, a time i kardivaskularnog integriteta. On je djelatan vazokonstriktor očitujući se putem stimulacije V1 receptora na glatkoj muskulaturi krvnih žila (71). Djelujući na V1a receptore AVP može potaknuti aktivaciju trombocita (72), a putem istih receptora, utječući na natrijeve transportere na krvno-moždanoj barijeri, sudjeluje u nastanku edema mozga (73). Nastanak edema mozga peripenumbralno ima značajnu ulogu kod bolesnika čiji je funkcionalni ishod lošiji, a pojedina ispitivanja nalaze da sam edem mozga i povećani volumen tjelesne tekućine može izazvati porast koncentracije AVP-a (74). Nadalje,

povezanost razvitka vazogenog edema mozga i kopeptina ostavlja mogućnost terapijskoj primjeni antagonista receptora za AVP.

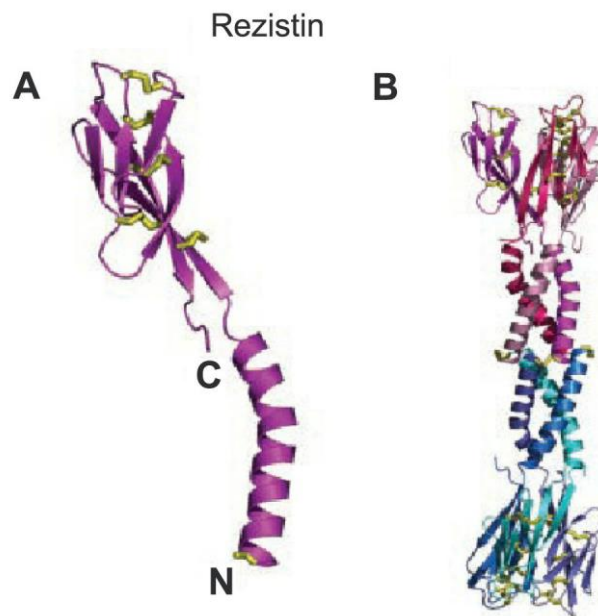
Prognostički značaj razine kopeptina i funkcionalnog ishoda mjerenog nakon 3 mjeseca od iktusa te smrtnosti, predstavljen je u istraživanju Katan i sur. (75). Kopeptin kao neovisni prognostički parametar povećava prognostičku točnost mjere ozbiljnosti moždanog udara mjerenog NIHSS ljestvicom. Prediktivna snaga kopeptina je dokazana i nakon jedne godine od nastupa akutnog ishemijskog moždanog udara u usporedbi s drugim biljezima (BNP, CRP, broj leukocita i koncentracija glukoze) čime povećava prediktivni značaj NIHSS ljestvice (76,77). Kopeptin se pokazao kao značajni prognostički biljeg pri razlučivanju rekurentnog moždanog udara kod bolesnika kojima je dijagnosticirana TIA. Postavljena je razdjelna vrijednost koncentracije kopeptina od 13,8 pmol/L, uz uvjet da postoji arterioskleroza velikih arterija, koja ukazuje na vjerojatnu rekurenciju moždanog udara unutar tjedan dana nakon dijagnosticirane TIA-e (78). Isto tako pokazan je prognostički značaj razine kopeptina kod bolesnika s TIA-om kojima je određivan stupanj rekurentnosti moždanog udara nakon godine dana, poglavito nakon kardioembolijskog vaskularnog događaja (79).

1.8.2 Adipokini

U podlozi nastanka ishemijskoga moždanog udara izvjestan je kronični upalni poremećaj stijenke cerebrovaskularnog krvožilja. Promjene koje zahvaćaju endotelne stanice u interakciji su s monocitima tj. makrofagima te sa stanicama glatkih mišića krvnih žila, što čini okruženje koje se može povezati s djelovanjem upalnih citokina i različitih adipokina, brojne skupine proteina podrijetlom iz adipoznog tkiva odakle im naziv i potječe. Najispitivaniji su adiponektin, leptin i rezistin, a nešto rjeđe adipisin, visfatin, apelin i vaspin. Patofiziološka uloga ovih proteina u aterosklerotskim procesima zasniva se na njihovom djelovanju na razinu glukoze, na metabolizam lipida, na visinu krvnog tlaka, na funkciju endotela i na mehanizam koagulacije krvi. Većina ih djeluje tako da potiču razvoj subkliničke upale, metabolički sindrom i dislipidemiju, a što su sve patološki procesi u podlozi razvitka ateroskleroze, pa time i cerebrovaskularnih bolesti.

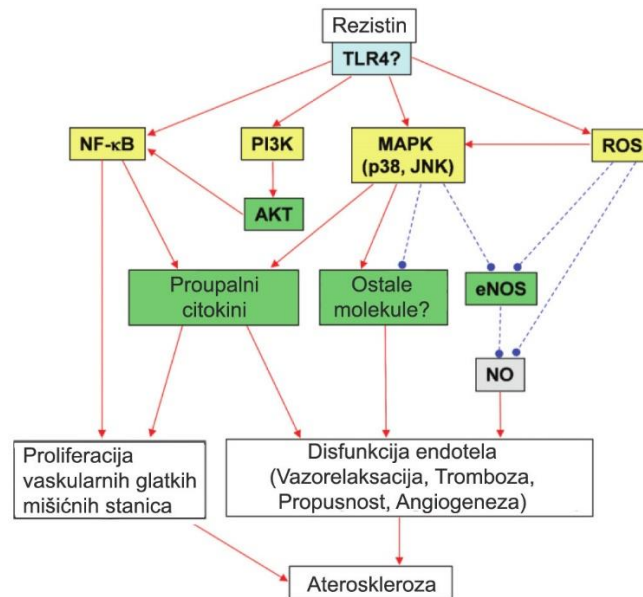
Rezistin je otkriven relativno nedavno, 2001. godine, radom skupine pod vodstvom prof. Mitchella Lazara (80). Ispočetka je nazivan prema mjestu na kojem je pronađen tj. u upalnoj zoni 3, (engl. FIZZ3, Found in Inflammatory Zone 3) ili sekretorni čimbenik specifičan za adipocite (engl. ADSF, Adipocyte-specific Secretory Factor). Molekula otkrivena u mišjim adipocitima je izazivala rezistenciju na inzulin, odakle joj i naziv „rezistin“, a uz to

hipoglikemik rosiglitazon je smanjivao koncentraciju rezistina što je dovelo istraživače na zaključak da je rezistin poveznica između pretilosti i šećerne bolesti. Rezistin je protein sastavljen od 108 aminokiselinskih ostataka i pripada porodici proteina bogatih cisteinom, tzv. RELM (engl. Resistin-Like Molecules). Kodira ga gen RETN koji je smješten na 19. kromosomu (p13.3), a sastoji se od četiri eksona i tri introna. U ljudskom organizmu uglavnom se sintetizira u makrofagima i monocitima, neadipocitnoj stromalnoj frakciji bijelog adipoznog tkiva (81), a manjim dijelom u adipocitima i hepatocitima (82), te se u cirkulaciji nalazi u obliku trimera i oligomera (trimerni oblici koji su povezani disulfidnim vezama) (Slika 3.).



Slika 3. Monomer (A) i heksamer (B) rezistina (Prema: Geyikli I, Akan M. Resistin as a new molecule. Afr J Pharm Pharmacol. 2011; 5(9): 1182-1189.)

Oligomerni oblik se pokazao kao snažniji stimulator stvaranja upalnih citokina (71), a aktivnost rezistina dodatno je pojačana fizičkom interakcijom rezistina i heparanaze (83). Receptor za rezistin nije u potpunosti razjašnjen, ali se receptor 4 sličan Tollu (engl. TLR 4, Toll-like receptor 4) izdvaja kao kandidat. Naime, on služi kao receptor nakon čije aktivacije dolazi do ekspresije raznih molekula (NF- κ B, fosfatidilinozitol-3 kinaza, MAPK, reaktivni kisikovi spojevi) koje razjašnjavaju upalne učinke rekombinantnog humanog rezistina dodanog mijeloidnim i epitelnim stanicama (84) (Slika 4).



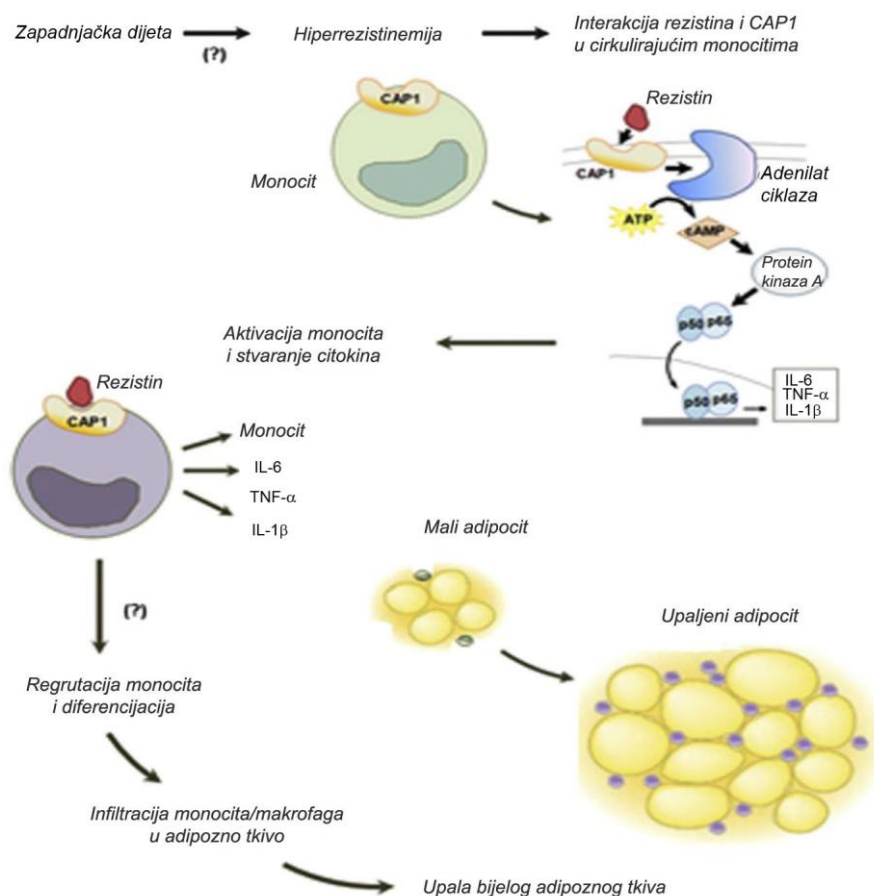
Slika 4. Djelovanje rezistina putem receptora TLR4 (Prema: Jammaludin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. Br J Pharmacol. 2012; 165: 622-632.).

Razina glukoze, inzulina i upalna stanja potiču sekreciju rezistina, a njegova razina u krvi je razmjerna koncentraciji upalnih citokina (TNF- α , IL-6, IL-1 β) te lipopolisaharida, ICAM-1, VCAM-1, što baca svjetlo na činjenicu da su koncentracije adipokina npr. adiponektina i rezistina biljezi kronične subkliničke upale, a ne da su uzročni čimbenik upale (85). Modulacijska uloga rezistina na razvitak upale, a time i ateroskleroze vidljiva je u nekoliko odjeljaka. On potiče migraciju i proliferaciju endotelnih stanica, povećava propusnost tih stanica što dovodi do povećane adhezije i infiltracije monocita, a što je posredovano p38 MAPK /kinaza regulirana izvanstaničnim signalom (engl. ERK, extracellular signal-regulated kinase,) signalnim putem (86). Nadalje, rezistin povećava izvanstaničnu ekspresiju mnogih adhezijskih molekula, u ovom slučaju upalnih čimbenika kao što su, VCAM-1, ICAM-1, P-selektin i metaloproteinaze matriksa. Uslijed oksidacijskog stresa inhibira NO sintazu u endotelu krvne žile, što dovodi do smanjivanja koncentracije NO te povećavanja propusnosti stanica endotela. Resistin aktivira transkripcijske čimbenike koje potiče inzulin npr. NF- κ B koji dalje potiče upalne medijatore (87).

Isprva se utvrđivala povezanost rezistina s metaboličkim sindromom, ali dok su Stepan i Lazar (88) pokazali povezanost koncentracije rezistina i rezistencije na inzulin u glodavaca, Nagaev i Smith (89) su, suprotno rezultatima Parka i sur. (82), utvrdili da nema stvaranja rezistina u

izoliranim humanim staničnim kulturama adipocita niti u mišićnim stanicama. Utvrdili su i da nema povezanosti razine rezistina sa šećernom bolešću tipa 2 niti s rezistencijom na inzulin. Skupina istraživača na čelu s Lehrkeom (90), 2004. g. objavila je rad kojim dokazuje povezanost izražaja rezistina tijekom upalne reakcije. Shetty i sur. (91) utvrdili su da je povezanost s upalnim biljezima (PAI-1, CRP i tkivni aktivator plazminogena) veća kod adiponektina nego kod rezistina. Lehrke i sur. pokazali su međudjelovanje adipocita i makrofaga u indukciji rezistina putem upalnih medijatora TNF- α i IL-6. Primijećeno je da u upalnim stanjima i u šećernoj bolesti tipa 2 upalni medijatori povećavaju razinu rezistina. Reilley i sur. (92) nastavili su prethodno objavljeni rad od Lehrkea, te je godinu dana nakon toga nađena poveznica rezistina kao proupalnog čimbenika i ateroskleroze. Potvrdili su povezanost rezistina s upalnim biljezima, ali je dodatno utvrđena povezanost rezistina i koronarne kalcifikacije, neizravne mjere aterosklerotskih promjena. Burnett je sa suradnicima ukazao na mogući značaj rezistina u aterogenezi (93). Rezistin inducira porast MCP-1 i sVCAM-1 u endotelu arterija, a i mRNA rezistina nakuplja se u aterosklerotskim lezijama.

Nedavno je detaljno razjašnjena poveznica između rezistina i nastanka ateroskleroze (94). Identificiran je funkcionalni receptor za rezistin na monocitima, a to je protein 1 povezan s adenilat-ciklazom (engl. adenylyl cyclase-associated protein 1, CAP1). Rezistin se izravno veže na CAP1 u monocitima i povećava koncentraciju unutarstaničnog cikličkog AMP-a koji povećava aktivnost protein-kinaze A, uslijed čega je povećana transkripcija upalnih citokina (IL-4, TNF- α i IL-1 β) aktivacijom NF- κ B signalnog puta. Monociti/makrofagi infiltriraju se u adipocite izazivajući kroničnu upalu te time stvaraju patološku podlogu za razvoj ateroskleroze (Slika 5).



Slika 5. Način izazivanja upale u adipocitima putem rezistina i njegova receptora CAP1 (Prema: Lee S, Lee HC, Kwon YW, Lee SE, Cho Y et al. Adenylyl cyclase-associated protein 1 is a receptor for human resistin and mediates inflammatory actions of human monocytes. Cell Metabolism, 2014; 19(3): 484-497).

Istraživanja koja su dovela u vezu razinu rezistina i rizik za razvoj akutnog ishemijskog moždanog udara dala su proturječne rezultate. Weikert i sur. pokazali su povezanost povišene koncentracije rezistina s višim rizikom za razvoj infarkta miokarda, ali ne i za nastanak ishemijskog moždanog udara (95). Nasuprot tomu, u istraživanju Hisayama (96), utvrđena je povezanost povećane vrijednosti rezistina kao neovisnog čimbenika rizika za razvoj lakunarnoga i aterotrombotskoga moždanog udara u japanskoj populaciji. U sklopu obuhvatnog istraživanja, Women's Health Initiative, provedeno je istraživanje o hormonima i biomarkerima koji predviđaju moždani udar (engl. Hormones and Biomarkers Predicting Stroke Study) (97). Zaključak toga istraživanja kazuje da je razina rezistina povezana s povećanim rizikom iznenadnog ishemijskog moždanog udara u žena koje su u postmenopauzi.

Drugo takvo važno istraživanje je od Rajpathaka i sur. (98) koja utvrđuje da je razina rezistina u znatno većoj mjeri povezana s povećanim rizikom od incidentnog ishemijskog moždanog udara kod žena u postmenopauzi i to neovisno o povećanoj tjelesnoj težini ili ostalim kardiovaskularnim čimbenicima rizika. Prognostički značaj, nadalje, potvrđen je u proučavanju „Prospective Epidemiological Study on Myocardial Infarction“ – (PRIME) (99). Tamo je pokazano da dodavanjem E-selektina i rezistina u dotadašnji model procjene rizika od nastanka ishemijskog moždanog udara osiguravamo uvećanu i dodatnu prognostičku vrijednost. Povezanost razine rezistina i ozbiljnosti moždanog udara zabilježena je u ispitivanju obavljenog na ženama u istraživanju manjeg opsega (100).

1.8.3 Urati

Patobiokemijska uloga povišene razine urata u cerebrovaskularnim bolestima odvija se preko dviju grana. Jedna je povezanost hiperuricemije s metaboličkim sindromom kojom se preko povezanosti hipertenzije, inzulinske rezistencije i visceralne pretilosti povećana razina urata dovodi u vezu s etiopatogenezom aterosklerotskih promjena (101). Naime, pokazana je predisponirajuća uloga povišene koncentracije urata na endotelnu disfunkciju kada se ova procjenjuje ultrazvučnim određivanjem debljine između medije i intime u karotidnim arterijama (102).

Druga grana nam povezuje povećanu razinu urata s oksidacijskim statusom i posljedično na veličinu oksidacijskog stresa unutar ishemijske kaskade u akutnom ishemijskom moždanom udaru. Urati su najzastupljeniji antioksidans prisutan u krvnoj plazmi, deseterostruko većih koncentracija od npr. askorbinske kiseline ili vitamina E. Značajno uklanjaju superoksid, hidroksilne radikale, singletni kisik, te keliraju dvovalentne metale i sprječavaju razgradnju superoksid-dismutaze. U moždanom tkivu količina endogenih antioksidanasa je ograničena u usporedbi s ostalim organima pa je time moždano tkivo osjetljivije na patofiziološke promjene koje se odvijaju uslijed povećane koncentracije reaktivnih kisikovih spojeva (89). Povećanje koncentracije slobodnih radikala u mozgu objašnjava se velikom potrošnjom kisika, prisutnim lipidima koji brzo prelaze u peroksidni oblik te visokim koncentracijama iona željeza (103). Urati su pokazali neuroproteksijsku ulogu od stanične smrti uzrokovane glutamatom u kulturi hipokampusnih neurona na animalnom modelu (104).

Urati mogu imati dvojaku ulogu u metabolizmu slobodnih radikala, antioksidacijsku i oksidacijsku. Antioksidacijsko djelovanje manifestira se u blokiranju oksidacije LDL-a ukoliko je ta reakcija posredovana ionima Cu^{2+} . Ako su prisutni lipid-hidroksiperoksidni radikali

prevladat će oksidacijski učinak urata na LDL (105). Oksidacijska uloga urata očituje se djelovanjem na smanjenje stvaranja NO, aktivacijom NF-κB, MAPK i ciklooksigenaze 2, čimbenika koji potiču proliferaciju glatkih mišića vaskularne stijenke, a time i nastankom aterosklerotskoga plaka.

U radu Srikrishne i Suresha (106) pokazana je povezanost povećane koncentracije urata s nastankom ishemijskog moždanog udara i to posebno kod onih slučajeva kada su zahvaćene velike krvne žile.

1.8.4 Glukoza

Razina glukoze, pri čemu uglavnom govorimo o hiperglikemiji, već je dugo i dobro poznat čimbenik rizika za razvoj kardio- i cerebrovaskularnih bolesti. Matz je u radu iz 2006 g. (107) hiperglikemiju nakon akutnog ishemijskog moždanog udara definirao kao razinu glukoze od 6,1 do 8,0 mmol/L u trajanju od 72 sata nakon nastupa bolesti. Odnos promjene u koncentraciji glukoze i razvoja ishemijskog moždanog udara je dvosmjernan. Naime, ljudi sa šećernom bolešću imaju dvostruko veći rizik od dobivanja moždanog udara od onih koji nemaju šećernu bolest, čak i kada se regresijskom analizom korigiraju ostali čimbenici rizika (108). S druge strane, sam moždani udar povisuje razinu glukoze (stresna hiperglikemija) koja utječe na klinički ishod moždanog udara (109). Stresna hiperglikemija oštećuje funkciju endotela krvnih žila u mozgu tako da povećava oštećenje krvno-moždane barijere i aktivira MMP-9 (110). Nadalje, potiče upalni čimbenik transkripcije NK-κB koji povećava ekspresiju adhezijskih molekula u endotelu. Visoka razina glukoze povećava koncentraciju molekule ICAM-1 i infiltraciju neutrofilnih granulocita na mjestu ishemije što povećava oštećenje moždanog tkiva nastalo uslijed ishemije (111).

U pokušaju utvrđivanja je li hiperglikemija neovisni prediktor za loš funkcionalni ishod ili ne, Weir (112) je još prije dva desetljeća potvrdio da povećana razina glukoze snažnije predviđa smrtnost i daljnji pobol nakon akutnog ishemijskog moždanog udara i to neovisno o ostalim nepovoljnim predikcijskim čimbenicima.

Lošiji funkcionalni ishod nakon ishemijskog moždanog udara je zabilježen u 30 do 40 % bolesnika s hiperglikemijom (113). Povezanost hiperglikemije i lošeg funkcionalnog ishoda je također jedan od rezultata istraživanja GLIAS (engl. GLyceria In Acute Stroke). Tamo je zabilježeno da je koncentracija glukoze veća od 8,5 mmol/L određena bilo kada unutar 48 sata nakon ictusa, a ne samo razina glukoze pri prijemu, povezana s lošim ishodom neovisno o ostalim pokazateljima poput volumena infarkta, jačine moždanog udara, dijabetesa ili dobi

(114). Nadalje, povećana razina glukoze pogoršava ishod u slučaju kortikalnog infarkta, ali ne i u slučajevima lakunarnih moždanih udara (115). Hiperglikemija nepovoljno utječe i na postupak rekanalizacije trombolitičkom terapijom budući da pojačava oštećenje na razini penumbre prevodeći tu zonu u stanje infarkta. Posljedica toga je trostruka veličina područja zahvaćenog infarktoma u usporedbi s euglikemijskom skupinom (116). Isto tako pokazana je obrnuto razmjerna povezanost „spašene“ zone penumbre i razine glukoze kada je samo trećina zone penumbre „spašena“ ukoliko je koncentracija glukoze porasla iznad 10 mmol/L u akutnoj fazi ishemijskog moždanog udara (117).

Brojni radovi utvrdili su povezanost hiperglikemije s lošim funkcionalnim ishodom nakon akutnog ishemijskog moždanog udara. Pojedini autori nalaze da je stresna hiperglikemija kod osoba koje nemaju šećernu bolest više povezana s jačinom moždanog udara te da nema izravne povezanosti s lošim funkcionalnim ishodom (118). Kako stresnu hiperglikemiju nalazimo u otprilike polovice bolesnika s moždanim udarom, sama koncentracija glukoze gubi na značajnosti pri procjeni funkcionalnog ishoda. Koncentracija HbA_{1C} i mjera inzulinske rezistencije (HOMA-IR indeks) bi mogli imati snažniju povezanost s rizikom od smrti, ponovnim moždanim udarom i lošim funkcionalnim ishodom (119). Ukoliko razmatramo smanjenje rizika za pojavu moždanog udara, kontrola koncentracije glukoze je manje važan terapijski cilj nego ostali čimbenici rizika poput visine krvnog tlaka i dislipidemije (120).

1.8.5 Promjene lipidnih parametara u akutnom ishemijskom moždanom udaru

1.8.5.1 Ukupni kolesterol

Promjena koncentracije lipidnih parametara u akutnoj fazi nakon nastanka akutnog ishemijskog moždanog udara tema je istraživanja već dulji niz godina. Još 1975. godine Hollanders i sur. utvrdili su, mada na malom broju ispitanika, da koncentracija ukupnog kolesterola opada tijekom prvih nekoliko dana, a zatim se vraća na početne vrijednosti nakon tri mjeseca (121). Rezultate koji su na tom tragu objavila je također Aull i sur., s time što su obradili podskupinu bolesnika s ishemijskim entitetima (TIA i blagi moždani udar) (122). Suprotan obrazac promjene koncentracije kolesterola naveo je Woo sa suradnicima 1990. godine (123). Oni su utvrdili da postoji početni porast koncentracije ukupnog kolesterola, koji zatim prati pad koncentracije, koji traje sve do tri mjeseca nakon nastanka akutnog ishemijskog moždanog udara.

Kasnija ispitivanja kretanja koncentracije ukupnog kolesterola usmjerila su se na zbivanja unutar 48 sati nakon ictusa. Pad vrijednosti kolesterola od vremena prijama bolesnika s akutnim moždanim udarom do vrijednosti izmjerene sljedećeg dana opisali su Delgado Martinez i sur. (124). Koncentracije kolesterola u hiperakutnoj fazi su bile slične onima mjerenima nakon 3 mjeseca. Nasuprot ovim rezultatima Yan i sur. ustvrdili su da se koncentracije ukupnog kolesterola povećavaju, počevši od onih mjerenih unutar 48 sati od nastanka moždanog udara pa sve do 3 mjeseca poslije nastupa bolesti (125).

Dvojakost uloge kolesterola u patologiji moždanog udara različita je od poznate povezanosti koncentracije kolesterola u koronarnoj srčanoj bolesti. Mogući razlog takve razlike jest u složenoj patofiziološkoj slici ishemijskog moždanog udara u kojoj je nastanak i razvoj ateroskleroze eventualno drukčiji od zbivanja u srcu i kojom se interakcija moždanog krvožilja i okolnog tkiva očituje u drugom svjetlu. U istraživanju ARIC (126), nepostojanje povezanosti koncentracije kolesterola u krvi s nastankom akutnog ishemijskog moždanog udara djelomično se pokušava objasniti različitim utjecajem lipida na razvoj ateroskleroze u intrakranijalnom vaskularnom odjeljku nego u koronarnoj cirkulaciji.

Mada su ispitivanja o kretanju vrijednosti ukupnog kolesterola u akutnoj fazi moždanog udara pokazala nekonzistentnost, daljnja istraživanja bila su usmjerena na prediktivni značaj koncentracije kolesterola.

Neka od istraživanja razmatrala su prognostički značaj sniženih vrijednosti kolesterola izmjerenih u prvih nekoliko dana od nastanka akutnog moždanog udara. Zhao i sur. (127) pokazali su da je niska koncentracija kolesterola povezana s lošijim dugoročnim ishodom moždanog udara i povećanom potrebom za pomoći drugih, pa čak i s ponovnom pojavom moždanog udara. Međutim, nisu utvrdili povezanost niske koncentracije kolesterola s povećanom smrtnošću. Suprotan rezultat polučio je raniji rad od Zulianija i sur. (128) na populaciji starijih bolesnika u kojem nalaze da je niska koncentracija kolesterola povezana s većom kratkoročnom smrtnošću (smrtnost unutar mjesec dana) od ishemijskog moždanog udara.

Druga skupina istraživanja dala je rezultate koji donose prediktivni značaj povišene koncentracije ukupnog kolesterola u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom. Olsen sa suradnicima (129) proveo je retrospektivno ispitivanje nakon desetogodišnjeg praćenja bolesnika u sklopu kopenhavske studije (Copenhagen Stroke Study) (130). Zaključili su, a što je u suglasnosti s nalazom Zulianija i sur., da je povišena koncentracija kolesterola povezana s manjom smrtnošću, ali i da je obrnuto razmjerna jačini moždanog udara. Nadalje, rad Pan i suradnika (131) pokazuje da su više koncentracije kolesterola neovisni pretkazatelj boljeg

dugotrajnog oporavka i to u nekardioemboličkom ishemijskom moždanom udaru, čime se postavlja teza o neuroproteksijskom učinku kolesterola zbog njegovih antioksidacijskih svojstava. Ista istraživačka skupina iznjedrila je rad kojim potvrđuje gore navedenu tezu, ali ovaj put pomoću određivanja motoričke funkcije. Pokazano je da su veće vrijednosti koncentracije kolesterola povezane s boljom dugotrajnom motoričkom funkcijom (procijenjenom uz pomoć Fugl-Meyerove ljestvice) nakon akutnog ishemijskog moždanog udara (132).

1.8.5.2 LDL-kolesterol

U etiopatogenezi ateroskleroze LDL-kolesterol je prepoznat kao ključni čimbenik. On je začetnik toga procesa jer isporučuje supstrat oksidacije, fosfolipid, koji pokreće upalni proces u intimi arterija potičući ekspresiju aterogenih kemokina. S druge strane, LDL-kolesterol je neizravni terapijski cilj lijekova koji snižavaju koncentraciju kolesterola, statina. Postoje terapijske smjernice u kojima je preporučena poželjna razina LDL-kolesterola koju treba održavati (133).

Veličina i smjer promjene koncentracije LDL-kolesterola poznat je u kardiovaskularnim bolestima, ali kada razmatramo cerebrovaskularne bolesti pojavljuju se kontroverze oko povezanosti koncentracije LDL-kolesterola i nastanka moždanog udara. Tziomalos i sur. (134) ustvrdili su da ni ukupni ni LDL-kolesterol nisu povezani s jačinom moždanog udara niti s ishodom za vrijeme boravka u bolnici. Neke ranija istraživanja utvrdila su sličan značaj LDL-kolesterola, tj. da on nije pretkazatelj nastanka ishemijskog moždanog udara (135), dok je subanaliza iz istraživanja PROGRESS (136) pokazala da nema povezanosti između bazične vrijednosti LDL-kolesterola i ponovljenog ishemijskog moždanog udara.

Razmatrajući prognostički značaj razine LDL-kolesterola pri procjeni funkcionalnog ishoda nekoliko istraživanja dalo je nekonzistentne rezultate (137,138). Nedavno istraživanje Yeramaneija u sur. (139) pokazalo je da je povećana vrijednost LDL-kolesterola povezana sa smanjenom kratkoročnom, ali i dugoročnom smrtnošću. Nasuprot takvom nalazu Xing i sur. (140) zaključili su da postoji povezanost između koncentracije LDL-kolesterola i dugoročnog funkcionalnog ishoda (od 3 mjeseca do 3 godine). Kada su uvedene kovarijable pokazano je da LDL-kolesterol nije neovisni prediktor za funkcionalni ishod. Utvrđena je povezanost različitih subfrakcija lipoproteinskih čestica sa smrtnošću nakon akutnog ishemijskog moždanog udara. Zabilježeno je da su nakon akutnog moždanog udara u cirkulaciji češće prisutne čestice LDL III i LDL IVb, te HDL 3a, 3b i 3c koje se ubrajaju u male guste lipoproteinske čestice. One su

neovisni prediktor nastanka akutnog ishemijskog moždanog udara i kratkoročne smrtnosti (141).

Nekoliko je mogućih razloga za nekoherentnost pojavnosti i uloge ukupnog i LDL-kolesterola u patofiziologiji ishemijskog moždanog udara. Upalna podloga koja leži u osnovi aterosklerotskih promjena može biti povezana s metabolizmom lipida u više točaka. Brojni patofiziološki događaji objašnjavaju promjene u koncentraciji lipida nakon akutnog ishemijskog moždanog udara. Uslijed povećane hepatičke sinteze proteina akutnog upalnog odgovora moguća je smanjena sinteza lipoproteina (142). Povišena koncentracija CRP-a dovodi do sniženja koncentracije LDL-i VLDL-lipoproteina selektivnim vezanjem na te čestice, što dovodi do bržeg uklanjanja takvih agregata iz cirkulacije (143). Nadalje, upala može promijeniti raspodjelu lipoproteinskih čestica između intra-i ekstravaskularnog prostora, pa se manje čestice, kao što je HDL-kolesterol, mogu ekstravazacijom izgubiti u ekstravaskularni prostor (144). To slijedom biokemijskih promjena u metabolizmu lipoproteina (međupretvorba lipoproteina) dovodi do umanjenog pretvaranja VLDL-a u LDL, a što za posljedicu ima povišenje koncentracije triglicerida. Ova pretvorba je također smanjena djelovanjem upalnih citokina na smanjenje aktivnosti lipoprotein lipaze, ključnog enzima u ovom procesu (145).

1.8.5.3 HDL-kolesterol

Za razliku od ukupnog i LDL-kolesterola, uloga HDL-kolesterola nije upitna u patologiji aterosklerotski uvjetovanih krvožilnih bolesti. Dodatno svojstvo HDL-kolesterola je to što je ustvrđena mogućnost razlikovanja pojedinih etioloških vrsta moždanog udara obzirom na koncentraciju ovog lipidnog parametra. U istraživanju NOMAS (Northern Manhattan Study) više vrijednosti HDL-kolesterola imaju značajno veću protektivnu ulogu kod aterosklerotskog ishemijskog moždanog udara nego u podtipovima neaterosklerotske etiologije (146). Pri razmatranju uloge HDL-kolesterola u etiopatogenezi ishemijskog moždanog udara nedavni rad Yaghija i sur. (147) baca novo svjetlo na ulogu ove lipoproteinske čestice u ishemijskom moždanom udaru. Različite frakcije HDL-kolesterola imaju veću povezanost s aterosklerotskim bolestima nego ukupni HDL-kolesterol. HDL2 (većeg promjera i manje gustoće) i HDL 3 (manjeg promjera i veće gustoće) su različitog biokemijskog profila. HDL3 čestica u većoj mjeri inhibira oksidaciju LDL-a imajući stoga veći zaštitni značaj za vaskularni metabolizam. U radu Lalouxa i sur. (148) istraživana je uloga lipida u različitim podtipovima moždanog udara. Ustvrđeno je da hiperkolesterolemija prevladava u oblicima moždanog udara koji zahvaćaju velike i male arterije za razliku od kardioembolijskog oblika. Oblik moždanog udara

u kojem su zahvaćene male arterije (engl. SVD, small vessel disease) može se razlikovati od oblika u kojem su zahvaćene velike arterije (engl. LVD, large vessel disease) po tomu što postoji manji stupanj smanjenja vrijednosti HDL-kolesterola. U LVD obliku izraženiji je protektivni učinak HDL-kolesterola. Nakon učinjene cerebralne angiografije utvrđeno je da je stupanj ateroskleroze na bifurkaciji karotidnih arterija obrnuto proporcionalan s koncentracijom HDL-kolesterola. Suprotan zaključak nameće se iz rada Adamsa i sur. (149) u kojem je uspoređivana povezanost koncentracije lipoproteina u kortikalnim nasuprot lakunarnim moždanim udarima, pri čemu su pokazali da je koncentracija HDL-kolesterola viša u lakunarnim nego u kortikalnim moždanim udarima.

U procjeni kretanja koncentracije HDL-kolesterola u različitim vremenskim intervalima nakon nastupa akutnog ishemijskog moždanog udara Russman i sur. (150) utvrdili su da dolazi do znatnog pada vrijednosti HDL-kolesterola pri samom iktusu. Oni su takav nalaz pokušali objasniti s time što se serumski amiloid A, jedan od proteina akutne faze upale koji se najbrže pojavljuje u cirkulaciji, vezuje na HDL-kolesterol odmah po sintezi i time mu smanjuje koncentraciju u krvi. Unatoč padu vrijednosti na samom početku bolesti porast koncentracije HDL-kolesterola nakon akutne faze moždanog udara pokazuje povezanost s boljim funkcionalnim ishodom. To otvara mogućnost uloge ove lipoproteinske čestice u neuroplastičnosti mozga nakon pretrpjelog akutnog ishemijskog moždanog udara.

U novije vrijeme skupina korejskih i američkih istraživača dovela je u vezu niske vrijednosti HDL-kolesterola i nastanak ranog neurološkog propadanja (151). Istraživanje provedeno na bolesnicima u dobi od 15 do 49 godina starosti utvrdilo je povezanost HDL-kolesterola s jačinom moždanog udara i veličinom ishemijske lezije (152). Ustvrdeno je da postoji povezanost između vrijednosti HDL-kolesterola i funkcionalnog ishoda neovisno o dobi bolesnika.

1.8.5.4 Trigliceridi

Značaj koncentracije triglicerida u krvi u patologiji ishemijskog moždanog udara, nakon godina istraživanja, ostao je nerazjašnjen i pun kontroverzi. Povezanost više koncentracije triglicerida s bolestima malih arterija u mozgu dokazana je uporabom mjerenja parametara dobivenih slikovnim tehnikama (magnetska rezonanca). Volumen hipodenziteta bijele tvari i lakuna, koji predstavlja prognostički biljeg moždanog udara i demencije, proporcionalan je s porastom koncentracije triglicerida (153). Šimundić i sur. utvrdili su da je viša koncentracija triglicerida povezana s ozbiljnijim moždanim udarom kojega je obilježje znatan neurološki deficit, ali i da

su bolesnici s moždanim udarom imali niže vrijednosti triglicerida nasuprot kontrolnoj skupini (154).

Nasuprot takvim rezultatima niska koncentracija triglicerida dovodila se u svezu s povećanom ozbiljnosti moždanog udara (155). U skladu s navedenim, Pikija i sur. utvrdili su povezanost viših vrijednosti triglicerida s manjim volumenom infarkta mozga (156). U naknadnom istraživanju navode da veća razina triglicerida predviđa manje ozbiljnu invalidnost i nižu smrtnost nakon akutnog ishemijskog moždanog udara (157).

Jedno od mogućih objašnjenja nekonzistentnosti u rezultatima povezanosti koncentracije triglicerida s akutnim ishemijskim moždanim udarom ishoda može ležati u podacima o načinu određivanja koncentracije triglicerida. Naime, u nekim istraživanjima, razina triglicerida određivana je iz uzoraka koji su dobiveni od bolesnika natašte, a neki su koristili uzorke koji su uzeti postprandijalno. Bansal (158) je u sklopu Woman's Health Study utvrdio da postoje razlike između procjene rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti i koncentracije triglicerida ukoliko se trigliceridi određuju natašte ili ne. Pokazano je da takva povezanost postoji samo kod triglicerida koji nisu određeni natašte, pogotovo u onih ispitanika kojima je krv uzeta 2 do 4 sata nakon obroka. Rad Freiberga i sur. (159) u kojemu pokazuje povezanost triglicerida i ishemijskog moždanog udara u općoj populaciji napravljen je s uzorcima krvi uzetima postprandijalno.

Ovakva metodološka razmimoilaženja trebala bi se ubuduće zaobići jer su zajednički usuglašena skupina Europskog društva za aterosklozu i Europskog saveza kliničke kemije i laboratorijske medicine (engl. engl. Joint Concensus Panel European Atherosclerosis Society / European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, EAS / EFLM) donijela zajedničko stajalište o načinu određivanja lipidnog profila u kojem se sugerira da je za određivanje lipida (ukupni kolesterol, HDL- i LDL-kolesterol i trigliceridi) u svrhu procjene kardiovaskularnog rizika bolji uzorak krv koji nije uzet natašte (160).

2. HIPOTEZE I CILJEVI

Akutni ishemijski moždani udar započinje cerebralnom ishemijom koja uzrokuje ishemijsku ozljedu moždanog tkiva i pokreće tzv. ishemijsku kaskadu. Ubrzo nakon ishemijske ozljede dolazi do promjene koncentracije niza upalnih i metaboličkih biljega. Određivanje biokemijskih biljega u moždanom udaru doprinosi predikciji, dijagnozi, klasifikaciji i prognozi funkcionalnog ishoda. Zbog složenosti procesa u ishemijskoj kaskadi većina biokemijskih biljega nema dovoljnu osjetljivost te se ne preporučaju za rutinsku primjenu već se dijagnoza u tih bolesnika temelji na kliničkoj slici i slikovnim tehnikama. Određivanjem istodobno više biljega, može se dobiti komplementarna informacija potrebna za ranu evaluaciju akutnog ishemijskog moždanog udara.

U novije vrijeme istraživanja su pokazala da u akutnom ishemijskom moždanom udaru dolazi do porasta upalnih adipocitokina, rezistina i kopeptina. Rezistin je upalni biljeg koji se eksprimira u makrofagima i monocitima vaskularne strome adipocita. Nakon ishemijske ozljede rezistin je medijator endotelne disfunkcije; inducira proliferaciju i migraciju endotelnih stanica te proliferaciju vaskularnih glatkih mišićnih stanica te potiče otpuštanje endotelina i adhezijskih molekula. Porast vrijednosti rezistina ima prognostički značaj posebno u aterotrombotskom, a manjim dijelom i u lakunarnom ishemijskom moždanom udaru.

Usljed aktivacije hipotalamus-hipofizno-adrenalne osovine kao reakcije na akutni stres dolazi do porasta kopeptina. Proteolitičkim cijepanjem C-terminalnog dijela provazopresina nastaje stabilan fragment koji osigurava izravnu i preciznu mjeru razine individualnog stresa nastalog ishemijskom ozljedom moždanog tkiva. Pokazano je da je kopeptin neovisan prognostički biljeg funkcionalnog ishoda bolesnika s akutnim moždanim udarom, koji poboljšava prognostičku točnost NIHSS ljestvice kada se rabe zajedno.

Kao reakcija na stres dolazi do značajnih promjena koncentracije pojedinih metaboličkih parametara, kao što su glukoza, urati, ukupni kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol i trigliceridi. Do sada nije opisana dinamika promjena biokemijskih parametara u prvim danima nakon nastupa akutnog ishemijskog moždanog udara, a procjena dijagnostičkog i prognostičkog značaja dala je do sada vrlo nekonzistentne i kontradiktorne zaključke.

Hipoteza ovog istraživanja je da će uslijed ishemijske moždane ozljede doći do porasta koncentracije rezistina i kopeptina u bolesnika nasuprot kontrolnoj skupini ispitanika. Nadalje, da će intenzitet promjena koncentracije upalnih biljega biti proporcionalan veličini ozljede

moždanog tkiva, ali i veličini neurološkog ispada. Isto tako, pretpostavka je da će koncentracija rezistina i kopeptina imati prognostički značaj za kratkoročni funkcionalni ishod.

Usporedno s porastom koncentracije rezistina i kopeptina, dolazi do promjene metaboličkih parametara. Pretpostavka je da stupanj promjene glukoze, urata i lipidnih parametara ukazuje na povezanost s jačinom moždanog udara, odnosno da je razmjeran veličini moždanog infarkta. Očekuje se da pad odnosno porast koncentracije pojedinog lipidnog parametra ukazuje na funkcionalni ishod, te da je povezan s mortalitetom nakon 90 dana.

Cilj ovoga rada je ispitati u kojoj mjeri koncentracije rezistina, kopeptina, glukoze, urata, ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida:

- koreliraju sa stupnjem neurološkog deficita i s volumenom moždane ishemijske lezije,
- imaju prognostički značaj za kratkoročni funkcionalni ishod,
- pokazuju povezanost s mortalitetom nakon 90 dana.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Ispitanici

U prospektivnom istraživanju, koje je izvedeno od srpnja 2011. godine do srpnja 2012. godine, bilo je uključeno 111 bolesnika zaprimljenih na Odjel za neurologiju Opće bolnice Zadar zbog nastupa akutnog moždanog udara. Postavljanje dijagnoze akutnog ishemijskog moždanog udara postavljao je neurolog na osnovu anamneze, kliničkog pregleda tj. utvrđivanja neurološkog statusa te nakon pregleda radiološke snimke (nativnog prikaza kompjuterizirane tomografije). Uzimanje anamnestičkih podataka uključivalo je podatke o spolu i dobi, zatim podatke o čimbenicima vaskularnog rizika kao što su postojanje šećerne bolesti (ukoliko im je razina glukoze bila veća od 7,00 mmol/L ili su na antidijabetičkoj terapiji) (161), hipertenzija (ukoliko je dijastolički krvni tlak veći od 140 mmHg ili su na antihipertenzivnoj terapiji) (162), te prethodno oboljenje od moždanog udara ili TIA. Neurološko ispitivanje upotunjeno je s klasifikacijom moždanog udara po dvama različitim kriterijima, prema TOAST klasifikaciji (163) i prema OCSF klasifikaciji (164).

Određivanje težine moždanog udara procjenom neurološkog deficita izvedeno je uporabom modificirane ljestvice NIHSS (165), (Tablica 1).

Tablica 1. Modificirana NIHSS ljestvica

Broj kategorije	Klinička slika	Bodovi
1B	Stanje svijesti (pitanja)	
	Odgovara točno na oba	0
	Odgovara točno na jedno	1
	Odgovara netočno	2
1C	Stanje svijesti (naredbe)	
	Obje izvršava	0
	Izvršava jednu	1
	Ne izvršava	2
2	Refleksni ili voljni pokreti očiju	
	Normalan pogled	0
	Djelomična pareza	1
	Devijacija bulbusa ili potpuna paraliza	2
3	Ispitivanje vidnog polja	
	Bez ispada vidnog polja	0
	Parcijalna hemianopsija	1
	Potpuna hemianopsija	2
	Bilateralna hemianopsija	3

Broj kategorije	Klinička slika	Bodovi
5a	Lijeva ruka	
	Bez ispada	0
	Tone za manje od 10 sekundi	1
	Pada za manje od 10 sekundi	2
	Ne savladava gravitaciju	3
	Plegija	4
5b	Desna ruka	
	Bez ispada	0
	Tone za manje od 10 sekundi	1
	Pada za manje od 10 sekundi	2
	Ne savladava gravitaciju	3
	Plegija	4
6a	Lijeva noga	
	Bez ispada	0
	Tone za manje od 5 sekundi	1
	Pada za manje od 5 sekundi	2
	Ne savladava gravitaciju	3
	Plegija	4
6b	Desna noga	
	Bez ispada	0
	Tone za manje od 5 sekundi	1
	Pada za manje od 5 sekundi	2
	Ne savladava gravitaciju	3
	Plegija	4
8	Senzibilitet	
	Normalan	0
	Abnormalan	1
9	Govor	
	Uredan	0
	Blaga afazija	1
	Jaka afazija	2
	Potpuna afazija ili nijemost	3
11	Gubitak pažnje/svijesti	
	Nema	0
	Djelomičan	1
	Potpun	2

Po prijemu bolesnika sa sumnjom na akutni moždani udar, neurolog je u sklopu neurološke obrade određivao mNIHSS bodujući pojedinu kategoriju. Zbroj bodova određuje ozbiljnost moždanog udara i ima prognostički značaj. Težina moždanog udara je također razdvojena u dvije skupine, pri čemu je kriterij bila modificirana NIHSS ljestvica. Moždani udari s vrijednošću mNIHSS ljestvice ≥ 16 smatrani su ozbiljno teškim, dok su ostali smatrani kao lakši moždani udari (31,166).

Volumen ishemijske lezije određivao je iskusni neuroradiolog na osnovu snimke višeslojne kompjuterizirane tomografije (engl. MSCT, multi scan computerized tomography) snimke

napravljene unutar 24 sata od prijema u bolnicu. Procjena volumena infarkta napravljena je određivanjem najvećih dijametara hipodenznog područja u tri presjeka (mediosagitalni, frontalni i kaudokranijalni) i množenjem tih veličina, što predstavlja modificiranu ABC/2 metodu (167) mjerenja volumena intracerebralnih lezija.

Kriteriji isključenja za bolesnike bili su sljedeći: ukoliko je bolesnik pretrpio hemoragijski moždani udar ili je nastupila hemoragizacija po akutnom ishemijskom moždanom udaru, postojanje maligniteta, dijagnoza TIA, prethodno pretrpljen akutni infarkt miokarda, kirurški zahvat unatrag tri mjeseca, te ukoliko nije bilo točno poznato vrijeme nastupa akutnog ishemijskog moždanog udara.

Pri otpustu bolesnika fizioterapeut je napravio procjenu aktivnosti u svakodnevnom životu s pomoću određivanja Barthel indeksa (168), (Tablica 2).

Tablica 2. Tablica za određivanje Barthel indeksa

Vrsta aktivnosti	Bodovi
Osobna njega	
Ovisnost o drugoj osobi	0
Neovisnost (umivanje, pranje zuba, češljanje, brijanje)	5
Kupanje	
Ovisnost	0
Neovisnost	5
Hranjenje	
Ovisnost	0
Potrebna pomoć za rezanje, mazanje na kruh i sl.	5
Neovisnost	10
Oblačenje	
Ovisnost	0
Potrebna određena pomoć, ali većinu može sam	5
Neovisnost (uključujući kopčanje dugmadi, patentnog zatvarača, vezica)	10
Premještanje (postelja – sjedalica)	
Ovisnost, bez ravnoteže za sjedenje	0
Znatna pomoć za posjedanje	5
Mala fizička pomoć	10
Neovisnost	15
Pokretljivost (na istoj razini poda)	
Nepokretnost u razdaljini manjoj od 50 m	0
Neovisnost u invalidskim kolicima u razdaljini većoj od 50 m	5
Hodanje uz pomoć jedne osobe u razdaljini većoj od 50 m	10
Neovisnost (uz uporabu pomagala) više od 50 m	15
Kretanje po stubama	
Ovisnost	0
Potrebna pomoć (pomagala za nošenje)	5
Neovisnost	10
Kontrola stolice	
Inkontinentnost (treba klizmu i sl.)	0
Povremene nezgode zbog inkontinencije	5
Neovisnost	10
Kontrola mjehura	
Inkontinentnost ili kateteriziranje i nemogućnost samostalne aplikacije urinara	0
Povremene nezgode zbog inkontinencije	5
Neovisnost	10

Barthel indeks korišten je za utvrđivanje kratkoročnog funkcionalnog ishoda na način da je razdvojen u skupine: Barthel indeks ≥ 60 označavao je skupinu s dobrim ishodom, a Barthel indeks < 60 označavao je skupinu s lošim ishodom kao što je preporučio Sutler i sur. (41). Naknadnim uvidom u medicinsku dokumentaciju Odjela za neurologiju Opće bolnice Zadar, zabilježena je smrtnost bolesnika koji su bili uključeni u istraživanje. Uzeti su podatci samo za

one bolesnike koji su preminuli unutar 90 dana od nastupa akutnog ishemijskog moždanog udara.

Ukupno je 26 bolesnika preminulo tijekom trajanja ovog istraživanja. Zbog izvjesnih organizacijskih i tehničkih poteškoća, za 30 bolesnika nije bilo moguće odrediti neke biokemijske pokazatelje u svim točkama mjerenja niti Barthel indeks pri otpustu za 54 bolesnika. Podatci o preživljenju unutar 90 dana nisu bili dostupni za 15 bolesnika, a mNIHSS nije određen za 2 bolesnika kojima nije bilo moguće procijeniti govorne sposobnosti jer su bili stranci. Podatci o preživljanju unutar 90 dana dobiveni su za 96 bolesnika.

Odabir 63 ispitanika koji su pripadali kontrolnoj skupini napravljen je tako da odgovaraju i po dobi i po spolu skupini bolesnika. Ti ispitanici su odabrani među onima koji su došli obaviti laboratorijske pretrage po uputi liječnika obiteljske medicine. Kriteriji isključenja za ovu skupinu ispitanika bili su sljedeći: pretrpljen moždani udar ili druga neurološka bolest, šećerna bolest, fibrilacija atrijska, pretrpljen akutni infarkt miokarda, maligna bolest i obavljen kirurški zahvat unatrag tri mjeseca. Svi sudionici istraživanja potpisali su informirani pristanak, dok je za bolesnike koji nisu bili u mogućnosti pisati to obavio njihov najbliži srodnik. Istraživanje je dobilo odobrenje Etičkog povjerenstva na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i Etičkog povjerenstva Opće bolnice Zadar.

3.2 Uzorkovanje krvi i određivanje analita

3.2.1 Uzorkovanje krvi

Uzorkovanje venske krvi svim ispitanicima obavljeno je po standardnom postupku koji je preporučen od strane Radne skupine za predanalitičku fazu Europskog društva za laboratorijsku medicinu (engl. WG-PA, EFLM) (169). Krv je uzimana u epruvete s podtlakom koje su namijenjene odvajanju krvnog seruma (u kojima je po stijenkama raspršen silikon koji ima ulogu aktivatora koagulacije) i za određivanje kompletne krvne slike (s antikoagulansom K₃ – EDTA) od proizvođača Becton Dickinson (BD, Franklin Lakes, New Jersey, SAD). Krv je bolesnicima uzimana pri prijemu na Odjel za neurologiju Opće bolnice Zadar što isključuje činjenicu da je većina bila natašte, dok su ispitanicima koji su sačinjavali kontrolnu skupinu uzorci krvi uzimani natašte u preporučenom vremenu tj. od 7 do 9 sati ujutro. Bolesnicima je nadalje krv uzimana natašte i to nakon 24 sata, 48 sata i nakon 72 sata, te pri otpustu. Daljnji postupak uobičajen je za odvajanje krvnog seruma u kojemu su se određivali biokemijski biljezi, a sastoji se u tome da se krv po uzorkovanju ostavi stajati 30 minuta na sobnoj temperaturi kako bi se završila reakcija koagulacije, zatim se centrifugira 10 minuta na 1370 g na sobnoj temperaturi. Nakon centrifugiranja serum se odmah odvajao od krvnih stanica i u njemu su se određivali biokemijski parametri, dok se alikvot seruma zamrzavao na -20 °C za naknadno određivanje koncentracije rezistina i kopeptina. Epruvete za određivanje krvne slike su bile odmah spremne za izvođenje analize.

3.2.2 Određivanje analita

Bolesnicima su određivane koncentracije glukoze, urata, CRP-a, ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola, HDL-kolesterola i triglicerida iz uzoraka krvi uzetih po prijemu, zatim nakon 24 sata, 48 sati, 72 sata i pri otpustu. Razine rezistina i kopeptina određivane su iz uzorka krvi bolesnika koji je uzet po prijemu. Kontrolnoj skupini ispitanika također je određena koncentracija rezistina i kopeptina u krvi.

3.2.2.1 *Određivanje biokemijskih parametara*

Koncentracija biokemijskih parametara određivana je na biokemijskom analizatoru tvrtke Beckman Coulter AU 680 (Beckman Coulter Inc, Brea, CA, Sjedinjene Američke Države) Rabljeni su originalni reagensi za određivanje glukoze, urata, CRP-a, ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola, HDL-kolesterola i triglicerida, koji su kalibrirani i koji su provjerene točnosti uporabom analitičkog kontrolnog uzorka (Beckman Coulter Biomedical Limited Co, Clare, Irska). Korištene metode na ovom analitičkom sustavu preporučene su od strane Međunarodnog saveza za kliničku kemiju (engl. IFCC, International Federation of Clinical Chemistry). Metoda određivanja glukoze je spektrofotometrija uz heksokinazu, a urati su određivani UV spektrofotometrijom uz urikazu. CRP je određen imunoturbidimetrijskom metodom. Kolesterol i trigliceridi određivani su kolor-enzimskim metodama, a HDL-kolesterol i LDL-kolesterol homogenim enzimskim metodama.

3.2.2.2 *Određivanje broja neutrofilnih granulocita*

Određivanje broja neutrofilnih granulocita izvedeno je na hematološkom analizatoru ADVIA 2120i (Siemens Healthineers, Erlangen, SR Njemačka). Određivanje ukupnog broja leukocita napravljeno je optičkom (protočno-citometrijskom) metodom, a diferenciranje leukocita napravljeno je citokemijskom metodom s mijeloperoksidazom uz protočnu citometriju. Kontrola kakvoće provedena je svakodnevnom uporabom analitičke kontrole (ADVIA TestPoint, Siemens Healthineers, Erlangen, SR Njemačka) u dvije razine. Apsolutni broj neutrofilnih granulocita izračunava se množenjem ukupnog broja leukocita s postotkom neutrofilnih granulocita.

3.2.2.3 *Određivanje rezistina i kopeptina*

Resistin i kopeptin određivani su kvantitativnom sendvič enzim-imunokemijskom metodom s reagensima tvrtke Cusabio (Wuhan, NR Kina). Neposredno prije provođenja analize serumi su odležani, homogenizirani laganim okretanjem epruvete nekoliko puta, te se nakon analize nisu ponovo zamrzavali za naknadno izvođenje pretraga.

Protutijela specifična na analit prethodno su fiksirana na površinu jažica u mikroploči. Kalibracijski standardi i uzorci pipetirani su u jažice u kojima se analit vezuje na imobilizirana protutijela. Nakon inkubacije od 2 sata na temperaturi od 37 °C otklonjene su nevezane tvari i

dodano je antitijelo specifično na analit koje nosi biotin te se ponovo inkubiralo 1 sat na 37 °C. Nakon ispiranja dodana je s avidinom vezana peroksidaza te inkubirana 1 sat na 37°C, zatim je ponovno isprano pet puta i uklonjene su sve nevezane tvari. Dodan je supstrat TMB (tetrmetilbenzidin) u jažice pri čemu se razvilo plavo obojenje koje je proporcionalno količini vezanog analita u prvom koraku. Inkubirano je 15 do 30 minuta na 37 °C zaštićeno od svjetla. Razvijanje boje zaustavljeno je dodatkom sulfatne kiseline nakon čega se plava boja promijenila u žutu boju te je mjerena spektrofotometrijski na valnoj duljini od 450 nm uz korekciju na 540 nm unutar 5 minuta. Očitanje na 540 nm je oduzeto od očitavanja na 450 nm čime korigiramo optičke nepravilnosti mikrotitarske pločice. Za izračun rezultata koristio se računalni program „Curve Expert 1.3“ koji osigurava proizvođač reagensa na svojim mrežnim stranicama (www.cusabio.com).

Deklarirana nepreciznost od strane proizvođača reagensa je 8–10 % pri 1mg/L za rezistin, te 8–10 % pri 2000 ng/L za kopeptin.

3.3 Statistička obradba

Skupinama ispitanika određena je normalnost raspodjele za sve kvantitativne varijable pomoću D'Agostino-Pearsonova testa. Svim parametrima raspodjela nije bila normalna, osim za urate izmjerene 24 sata nakon iktusa. Za skupine podataka s nenormalnom raspodjelom rabili su se neparametrijski testovi pri čemu je mjera sredine bila medijan, a za mjeru rasapa uzeo se međukvartilni raspon. Dob ispitanika prikazana je kao medijan vrijednosti i raspon, dok su kategoričke varijable prikazane kao omjeri. ANOVA Friedmanov test rabio se za ispitivanje razlike između povezanih skupina tj. za određivanje značajnosti razlike između podataka za isti parametar mjeren u različitim vremenskim intervalima. Mann-Whitneyev test uporabljen je za ispitivanje razlike između dviju skupina neparametrijski raspodijeljenih parametara kojima se procjenjivao funkcionalni ishod nakon moždanog udara. Neparametrijski, Kruskal-Wallisov test rabio se za utvrđivanje razlike laboratorijskih parametara i podskupina koje su razvrstane prema volumenu lezije nakon moždanog udara. Spearmanova korelacija korištena je za ispitivanje povezanosti među ispitivanim parametrima.

Analizom univarijatne i multivarijatne logističke regresije određeni su neovisni pretkazatelji funkcionalnog ishoda nakon akutnog ishemijskog moždanog udara.

Kaplan-Meierova analiza rabljena je za određivanje postotka vjerojatnosti preživljenja u kojoj je konačni ishod bila smrtnost unutar 90 dana.

Vrijednosti za $P < 0,05$ smatrane su statistički značajnima. Statistička obradba napravljena je pomoću računalnog programa MedCalc 14.8.1. (MedCalc Software, Ostend, Belgija).

4. REZULTATI

Ovo istraživanje obuhvatilo je 111 bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom. Svi bolesnici su praćeni tijekom trajanja studije i za njih su prikupljeni podatci o ispitivanim parametrima koji uključuju: dob, spol, Barthel indeks, smrtnost unutar 90 dana, vrstu moždanog udara prema TOAST i OCSF klasifikaciji (Tablica 3).

Tablica 3. Demografski podatci o ispitanicima

Skupina	Bolesnici, N = 111	Kontrolna skupina, N = 63	P
Dob, godine (medijan, min. - maks.)	78 (34 - 98)	75 (70-77)	0,069
Muškarci (N, udio)	46 (0,41)	26 (0,41)	0,982
mNIHSS (medijan, IQR), N = 109	13 (7-18)	/	/
Barthel indeks (medijan, IQR), N = 54	71 (20 - 93)	/	/
Smrtnost unutar 90 dana (N, udio), N = 96	37 (0,39)	/	/
TOAST kategorije (N, udio), N = 111			
1.Ateroskleroza velikih arterija	50 (0,45)		
2.Kardioembolizam	18 (0,16)		
3.Okluzija malih žila (lakunarni)	20 (0,18)	/	/
4. Moždani udar neodređene etiologije	23 (0,21)		
5. Moždani udar ostale određene etiologije	0 (0)		
OCSF kategorije (N, udio), N = 85			
1.TACI	7 (0,08)		
2.PACI	43 (0,51)	/	/
3.LACI	22 (0,26)		
4.POCI	13 (0,15)		

IQR – međukvartilni raspon, TIA – tranzitorni ishemijski napad, mNIHSS – modificirana NIHSS ljestvica, TOAST – Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, OCSF – Oxfordshire Community Stroke Project, TACI – potpuni infarkt prednje cirkulacije, PACI – parcijalni infarkt prednje cirkulacije, LACI – infarkt lakunarne cirkulacije, POCI – infarkt stražnje cirkulacije.

Statistička značajnost razlike između skupine bolesnika i kontrolne skupine po dobi i po spolu određena je Mann-Whitneyevim testom. Skupina bolesnika i kontrolna skupina nisu se statistički značajno razlikovale po dobi i po spolu ($P < 0,05$). TOAST klasifikacijom nisu zabilježeni bolesnici s ostalom određenom etiologijom.

4.1 Promjene biokemijskih parametara tijekom vremena

Bolesnici koji su završili istraživanje s potpunim podacima na Odjelu neurologije Opće bolnice Zadar bili su hospitalizirani od 1 do 21 dan, s time da im je medijan hospitalizacije iznosio 11 dana.

U Tablici 4. prikazani su podatci praćenja koncentracija biokemijskih parametara (ukupnog kolesterola, HDL- i LDL-kolesterola, triglicerida, glukoze i urata) pri prijemu, nakon 24 sata, 48 sati, 72 sata te pri otpustu za sve bolesnika neovisno o spolu. Tablica 4. a prikazuje vrijednosti za muškarce, a Tablica 4. b za žene za navedene parametre. Vrijednosti navedenih parametara izražene su kao medijan uz međukvartilni raspon. Prikazane P vrijednosti dobivene su neparametrijskim Friedman ANOVA testom. Rezultati post-hoc analize i pripadajući grafovi za biokemijske parametre koji su se statistički značajno razlikovali prikazani su na slikama 6. a do 6. h.

Tablica 4. Koncentracije metaboličkih parametara izmjerene tijekom praćenja bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom od prijema do otpusta (N = 81).

Parametar	Pri prijemu	24 sata	48 sati	72 sata	Pri otpustu	P
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,65 (4,84-6,33)	5,75 (4,83-6,56)	5,67 (4,94-6,55)	5,60 (4,65-6,40)	5,26 (4,54-6,14)	0,003
LDL-kolesterol (mmol/L)	3,58 (2,95-4,23)	3,67 (2,94-4,38)	3,72 (3,03-4,44)	3,70 (2,95-4,24)	3,41 (2,81-4,02)	0,091
HDL-kolesterol (mmol/L)	1,35 (1,21-1,58)	1,28 (1,16-1,54)	1,23 (1,14-1,51)	1,23 (1,05-1,44)	1,12 (0,95-1,30)	<0,001
Trigliceridi (mmol/L)	1,23 (0,87-1,60)	1,29 (1,03-1,60)	1,39 (1,08-1,71)	1,42 (1,14-1,70)	1,38 (1,19-1,63)	<0,001
Glukoza (mmol/L)	6,7 (5,8-8,0)	6,7 (6,0-8,8)	7,2 (6,3-8,3)	7,0 (6,0-9,0)	7,1 (6,0-8,3)	0,385
Urati (μmol/L)	366 (303-423)	377 (307-443)	362 (305-461)	370 (290-464)	350 (269-443)	0,485

HDL – lipoprotein visoke gustoće, LDL – lipoprotein niske gustoće

Vrijednosti u Tablici 4. izražene su kao medijani i međukvartilni raspon. Statistički značajne P vrijednosti označene su zadebljanim brojkama.

Tablica 4.a Koncentracije metaboličkih parametara izmjerene tijekom praćenja muškaraca s akutnim ishemijskim moždanim udarom (N = 33).

Parametar	Pri prijemu	24 sata	48 sati	72 sata	Pri otpustu	P
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,55 (4,58-6,24)	5,62 (4,77-6,31)	5,34 (4,83-6,04)	5,30 (4,51-6,03)	4,98 (4,34-5,50)	0,001
LDL-kolesterol (mmol/L)	3,58 (2,83-4,36)	3,47 (2,89-4,13)	3,69 (3,01-4,13)	3,21 (2,80-3,97)	3,20 (2,74-3,66)	0,002
HDL-kolesterol (mmol/L)	1,27 (1,14-1,45)	1,25 (1,10-1,50)	1,19 (1,05-1,38)	1,15 (0,98-1,28)	0,99 (0,84-1,16)	<0,001
Trigliceridi (mmol/L)	1,37 (1,09-1,79)	1,44 (1,17-1,73)	1,47 (1,25-1,76)	1,45 (1,35-1,71)	1,55 (1,31-1,91)	0,446
Glukoza (mmol/L)	6,7 (5,9-8,9)	7,4 (6,0-9,2)	7,3 (5,9-8,8)	7,3 (6,0-10,4)	7,1 (5,9-8,7)	0,080
Urati (μmol/L)	376 (295-434)	382 (301-453)	369 (309-478)	381 (295-516)	335 (254-488)	0,669

HDL – lipoprotein visoke gustoće, LDL – lipoprotein niske gustoće

Vrijednosti u Tablici 4. izražene su kao medijani i međukvartilni raspon. Statistički značajne P vrijednosti označene su zadebljanim brojkama.

Tablica 4. b Koncentracije metaboličkih parametara izmjerene tijekom praćenja žena s akutnim ishemijskim moždanim udarom (N = 48).

Parametar	Pri prijemu	24 sata	48 sati	72 sata	Pri otpustu	P
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,69 (5,04-6,44)	5,88 (5,04-6,67)	5,95 (5,22-6,71)	5,85 (5,08-6,57)	5,61 (4,65-6,54)	0,428
LDL-kolesterol (mmol/L)	3,57 (3,06-4,15)	3,86 (3,03-4,46)	3,78 (3,17-4,54)	3,82 (3,05-4,42)	3,75 (2,85-4,26)	0,258
HDL-kolesterol (mmol/L)	1,42 (1,25-1,63)	1,34 (1,20-1,57)	1,34 (1,19-1,57)	1,26 (1,10-1,48)	1,20 (1,01-1,37)	<0,001
Trigliceridi (mmol/L)	1,08 (0,77-1,50)	1,19 (0,96-1,52)	1,26 (1,01-1,60)	1,28 (1,08-1,69)	1,28 (1,10-1,59)	<0,001
Glukoza (mmol/L)	6,7 (5,8-7,7)	6,6 (6,1-8,2)	7,2 (6,4-8,2)	6,8 (6,0-8,4)	7,0 (6,1-8,3)	0,185
Urati (μmol/L)	345 (304-414)	353 (310-426)	351 (300-441)	363 (283-427)	350 (281-420)	0,778

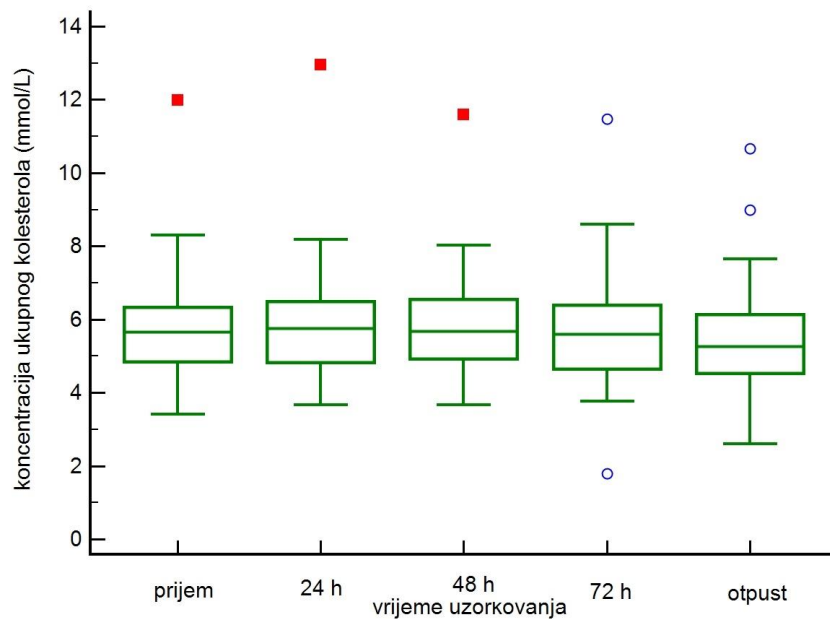
HDL – lipoprotein visoke gustoće, LDL – lipoprotein niske gustoće

Vrijednosti u Tablici 4. izražene su kao medijani i međukvartilni raspon. Statistički značajne P vrijednosti označene su zadebljanim brojkama.

Za određivanje značajnosti razlike između kvantitativnih podataka za isti parametar mjenen u različitim vremenskim intervalima rabljen je ANOVA Friedmanov test. Za referentnu točku uzeta je vrijednost određena pri prijemu. Statistički značajne razlike su se pokazale za mjerenja ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola i triglicerida u sveukupnoj skupini (neovisno o spolu). U skupni muškaraca statistički značajne razlike određene su za mjerenja ukupnog kolesterola te za LDL- i HDL-kolesterol, dok su u skupini žena statistički značajno odstupala mjerenja za HDL-kolesterol i trigliceride. Koncentracije glukoze nisu bile statistički značajno promijenjene tijekom praćenja kao ni koncentracije urata koje su ukazivale na konstantni pad vrijednosti, ali također bez statističkog značaja.

Provedena je post-hoc analiza dobivenih podataka samo za one parametre koji su pokazali statističku značajnu razliku, te je prikazana na grafovima (Slike 6. a do 6. h).

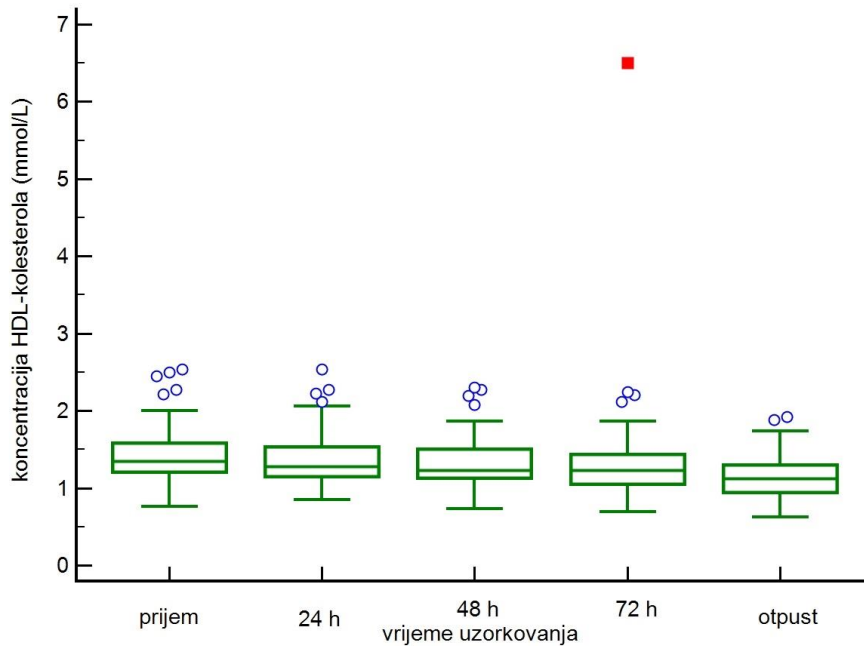
Na Slici 6. a prikazan je vremenski tijek koncentracija ukupnog kolesterola u čitavoj ispitivanoj skupini bolesnika. Koncentracija ukupnog kolesterola porasla je od prijema do 24 sata nakon prijema, a zatim je opadala tijekom sljedeća dva dana i pri otpustu. Post-hoc analiza za ukupni kolesterol pokazala je statistički značajno odstupanje ($P = 0,003$) između vrijednosti izmjerenih nakon 72 sata i pri otpustu koje su bile niže u usporedbi s onima određenim nakon 24 sata i nakon 48 sati.



Slika 6. a Promjena koncentracije ukupnog kolesterola tijekom praćenja bolesnika s moždanim udarom ($N = 81$) od prijema do otpusta (neovisno o spolu).

Bijeli kružići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju vrijednosti međukvartilnog raspona za 1,5 puta. Crveni kvadratići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju trostruku vrijednost međukvartilnog raspona.

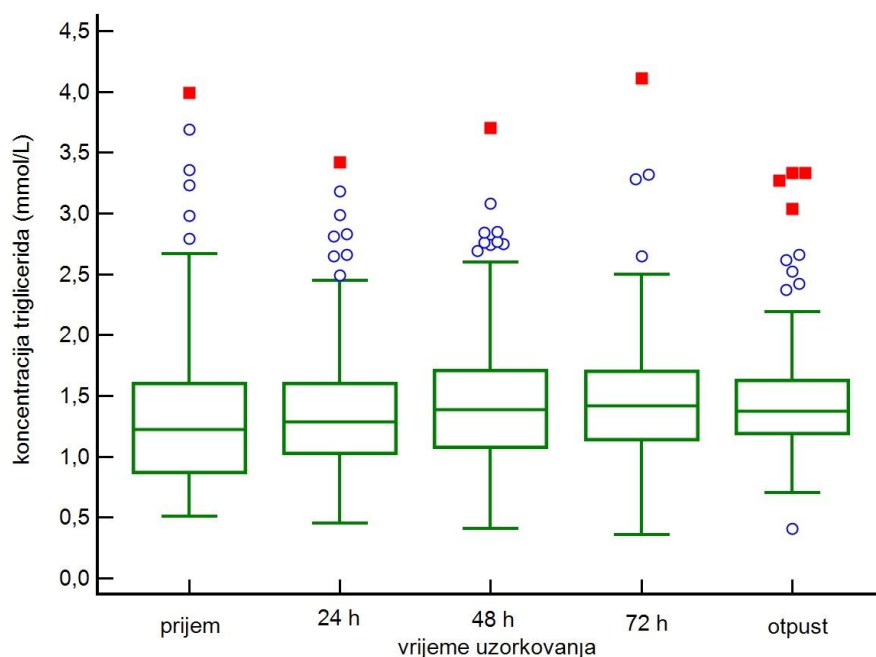
Na Slici 6. b vidljivo je opadanje koncentracije HDL-kolesterola tijekom ispitivanja u čitavoj skupini bolesnika. Prosječna razlika od vrijednosti pri prijemu do vrijednosti pri otpustu iznosila je 0,21 mmol/L, što čini 16 % početne vrijednosti. Post-hoc analiza pokazuje statistički značajno odstupanje između koncentracija izmjenjenih pri prijemu i nakon 24 sata od koncentracija u ostalim vremenskim točkama, s time što vrijednosti određenih nakon 48 sati odstupaju od svih ostalih vrijednosti.



Slika 6. b Promjena koncentracije HDL-kolesterola tijekom praćenja bolesnika s moždanim udarom (N = 81) od prijema do otpusta (neovisno o spolu).

Bijeli kružići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju vrijednosti međukvartilnog raspona za 1,5 puta. Crveni kvadratići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju trostruku vrijednost međukvartilnog raspona.

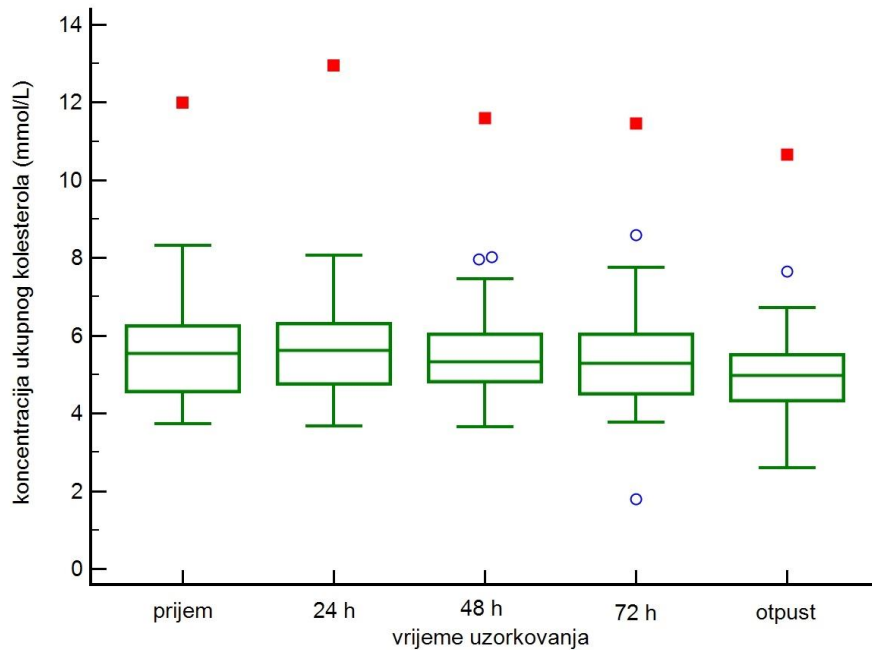
Na Slici 6. c, prikazana je promjena koncentracije triglicerida u čitavoj skupini bolesnika. Koncentracije triglicerida kretale su se u suprotnom smjeru, konstantno su rasle od prijema do određivanja nakon 72 sata da bi zatim došlo do pada koncentracije određene pri otpustu. Post-hoc analiza pokazuje značajnu razliku između koncentracija pri prijemu i nakon 24 sata od koncentracija nakon 72 sata i pri otpustu, a koncentracija triglicerida mjerena pri prijemu značajno se razlikuje od vrijednosti nakon 48 sati i od svih ostalih. Prosječna razlika od koncentracije pri prijemu do koncentracije pri otpustu iznosila je 0,22 mmol/L, što čini 19 % početne vrijednosti.



Slika 6. c Promjena koncentracije triglicerida tijekom praćenja bolesnika s moždanim udarom (N = 81) od prijema do otpusta (neovisno o spolu).

Bijeli kružići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju vrijednosti međukvartilnog raspona za 1,5 puta. Crveni kvadrati iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju trostruku vrijednost međukvartilnog raspona.

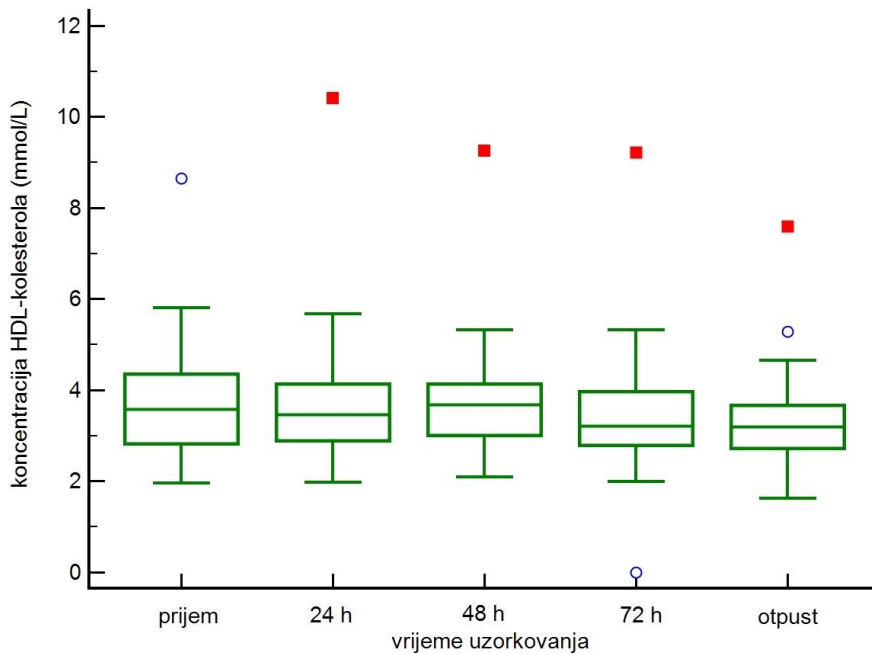
Na Slici 6. d prikazan je tijek promjene koncentracije ukupnog kolesterola u skupini muškaraca. U skupini muškaraca zabilježen je isti trend kretanja za ukupni kolesterol u cijeloj skupini bolesnika. Post-hoc analiza za ukupni kolesterol pokazala je značajno odstupanje koncentracije pri otpustu u odnosu na one pri prijemu, nakon 24 sata i nakon 48 sati, dok se koncentracija izmjerena nakon 24 sata značajno razlikovala od koncentracija izmjerenih nakon 72 sata i pri otpustu.



Slika 6. d Promjena koncentracije ukupnog kolesterola tijekom praćenja bolesnika s moždanim udarom (N = 33) od prijema do otpusta (muškarci).

Bijeli kružići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju vrijednosti međukvartilnog raspona za 1,5 puta. Crveni kvadratići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju trostruku vrijednost međukvartilnog raspona.

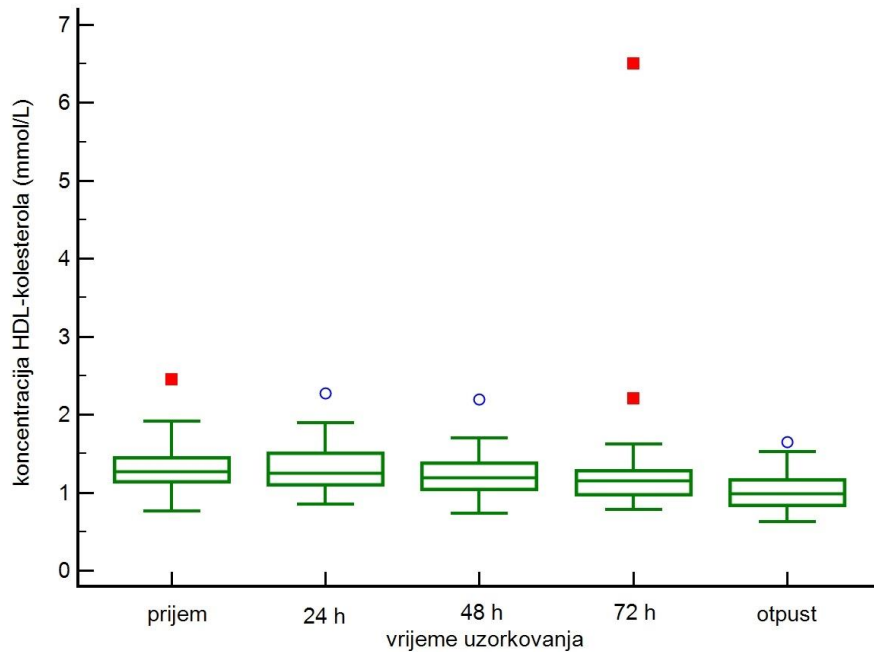
Na Slici 6.e se vidi kretanje koncentracija LDL-kolesterola tijekom ispitivanja u skupini muškaraca. Post-hoc analiza za LDL-kolesterol je dala slične rezultate kao i ona za HDL-kolesterol, naime, koncentracija izmjerena pri otpustu značajno se razlikuje od svih ostalih vrijednosti. Krivulja praćenja koncentracija LDL-kolesterola ima uglavnom trend opadanja koncentracija uz iznimku koncentracija izmjerenih nakon 48 sati kada dolazi do laganog rasta.



Slika 6. e Promjena koncentracije LDL-kolesterola tijekom praćenja muških bolesnika s moždanim udarom (N = 33) od prijema do otpusta.

Bijeli kružići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju vrijednosti međukvartilnog raspona za 1,5 puta. Crveni kvadratići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju trostruku vrijednost međukvartilnog raspona.

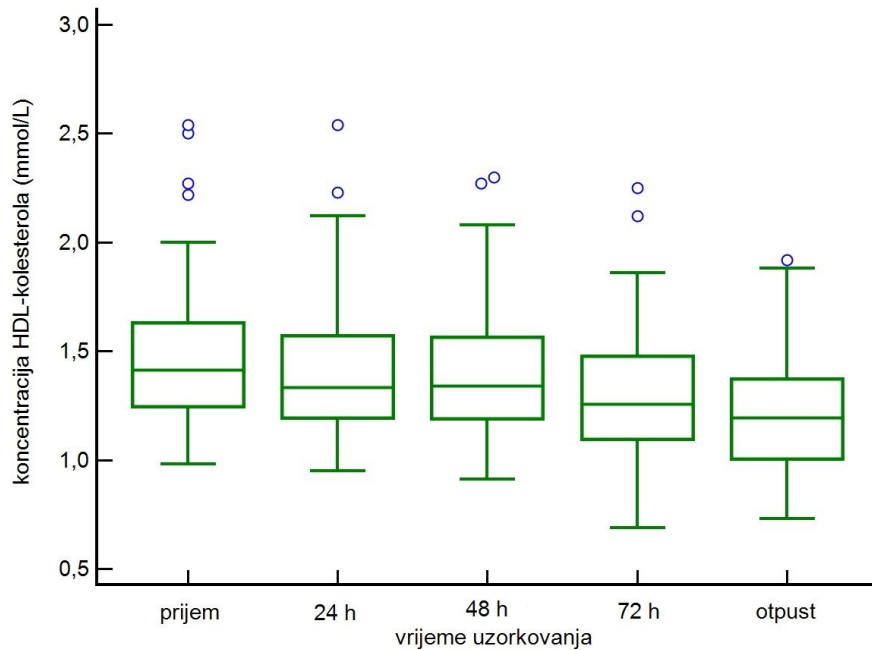
Na Slici 6. f prikazan je tijek promjene koncentracije HDL-kolesterola u skupini muškaraca. Post-hoc analiza za HDL-kolesterol je dala slične rezultate kao i ona za LDL-kolesterol, naime, koncentracija izmjerena pri otpustu značajno se razlikuje od svih ostalih vrijednosti. Koncentracije izmjerene pri prijemu i nakon 24 sata značajno se razlikuju od ostalih vrijednosti, a isto vrijedi i za koncentracije izmjerene nakon 48 sati i nakon 72 sata. Krivulja praćenja koncentracija LDL-kolesterola pokazuje stalni trend opadanja vrijednosti.



Slika 6. f Promjena koncentracije HDL-kolesterola tijekom praćenja muških bolesnika s moždanim udarom (N = 33) od prijema do otpusta.

Bijeli kružići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju vrijednosti međukvartilnog raspona za 1,5 puta. Crveni kvadratići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju trostruku vrijednost međukvartilnog raspona.

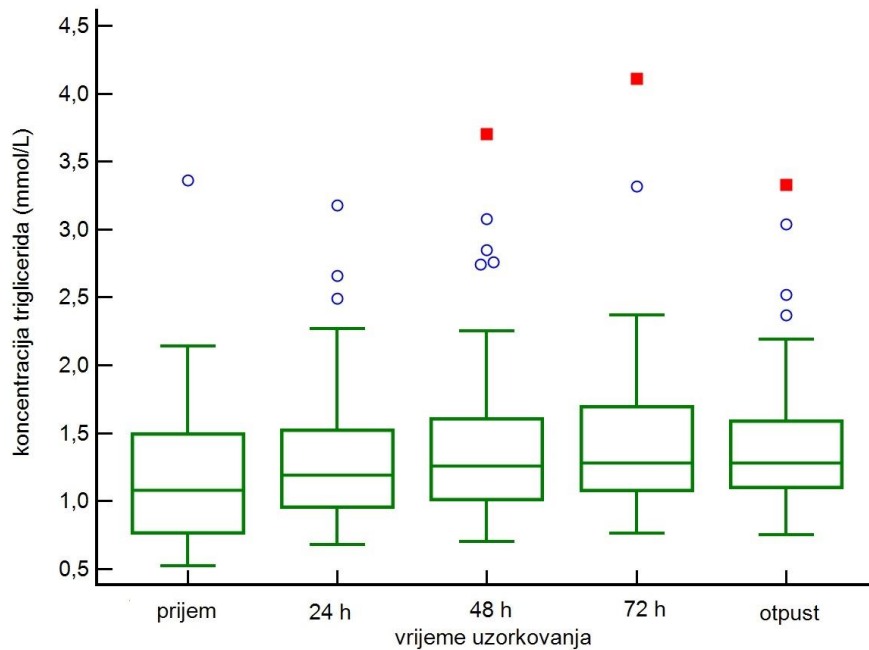
Na Slici 6. g prikazana je opadajuća promjena koncentracije HDL-kolesterola u skupini žena. Post-hoc analiza za kretanje koncentracije HDL-kolesterola pokazuje da se koncentracija pri prijemu razlikuje od svih ostalih. Koncentracije izmjerene nakon 24 i nakon 48 sati značajno se razlikuju od onih izmjerenih pri prijemu, nakon 72 sata i pri otpustu. Također, koncentracije izmjerene nakon 72 sata i pri otpustu značajno se razlikuju od ostalih vrijednosti. Krivulja za HDL-kolesterol također ima trend konstantnog pada.



Slika 6. g Promjena koncentracije HDL-kolesterola tijekom praćenja ženskih bolesnica s moždanim udarom (N = 48) od prijema do otpusta.

Bijeli kružići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju vrijednosti međukvartilnog raspona za 1,5 puta.

Na Slici 6. h prikazan je tijek promjena koncentracije triglicerida u skupini žena. Krivulja koja opisuje promjenu koncentracije triglicerida ima trend rasta do mjerenja nakon 72 sata i otad pokazuje stagnaciju. Koncentracija triglicerida pri prijemu značajno se razlikuje od svih ostalih vrijednosti, s time da se koncentracije izmjerene nakon 24 sata i nakon 72 sata međusobno značajno razlikuju.



Slika 6. h Promjena koncentracije triglicerida tijekom praćenja ženskih bolesnica s moždanim udarom (N = 48) od prijema do otpusta.

Bijeli kružići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju vrijednosti međukvartilnog raspona za 1,5 puta. Crveni kvadratići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju trostruku vrijednost međukvartilnog raspona.

4.2. Koncentracije rezistina i kopeptina u bolesnika i u kontrolnoj skupini

Od ukupno 111 ispitanika koji su uključeni u ovo istraživanje, za dva ispitanika uzorci seruma za određivanje razine rezistina i kopeptina su bili hemolitični i stoga su bili isključeni iz istraživanja. Koncentracije rezistina i kopeptina za preostalih 109 bolesnika koji su pretrpjeli akutni ishemijski moždani udar i 63 ispitanika iz kontrolne skupine prikazane su u Tablici 5.

Tablica 5. Koncentracije rezistina i kopeptina

Skupina	Bolesnici, N = 109	Kontrolna skupina, N = 63	P
Rezistin (mg/L)	3,2 (1,9-6,4)	2,5 (1,4-5,2)	0,024
Kopeptin (ng/L)	337,0 (199,3-619,2)	383,4 (192,1-592,0)	0,863

Statistička značajnost razlike između skupine bolesnika i kontrolne skupine za rezistin i kopeptin određena je Mann-Whitneyevim testom. Vrijednosti navedenih parametara izražene su kao medijan uz međukvartilni raspon.

Koncentracija rezistina statistički bila je značajno viša u skupina bolesnika nego u kontrolnoj skupini ($P = 0,024$), dok se koncentracija kopeptina u bolesnika nije statistički značajno razlikovala od kontrolne skupine ($P = 0,863$).

4.3. Prognostički značaj mjerenih parametara u predviđanju funkcionalnog ishoda

U Tablicama 6. a do 6. g prikazane su koncentracije metaboličkih parametara (lipidni parametri, glukoza i urati) određenih u različitim vremenskim točkama, zatim biokemijski parametri (kopeptin, rezistin, CRP, broj neutrofilnih granulocita), te klinički parametri (mNIHSS, volumen moždanog infarkta, preživljenje unutar 90 dana) u skupinama bolesnika s moždanim udarom ($N = 54$) s dobrim i lošim kratkoročnim funkcionalnim ishodom. Kriterij razdiobe skupina s različitim funkcionalnim ishodom bila je vrijednost Barthel indeksa, pri čemu su bolesnici s Barthel indeksom ≥ 60 imali dobar funkcionalni ishod, a oni s vrijednostima < 60 loš funkcionalni ishod.

Tablica 6. a Koncentracije ukupnog kolesterola tijekom praćenja od prijema do otpusta, u bolesnika s dobrim i lošim funkcionalnim ishodom

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	Barthel indeks ≥ 60 (dobar ishod), (N = 29)	Barthel indeks < 60 (loš ishod), (N = 25)	P
Ukupni kolesterol po prijemu (mmol/L)	5,55 (4,58-5,97)	5,81 (4,73-6,59)	0,456
Ukupni kolesterol nakon 24h (mmol/L)	5,59 (4,76-6,29)	5,96 (4,45-6,50)	0,742
Ukupni kolesterol nakon 48h (mmol/L)	5,41 (4,81-6,25)	5,80 (4,53-6,58)	0,663
Ukupni kolesterol nakon 72h (mmol/L)	5,44 (4,70-6,02)	5,60 (4,51-6,12)	0,993
Ukupni kolesterol pri otpustu (mmol/L)	5,33 (4,49-5,74)	5,26 (4,21-5,77)	0,647

Koncentracije ukupnog kolesterola izražene su kao medijan uz međukvartilni raspon.

Tablica 6. b Koncentracije LDL-kolesterola tijekom praćenja od prijema do otpusta, u bolesnika s dobrim i lošim funkcionalnim ishodom

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	Barthel indeks ≥ 60 (dobar ishod), (N = 29)	Barthel indeks < 60 (loš ishod), (N = 25)	P
LDL-kolesterol pri prijemu (mmol/L)	3,61 (2,66-4,14)	3,44 (2,92-4,25)	0,729
LDL-kolesterol nakon 24 h (mmol/L)	3,59 (2,90-4,10)	3,42 (2,69-4,43)	0,957
LDL-kolesterol nakon 48 h (mmol/L)	3,52 (3,00-4,10)	3,49 (2,69-4,44)	0,901
LDL-kolesterol nakon 72 h (mmol/L)	3,72 (3,06-4,07)	3,32 (2,76-4,17)	0,631
LDL-kolesterol pri otpustu (mmol/L)	3,32 (2,87-3,92)	3,48 (2,58-4,00)	0,993

Koncentracije LDL-kolesterola izražene su kao medijan uz međukvartilni raspon.

Tablica 6. c Koncentracije HDL-kolesterola tijekom praćenja od prijema do otpusta, u bolesnika s dobrim i lošim funkcionalnim ishodom

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	Barthel indeks \geq 60 (dobar ishod), (N = 29)	Barthel indeks $<$ 60 (loš ishod), (N = 25)	P
HDL-kolesterol pri prijemu (mmol/L)	1,35 (1,18-1,63)	1,41 (1,23-1,62)	0,515
HDL-kolesterol nakon 24 h (mmol/L)	1,26 (1,09-1,55)	1,41 (1,18-1,59)	0,345
HDL-kolesterol nakon 48 h (mmol/L)	1,25 (1,09-1,46)	1,37 (1,19-1,53)	0,236
HDL-kolesterol nakon 72 h (mmol/L)	1,22 (1,05-1,36)	1,29 (1,08-1,49)	0,206
HDL-kolesterol pri otpustu (mmol/L)	1,15 (0,96-1,33)	1,09 (0,94-1,18)	0,194

Koncentracije HDL-kolesterola izražene su kao medijan uz međukvartilni raspon.

Tablica 6. d Koncentracije triglicerida tijekom praćenja od prijema do otpusta, u bolesnika s dobrim i lošim funkcionalnim ishodom

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	Barthel indeks \geq 60 (dobar ishod), (N = 29)	Barthel indeks $<$ 60 (loš ishod), (N = 25)	P
Trigliceridi pri prijemu (mmol/L)	1,29 (0,978-1,74)	1,16 (0,77-1,31)	0,127
Trigliceridi nakon 24 h (mmol/L)	1,31 (1,09-1,60)	1,08 (0,90-1,64)	0,154
Trigliceridi nakon 48 h (mmol/L)	1,25 (1,08-1,69)	1,27 (0,95-1,61)	0,449
Trigliceridi nakon 72 h (mmol/L)	1,39 (1,21-1,77)	1,25 (0,98-1,70)	0,259
Trigliceridi pri otpustu (mmol/L)	1,33 (1,22-1,61)	1,21 (0,95-1,62)	0,153

Koncentracije triglicerida izražene su kao medijan uz međukvartilni raspon.

Tablica 6. e Koncentracije glukoze tijekom praćenja od prijema do otpusta, u bolesnika s dobrim i lošim funkcionalnim ishodom

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	Barthel indeks \geq 60 (dobar ishod), (N = 29)	Barthel indeks $<$ 60 (loš ishod), (N = 25)	P
Glukoza pri prijemu (mmol/L)	6,9 (6,1-8,1)	6,7 (5,9-7,3)	0,579
Glukoza nakon 24 h (mmol/L)	6,6 (5,6-7,7)	6,6 (6,1-7,9)	0,742
Glukoza nakon 48 h (mmol/L)	7,2 (6,6-8,2)	7,1 (6,12-8,0)	0,449
Glukoza nakon 72 h (mmol/L)	6,7 (5,7-8,2)	7,4 (6,3-9,0)	0,212
Glukoza pri otpustu (mmol/L)	6,5 (5,8-8,2)	7,2 (6,2-8,4)	0,431

Koncentracije glukoze izražene su kao medijan uz međukvartilni raspon.

Tablica 6. f Koncentracije urata tijekom praćenja od prijema do otpusta, u bolesnika s dobrim i lošim funkcionalnim ishodom

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	Barthel indeks \geq 60 (dobar ishod), (N = 29)	Barthel indeks $<$ 60 (loš ishod), (N = 25)	P
Urati pri prijemu (μ mol/L)	343 (319-429)	363 (299-405)	0,532
Urati nakon 24 h (μ mol/L)	345 (306-420)	378 (309-416)	0,943
Urati nakon 48 h (μ mol/L)	341 (292-414)	355 (308-456)	0,510
Urati nakon 72 h (μ mol/L)	332 (276-400)	358 (291-397)	0,465
Urati pri otpustu (μ mol/L)	335 (272-417)	286 (226-359)	0,084

Koncentracije urata izražene su kao medijan uz međukvartilni raspon.

Tablica 6. g Koncentracije biokemijskih i hematoloških parametara te kliničkih prognostičkih pokazatelja, u bolesnika s dobrim i lošim funkcionalnim ishodom

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	Barthel indeks ≥ 60 (dobar ishod), (N = 29)	Barthel indeks < 60 (loš ishod), (N = 25)	P
Kopeptin (ng/L)	215,2 (131,9-348,8)	416,8 (205,1-588,4)	0,033
Rezistin(mg/L)	3,0 (1,9-6,8)	3,9 (1,7-6,6)	0,869
CRP pri prijemu(mg/L)	5,7 (2,7-19,9)	9,60 (3,2-19,8)	0,838
CRP nakon 24 h (mg/L)	6,2 (3,9-90,9)	38,40 (10,2-57,9)	0,328
Broj neutrofilnih granulocita (x 10 ⁹ /L)	5,53 (4,07-7,17)	7,59 (6,44-9,43)	0,063
mNIHSS	9 (6-13)	15 (13-18)	0,002
Volumen moždanog infarkta (mL)	15,39 (1,40-45,27)	59,28 (2,81-181,38)	0,076
Preživljenje unutar 90 dana (dani)	90 (90-90)	90 (47-90)	0,126

Vrijednosti navedenih parametara izražene su kao medijan uz međukvartilni raspon.

Koncentracija kopeptina bila je statistički značajno viša u bolesnika kojima je Barthel indeks pri otpustu iznosio < 60 tj. u onih bolesnika kojima je određen lošiji kratkoročni funkcionalni ishod ($P = 0,033$). U skupini s lošim ishodom vrijednost ljestvice mNIHSS bila je statistički značajno viša ($P = 0,002$) što povezuje loš funkcionalni ishod s većim neurološkim deficitom. Ostali laboratorijski parametri mjereni u različitim vremenskim točkama tijekom praćenja bolesnika nisu bili povezani s kratkoročnim funkcionalnim ishodom.

U Tablicama 7. a do 7. g prikazane su koncentracije metaboličkih parametara (lipidni parametri, glukoza i urati) određenih u različitim vremenskim točkama, zatim biokemijski parametri (kopeptin, rezistin, CRP, broj neutrofilnih granulocita), te klinički parametri (mNIHSS, volumen moždanog infarkta, preživljenje unutar 90 dana) u skupinama bolesnika s moždanim udarom (N = 109) s velikim i malim neurološkim deficitom. Kriterij razdiobe skupina s različitim neurološkim deficitom bila je vrijednost mNIHSS-a, pri čemu su bolesnici s mNIHSS-om ≥ 16 imali velik neurološki deficit, a oni s vrijednostima < 16 mali neurološki deficit.

Tablica 7. a Koncentracije ukupnog kolesterola tijekom praćenja od prijema do otpusta, u bolesnika s velikim i malim neurološkim deficitom

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	mNIHSS \geq 16, (N = 35)	mNIHSS <16, (N = 74)	P
Ukupni kolesterol pri prijemu (mmol/L)	5,53 (4,81-6,22)	5,66 (4,79-6,36)	0,530
Ukupni kolesterol nakon 24 h (mmol/L)	5,76 (4,42-6,55)	5,71 (4,78-6,59)	0,420
Ukupni kolesterol nakon 48 h (mmol/L)	5,75 (4,70-6,59)	5,71 (4,78-6,59)	0,686
Ukupni kolesterol nakon 72 h (mmol/L)	5,74 (4,58-6,24)	5,60 (4,62-6,51)	0,714
Ukupni kolesterol pri otpustu (mmol/L)	5,40 (4,70-6,94)	5,06 (4,48-6,04)	0,294

Koncentracije ukupnog kolesterola izražene su kao medijan njihove vrijednosti uz međukvartilni raspon.

Tablica 7. b Koncentracije LDL-kolesterola tijekom praćenja od prijema do otpusta, u bolesnika s velikim i malim neurološkim deficitom

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	mNIHSS \geq 16, (N = 35)	mNIHSS <16, (N = 74)	P
LDL-kolesterol pri prijemu (mmol/L)	3,47 (3,09-4,12)	3,60 (2,80-4,38)	0,608
LDL-kolesterol nakon 24 h (mmol/L)	3,39 (2,69-4,44)	3,59 (2,92-4,36)	0,565
LDL-kolesterol nakon 48 h (mmol/L)	3,70 (2,89-4,44)	3,64 (3,01-4,27)	0,862
LDL-kolesterol nakon 72 h (mmol/L)	3,83 (2,87-4,21)	3,70 (2,92-4,24)	0,953
LDL-kolesterol pri otpustu (mmol/L)	3,87 (3,07-4,65)	3,35 (2,76-3,98)	0,190

Koncentracije LDL-kolesterola izražene su kao medijan njihove vrijednosti uz međukvartilni raspon.

Tablica 7. c Koncentracije HDL-kolesterola tijekom praćenja od prijema do otpusta, u bolesnika s velikim i malim neurološkim deficitom

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	mNIHSS \geq 16, (N = 35)	mNIHSS <16, (N = 74)	P
HDL-kolesterol pri prijemu (mmol/L)	1,28 (1,17-1,44)	1,41 (1,23-1,64)	0,051
HDL-kolesterol nakon 24 h (mmol/L)	1,23 (1,05-1,45)	1,32 (1,16-1,58)	0,056
HDL-kolesterol nakon 48 h (mmol/L)	1,20 (1,05-1,38)	1,25 (1,17-1,53)	0,050
HDL-kolesterol nakon 72 h (mmol/L)	1,16 (0,90-1,42)	1,24 (1,06-1,43)	0,139
HDL-kolesterol pri otpustu (mmol/L)	1,12 (0,80-1,22)	1,12 (0,97-1,34)	0,255

Koncentracije HDL-kolesterola izražene su kao medijan njihove vrijednosti uz međukvartilni raspon.

Tablica 7. d Koncentracije triglicerida tijekom praćenja od prijema do otpusta, u bolesnika s velikim i malim neurološkim deficitom

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	mNIHSS \geq 16, (N = 35)	mNIHSS <16, (N = 74)	P
Trigliceridi pri prijemu (mmol/L)	1,18 (0,98-1,40)	1,21 (0,91-1,70)	0,934
Trigliceridi nakon 24 h (mmol/L)	1,30 (1,04-1,63)	1,31 (1,06-1,82)	0,760
Trigliceridi nakon 48 h (mmol/L)	1,43 (1,13-1,77)	1,41 (1,12-1,76)	0,964
Trigliceridi nakon 72 h (mmol/L)	1,54 (1,15-1,87)	1,40 (1,20-1,79)	0,449
Trigliceridi pri otpustu (mmol/L)	1,48 (1,18-1,68)	1,35 (1,19-1,62)	0,548

Koncentracije triglicerida izražene su kao medijan njihove vrijednosti uz međukvartilni raspon.

Tablica 7. e Koncentracije glukoze tijekom praćenja od prijema do otpusta, u bolesnika s velikim i malim neurološkim deficitom

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	mNIHSS \geq 16, (N = 35)	mNIHSS <16, (N = 74)	P
Glukoza pri prijemu (mmol/L)	6,70 (6,08-8,53)	6,60 (5,73-7,89)	0,595
Glukoza nakon 24 h (mmol/L)	7,48 (6,17-9,60)	6,62 (5,93-8,90)	0,211
Glukoza nakon 48 h (mmol/L)	7,18 (6,31-8,56)	7,34 (6,11-8,43)	0,844
Glukoza nakon 72 h (mmol/L)	6,49 (5,87-9,22)	6,97 (5,98-8,55)	0,741
Glukoza pri otpustu (mmol/L)	7,15 (6,01-11,37)	7,06 (6,01-8,15)	0,431

Koncentracije glukoze izražene su kao medijan njihove vrijednosti uz međukvartilni raspon.

Tablica 7. f Koncentracije urata tijekom praćenja od prijema do otpusta, u bolesnika s velikim i malim neurološkim deficitom

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	mNIHSS \geq 16, (N = 35)	mNIHSS <16, (N = 74)	P
Urati pri prijemu (μ mol/L)	366 (290-436)	366 (296-427)	0,836
Urati nakon 24 h (μ mol/L)	372 (302-480)	369 (305-431)	0,611
Urati nakon 48 h (μ mol/L)	404 (327-568)	356 (297-439)	0,078
Urati nakon 72 h (μ mol/L)	393 (298-525)	368 (284-435)	0,205
Urati pri otpustu (μ mol/L)	356 (231-513)	342 (281-442)	0,666

Koncentracije urata izražene su kao medijan njihove vrijednosti uz međukvartilni raspon.

Tablica 7. g Koncentracije kopeptina, rezistina, CRP-a pri prijemu, CRP-a nakon 24 h, broj neutrofilnih granulocita, vrijednost Barthel indeksa, volumen moždanog infarkta i dani preživljenja u bolesnika s velikim i malim neurološkim deficitom

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	mNIHSS \geq 16, (N = 35)	mNIHSS <16, (N = 74)	P
Kopeptin (ng/L)	415,4 (177,6-816,6)	323,6 (203,6-586,5)	0,572
Rezistin (mg/L)	4,0 (2,2-6,5)	3,0 (1,8-6,4)	0,543
CRP pri prijemu (mg/L)	17,8 (4,9-35,8)	6,0 (2,3-13,8)	0,005
CRP nakon 24 h (mg/L)	37,1 (8,7-122,8)	9,1 (4,1-43,8)	0,042
Broj neutrofilnih granulocita ($\times 10^9/L$)	7,99 (6,13-9,52)	5,79 (4,34-7,45)	0,001
Barthel indeks	20 (19-57)	79 (47-95)	0,001
Volumen moždanog infarkta (mL)	95,99 (16,51-223,75)	14,30 (1,73-46,85)	0,001
Preživljenje (dani)	8 (4-57)	90 (90-90)	<0,001

Svi navedeni parametri izraženi su kao medijan njihove vrijednosti uz međukvartilni raspon.

Koncentracija CRP-a određena pri prijemu i nakon 24 sata statistički se značajno razlikovala u skupinama s različitom jačinom moždanog udara. Više vrijednosti CRP-a bile su povezane s većim neurološkim deficitom, a na isti način se broj neutrofilnih granulocita razlikovao u skupinama s različitim neurološkim deficitom. Statistički značajna razlika za Barthel indeks ukazuje da postoji povezanost između lošeg funkcionalnog ishoda i jačine moždanog udara, dok razlike među skupinama za volumen moždanog infarkta ukazuju na povezanost većeg neurološkog deficita i veličine ishemijske lezije. Preživljenje unutar 90 dana statistički je značajno kraće u skupini teškog moždanog udara.

Univarijatnom regresijskom analizom određen je omjer izgleda, njegov interval pouzdanosti i statističku značajnost za parametre koji predviđaju loš funkcionalni ishod (zavisna varijabla je vrijednost Barthel indeksa < 60).

U tablicama 8. a do 8. g predstavljeno je predviđanje lošeg funkcionalnog ishoda univarijatnom regresijskom analizom za ukupni kolesterol, LDL- i HDL-kolesterol, trigliceride, glukozu, urate, kopeptin, rezistin, CRP, broj neutrofilnih granulocita, mNIHSS, volumen infarkta i preživljenje (N = 54).

Tablica 8. a: Predviđanje lošeg funkcionalnog ishoda univarijatnom analizom za ukupni kolesterol tijekom praćenja od prijema do otpusta.

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	OR	CI (95 %)	P
Ukupni kolesterol pri prijemu	1,18	0,7990 - 1,7431	0,395
Ukupni kolesterol nakon 24 h	1,15	0,7906 - 1,6786	0,451
Ukupni kolesterol nakon 48 h	1,56	0,7705 - 1,7329	0,478
Ukupni kolesterol nakon 72 h	1,02	0,6895 - 1,5007	0,931
Ukupni kolesterol pri otpustu	1,03	0,6694 - 1,5921	0,885

OR - omjer izgleda (engl. odds ratio), CI - interval pouzdanosti (engl. confidence interval)

Tablica 8. b: Predviđanje lošeg funkcionalnog ishoda univarijatnom analizom za LDL-kolesterol tijekom praćenja od prijema do otpusta.

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	OR	CI (95 %)	P
LDL- kolesterol pri prijemu	1,21	0,7341 - 2,0079	0,441
LDL- kolesterol nakon 24 h	1,17	0,7467 - 1,8464	0,473
LDL- kolesterol nakon 48 h	1,16	0,7232 - 1,8632	0,531
LDL- kolesterol nakon 72 h	0,98	0,6292 - 1,5264	0,929
LDL- kolesterol pri otpustu	1,12	0,6438 - 1,9585	0,682

OR - omjer izgleda (engl. odds ratio), CI - interval pouzdanosti (engl. confidence interval)

Tablica 8. c: Predviđanje lošeg funkcionalnog ishoda univarijatnom analizom za HDL-kolesterol tijekom praćenja od prijema do otpusta.

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	OR	CI (95 %)	P
HDL- kolesterol po prijemu	1,67	0,4199 - 6,6012	0,465
HDL- kolesterol nakon 24 h	1,74	0,3977 - 7,6101	0,459
HDL- kolesterol nakon 48 h	1,98	0,3504 - 11,1340	0,436
HDL- kolesterol nakon 72 h	2,09	0,4939 - 8,8295	0,162
HDL- kolesterol pri otpustu	0,17	0,0162 - 1,7673	0,121

OR - omjer izgleda (engl. odds ratio), CI - interval pouzdanosti (engl. confidence interval)

Tablica 8. d: Predviđanje lošeg funkcionalnog ishoda univarijatnom analizom za trigliceride tijekom praćenja od prijema do otpusta.

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	OR	CI (95 %)	P
Trigliceridi pri prijemu	0,61	0,2535 - 1,4558	0,244
Trigliceridi nakon 24 h	0,72	0,2991 - 1,7221	0,452
Trigliceridi nakon 48 h	0,86	0,3593 - 2,0728	0,741
Trigliceridi nakon 72 h	0,67	0,2381 - 1,8805	0,439
Trigliceridi pri otpustu	0,73	0,2943 - 1,7967	0,485

OR - omjer izgleda (engl. odds ratio), CI - interval pouzdanosti (engl. confidence interval)

Tablica 8. e: Predviđanje lošeg funkcionalnog ishoda univarijatnom analizom za glukozu tijekom praćenja od prijema do otpusta.

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	OR	CI (95 %)	P
Glukoza pri prijemu	0,97	0,7796 - 1,2052	0,778
Glukoza nakon 24 h	1,01	0,8390 - 1,2205	0,901
Glukoza nakon 48 h	1,04	0,8404 - 1,2795	0,735
Glukoza nakon 72 h	1,11	0,9173 - 1,3456	0,265
Glukoza pri otpustu	1,11	0,8709 - 1,4273	0,381

OR - omjer izgleda (engl. odds ratio), CI - interval pouzdanosti (engl. confidence interval)

Tablica 8. f: Predviđanje lošeg funkcionalnog ishoda univarijatnom analizom za urate tijekom praćenja od prijema do otpusta.

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	OR	CI (95 %)	P
Urat pri prijemu	1,00	0,9927 - 1,0044	0,614
Urat nakon 24 h	1,00	0,9939 - 1,0051	0,851
Urat nakon 48 h	1,00	0,9972 - 1,0069	0,401
Urat nakon 72 h	1,00	0,9974 - 1,0071	0,350
Urat pri otpustu	1,00	0,9912 - 1,0017	0,170

OR - omjer izgleda (engl. odds ratio), CI - interval pouzdanosti (engl. confidence interval)

Tablica 8. g: Predviđanje lošeg funkcionalnog ishoda univarijatnom analizom za kopeptin, rezistin, CRP pri prijemu i nakon 24 h, broj neutrofilnih granulocita, mNIHSS, volumen moždanog infarkta i preživljenje.

Laboratorijski parametar (točka mjerenja)	OR	CI (95 %)	P
Kopeptin	1,00	0,9999 - 1,0045	0,012
Rezistin	0,96	0,8727 - 1,0668	0,464
CRP pri prijemu	1,00	0,9879 - 1,0077	0,652
CRP nakon 24 h	1,00	0,9869 - 1,0082	0,637
Broj neutrofilnih granulocita	1,04	0,9038 - 1,1921	0,595
mNIHSS	1,23	1,0808 - 1,3985	< 0,001
Volumen moždanog infarkta	1,01	0,9987 - 1,0172	0,019
Preživljenje	0,99	0,9619 - 1,0090	0,217

OR - omjer izgleda (engl. odds ratio), CI - interval pouzdanosti (engl. confidence interval)

Koncentracija kopeptina, vrijednost mNIHSS ljestvice te volumen moždanog infarkta pokazali su se kao neovisni pretkazatelji lošeg funkcionalnog ishoda koji su određeni univarijatnom regresijskom analizom u kojoj je zavisna varijabla Barthel indeks < 60. (Tablica 8. g).

U Tablici 9. prikazani su rezultati multivarijatne analize kojom je ispitana statistička značajnost parametara uzetih nakon provođenja univarijatne regresijske analize (N =39).

Tablica 9. Predviđanje lošeg funkcionalnog ishoda multivarijatnom regresijskom analizom

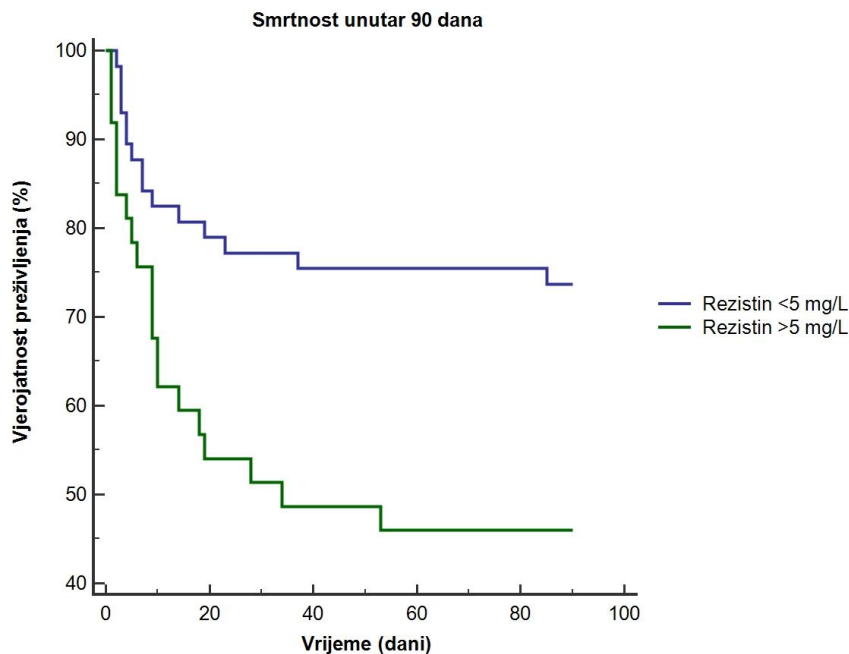
Parametar	P
Kopeptin	0,224
mNIHSS	0,001
Volumen moždanog infarkta	0,042

Naknadnim remodeliranjem multivarijatnom regresijskom analizom povezanost s funkcionalnim ishodom ostala je statistički značajna za vrijednosti po mNIHSS ljestvici (P = 0,001) i za volumen infarkta (P = 0,042) (Tablica 9.).

4.4. Krivulje vjerojatnosti preživljenja unutar 90 dana

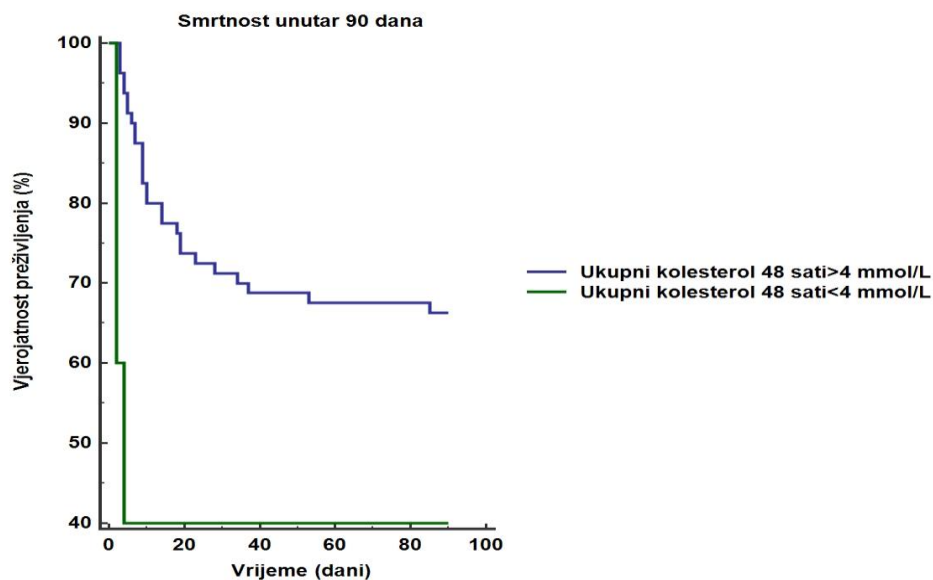
Određene su Kaplan-Meierove krivulje preživljenja za sve ispitivane parametre, ali su prikazane samo za one parametre koji su pokazali statistički značajnu vrijednost ($P < 0,05$).

Kako se vidi na slici 7., Kaplan-Meierovom analizom utvrđeno je da postoji razlika u 90-dnevnom preživljenju između bolesnika s moždanim udarom, u ovisnosti o njihovoj koncentraciji rezistina izmjerenoj pri prijemu. Značajno veću smrtnost imali su bolesnici kojima je koncentracija rezistina premašivala koncentraciju od 5 mg/L (N= 94).



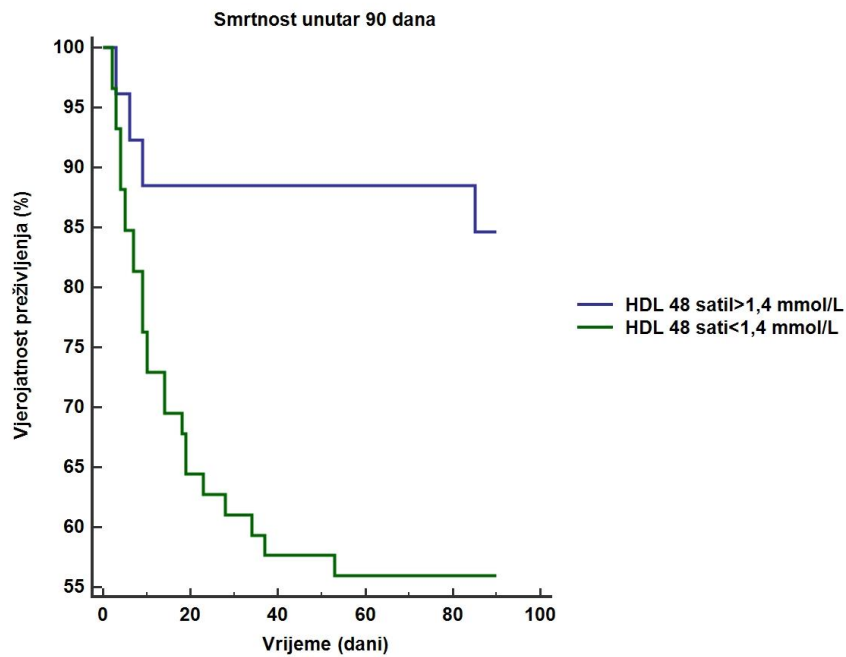
Slika 7. Vjerojatnost 90-dnevnog preživljenja bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom u ovisnosti o koncentraciji rezistina izmjerenoj pri prijemu.

Kaplan-Meierovom analizom utvrđeno je da postoji razlika u 90-dnevnom preživljenju između bolesnika s moždanim udarom, u ovisnosti o njihovoj koncentraciji kolesterola izmjerenoj 48 sati nakon prijema. Veću smrtnost imali su bolesnici kojima je koncentracija ukupnog kolesterola u toj vremenskoj točki bila manja od 4 mmol/L (Slika 8.) (N = 85).



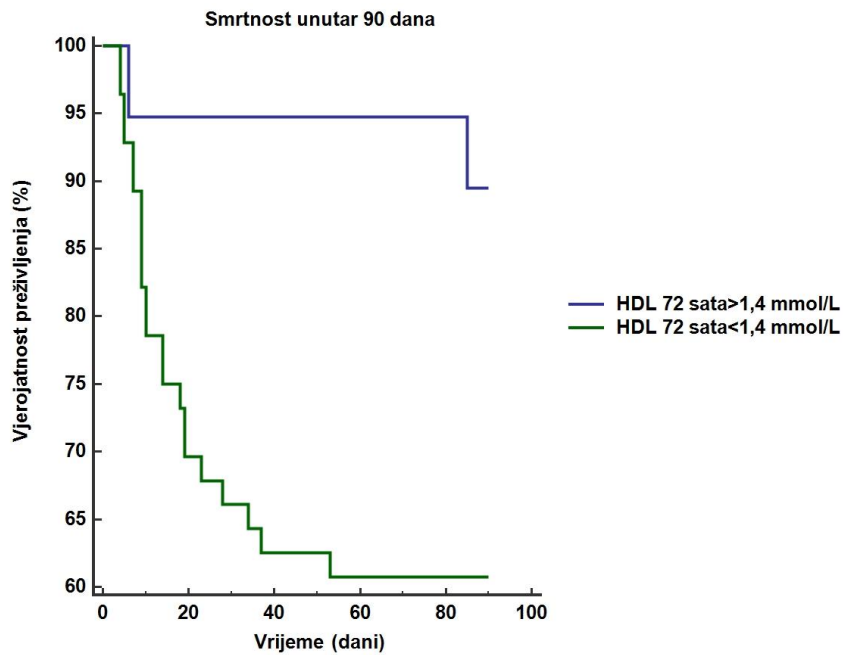
Slika 8. Vjerojatnost 90-dnevnog preživljenja bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom u ovisnosti o koncentraciji ukupnog kolesterola izmjenjenog nakon 48 sati.

Kao što se vidi na Slici 9., krivulje dobivene Kaplan-Meierovom analizom pružaju uvid u postojanje značajne razlike u 90-dnevnom preživljenju između bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom ovisno o koncentraciji HDL-kolesterola izmjerenoj nakon 48 sati. Značajno veća smrtnost unutar 90 dana bila je u bolesnika kojima je koncentracija HDL-kolesterola izmjerena nakon 48 sati bila niža od 1,4 mmol/L (N = 85).



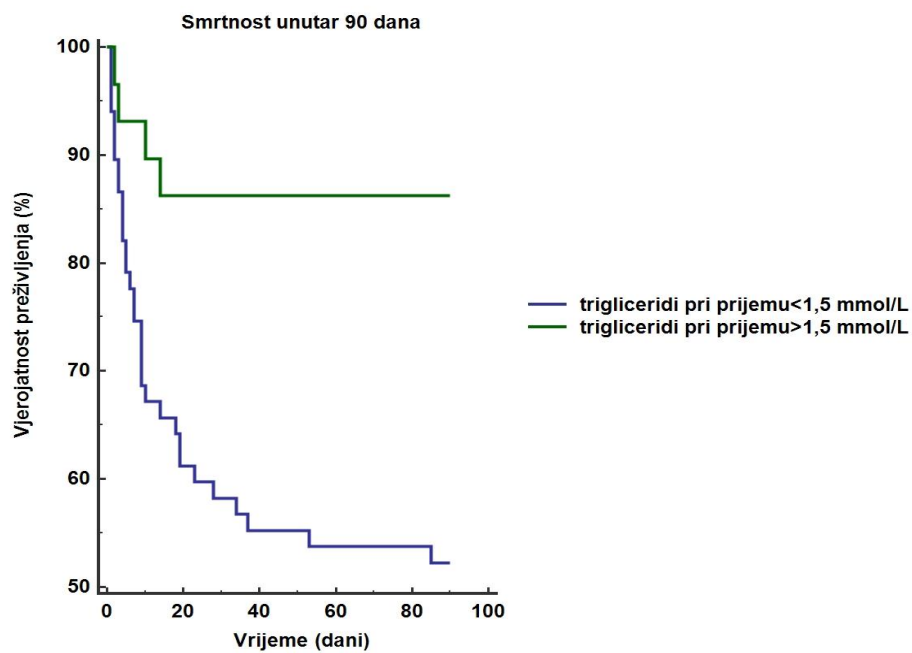
Slika 9. Vjerojatnost 90-dnevnog preživljenja bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom u ovisnosti o koncentraciji HDL-kolesterola izmjerenoj nakon 48 sati.

Na slici 10. također je prikazana krivulja preživljenja dobivena Kaplan-Meierovom analizom. Postoji statistički značajna razlika u preživljenju unutar 90 dana u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom ovisno o koncentraciji HDL-kolesterola izmjenog 72 sata nakon ictusa. Povećana smrtnost bolesnika bila je u bolesnika koji su imali koncentraciju HDL-kolesterola nižu od 1,4 mmol/L izmjerenu u navedenoj vremenskoj točki (N = 75).



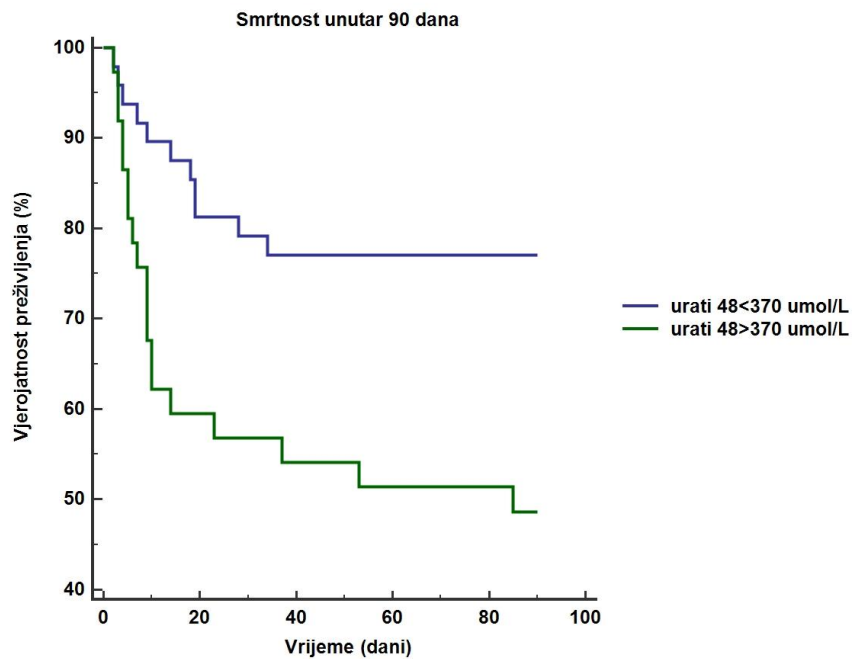
Slika 10. Vjerojatnost 90-dnevnog preživljenja bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom u ovisnosti o koncentraciji HDL-kolesterola izmjerenoj nakon 72 sati.

Kako se vidi na Slici 11., Kaplan-Meierovom analizom utvrđeno je postojanje razlike u preživljenju unutar 90 dana između bolesnika s moždanim udarom, u ovisnosti o njihovoj koncentraciji triglicerida izmjerenoj pri prijemu. Značajno veću smrtnost imali su bolesnici kojima je koncentracija triglicerida izmjerena pri prijemu bila veća od 1,5 mmol/L (N = 96).



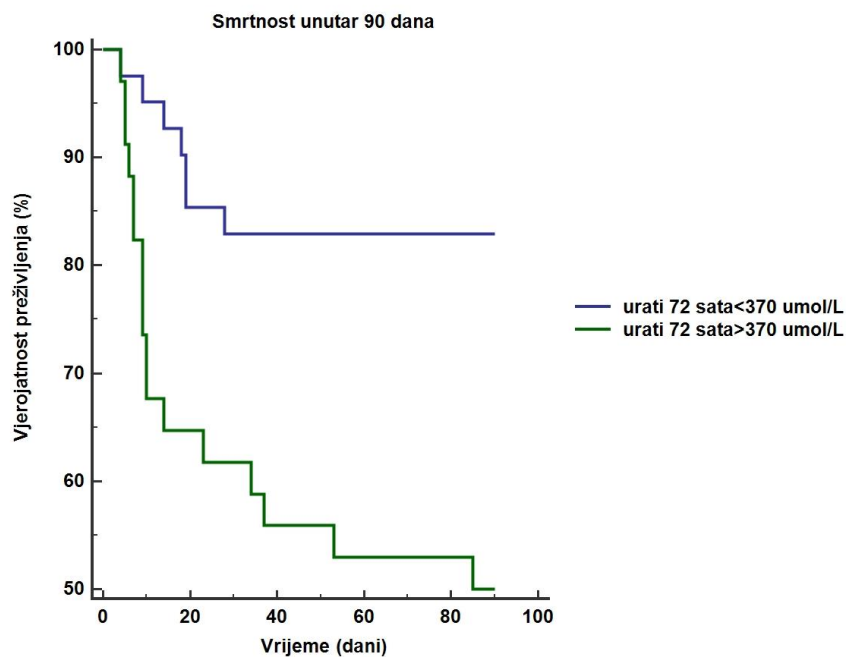
Slika 11. Vjerojatnost 90-dnevnog preživljenja bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom u ovisnosti o koncentraciji triglicerida izmjerenoj pri prijemu.

Na slici 12. prikazana je krivulja preživljenja dobivena Kaplan-Meierovom analizom. Postoji statistički značajna razlika u preživljenju unutar 90 dana u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom ovisno o koncentraciji urata izmjenjenog nakon 48 sati. Povećana smrtnost bila je u bolesnika koji su imali koncentraciju urata veću od 370 $\mu\text{mol/L}$ izmjerenu u navedenoj vremenskoj točki (N =85).



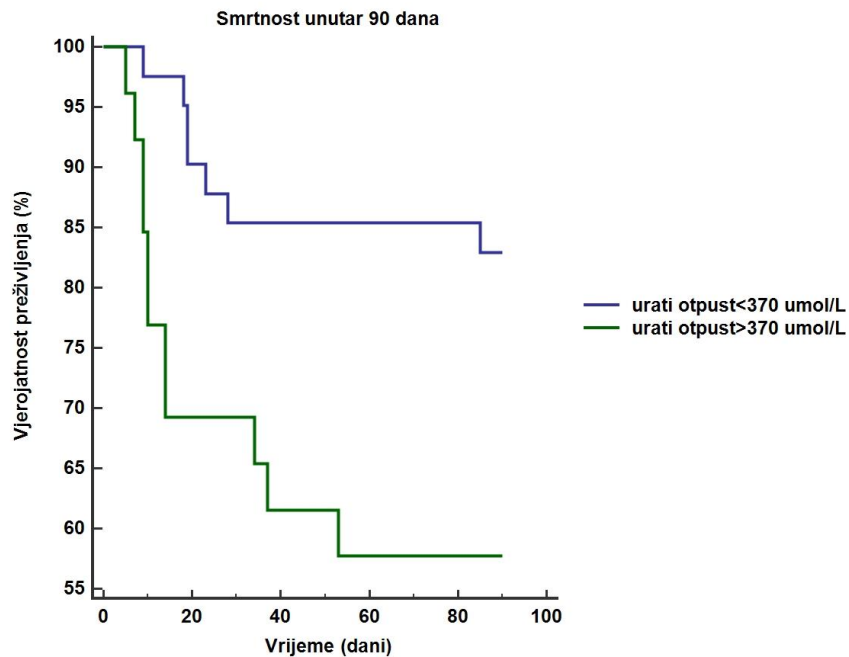
Slika 12. Vjerojatnost 90-dnevnog preživljenja bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom u ovisnosti o koncentraciji urata izmjerenoj nakon 48 sati.

Kako se vidi na slici 13., prikazana je krivulja preživljenja dobivena Kaplan-Meierovom analizom. Postoji statistički značajna razlika u preživljenju unutar 90 dana u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom ovisno o koncentraciji urata izmjerene nakon 72 sata. Povećana smrtnost bila je u bolesnika koji su imali koncentraciju urata veću od 370 $\mu\text{mol/L}$ izmjerenu u navedenoj vremenskoj točki (N = 75).



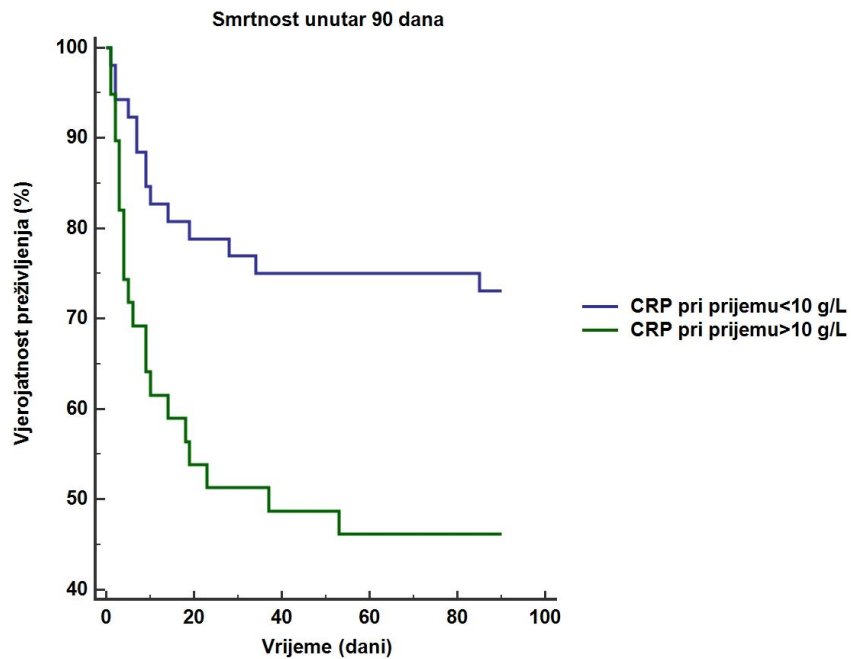
Slika 13. Vjerojatnost 90-dnevnog preživljenja bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom u ovisnosti o koncentraciji urata izmjerenoj nakon 72 sata.

Jednako tako, na Slici 14. prikazana je krivulja preživljenja dobivena Kaplan-Meierovom analizom. Postoji statistički značajna razlika u preživljenju unutar 90 dana u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom ovisno o koncentraciji urata izmjenjenog pri otpustu. Povećana smrtnost bila je u bolesnika koji su imali koncentraciju urata veću od 370 $\mu\text{mol/L}$ izmjerenu u navedenoj vremenskoj točki (N = 67).



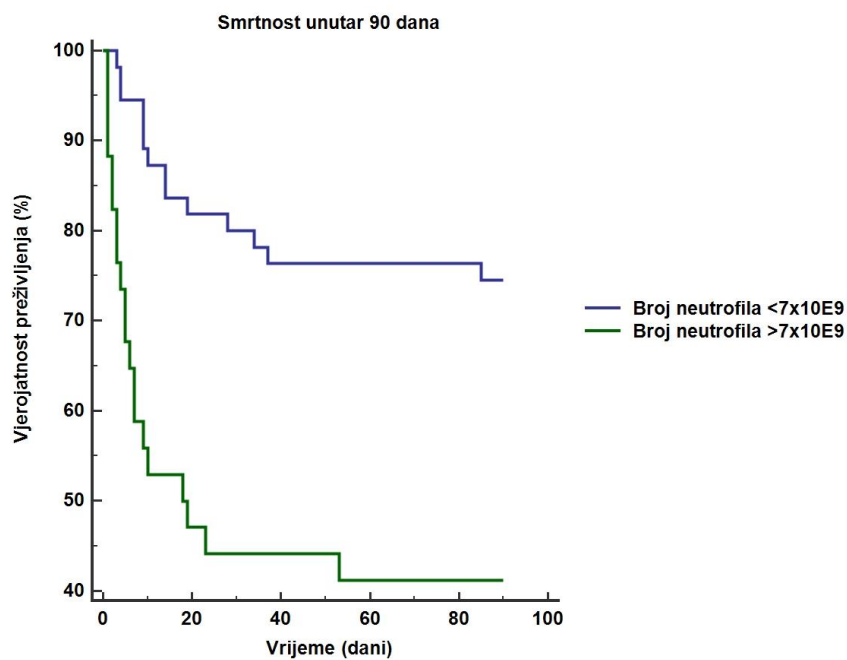
Slika 14. Vjerojatnost 90-dnevnog preživljenja bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom u ovisnosti o koncentraciji urata izmjerenoj pri otpustu.

Kako se vidi na Slici 15., krivulje dobivene Kaplan-Meierovom analizom pružaju uvid u postojanje značajne razlike u 90-dnevnom preživljenju između bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom ovisno o koncentraciji CRP-a izmjerenoj pri prijemu. Značajno veća smrtnost unutar 90 dana bila je u bolesnika kojima je koncentracija CRP-a izmjerena u navedenoj vremenskoj točki bila veća od 10 mg/L (N = 91).



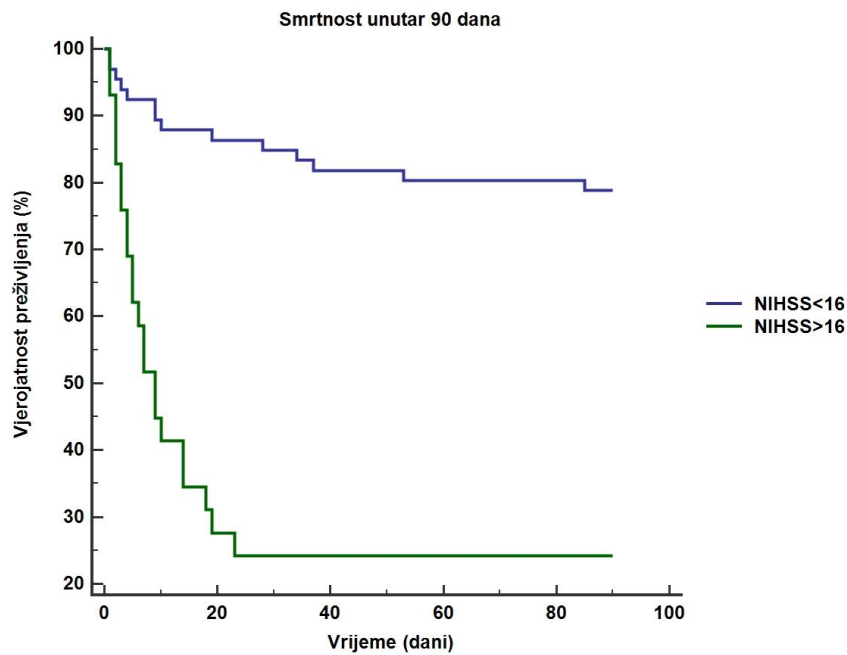
Slika 15. Vjerojatnost 90-dnevnog preživljenja bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom u ovisnosti o koncentraciji CRP-a izmjerenoj pri prijemu.

Kaplan-Meierovom analizom utvrđeno je da postoji razlika u 90-dnevnom preživljenju između bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom, u ovisnosti o broju neutrofilnih granulocita. Veću smrtnost unutar 90 dana imali su bolesnici kojima je broj neutrofilnih granulocita bio veći od $7 \times 10^9/L$ (Slika 16.) (N =89).



Slika 16. Vjerojatnost 90-dnevnog preživljenja bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom u ovisnosti o koncentraciji broja neutrofilnih granulocita izmjenjenih pri prijemu.

Kako je prikazano na Slici. 17, krivulje dobivene Kaplan-Meierovom analizom pružaju uvid u postojanje značajne razlike u 90-dnevnom preživljenju između bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom ovisno o vrijednosti mNIHSS ljestvice. Značajno veća smrtnost unutar 90 dana bila je u skupini bolesnika kojima je vrijednost mNIHSS ljestvice bila veća od 16 (N = 95).



Slika 17. Vjerojatnost 90-dnevnog preživljenja bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom u ovisnosti o vrijednosti mNIHSS izmjerenoj pri prijemu.

Kaplan-Meierove krivulje preživljenja imale su za točku ishoda vrijednost koja je označavala smrtnost unutar 90 dana. Razdjelna vrijednost koja se uzimala u izračun vjerojatnosti preživljenja predstavljala je vršnu vrijednost dobivenu nakon pregleda histograma raspodjele vrijednosti pojedinog parametra.

4.5. Povezanost volumena ishemijske lezije i biokemijskih parametara

Radi procjene moguće povezanosti volumena akutnog ishemijskog moždanog udara s biokemijskim parametrima, bolesnici su podijeljeni u tri skupine ovisno o veličini ishemijske lezije: mali volumen moždanog infarkta (<10 mL), srednji volumen moždanog infarkta (10 – 100 mL) i veliki volumen moždanog infarkta (>100 mL) (75). U Tablici 10. a prikazane su koncentracije laboratorijskih parametara u podskupinama bolesnika s moždanim udarom razdvojenim prema veličini volumena moždanog infarkta. Post-hoc analizom utvrđena je statistički značajna međusobna razlika i označena je zadebljanim brojkama.

Tablica 10. a Biokemijski parametri u pojedinim vremenskim točkama u podskupinama razdvojenim prema veličini volumena moždanog infarkta.

Parametar	Infarkt malog volumena (N = 31)	Infarkt srednjeg volumena (N = 32)	Infarkt velikog volumena (N = 22)	P
Ukupni kolesterol pri prijemu, mmol/l, (N = 85)	5,82 (4,52-6,33)	5,17 (4,52-6,31)	5,92 (5,50-6,57)	0,067
Ukupni kolesterol nakon 24 h, mmol/l, (N = 85)	5,83 (4,66-6,62)	5,18 (4,40-6,19)	6,39 (5,36-7,16)	0,023
Ukupni kolesterol nakon 48 h, mmol/l, (N = 85)	5,53 (4,86-6,30)	5,47 (4,59-5,25)	6,41 (5,70-6,75)	0,054
Ukupni kolesterol nakon 72 h, mmol/l, (N = 85)	5,60 (4,63-6,07)	5,44 (4,46-6,24)	6,17 (5,60-6,61)	0,129
Ukupni kolesterol pri otpustu, mmol/l, (N = 85)	5,06 (4,40-6,33)	4,91 (4,45-5,75)	5,82 (5,51-7,00)	0,055
LDL-kolesterol pri prijemu, mmol/l, (N = 85)	3,71 (2,70-4,37)	3,53 (3,00-4,35)	4,38 (3,19-4,85)	0,043
LDL-kolesterol nakon 24 h, mmol/l, (N = 85)	3,53 (3,00-4,35)	3,23 (2,64-4,04)	4,38 (3,19-4,85)	0,020
LDL-kolesterol nakon 48 h, mmol/l, (N = 85)	3,56 (3,05-4,17)	3,52 (2,80-4,12)	4,30 (3,49-4,67)	0,067
LDL-kolesterol nakon 72 h, mmol/l, (N = 85)	3,48 (2,90-4,12)	3,62 (2,80-4,21)	4,15 (3,51-4,62)	0,103
LDL-kolesterol pri otpustu, mmol/l, (N = 85)	3,35 (2,54-4,15)	3,36 (2,75-3,88)	3,92 (3,80-4,16)	0,049
HDL-kolesterol pri prijemu, mmol/l, N = 85)	1,29 (1,15-1,62)	1,32 (1,23-1,56)	1,44 (1,28-1,65)	0,395
HDL-kolesterol nakon 24 h, mmol/l, (N = 85)	1,27 (1,13-1,54)	1,29 (1,19-1,62)	1,42 (1,20-1,67)	0,577
HDL-kolesterol nakon 48 h, mmol/l, (N = 85)	1,21 (1,06-1,49)	1,21 (1,14-1,44)	1,37 (1,23-1,53)	0,490
HDL-kolesterol nakon 72 h, mmol/l, (N = 85)	1,21 (1,07-1,46)	1,14 (1,03-1,41)	1,23 (1,11-1,43)	0,571
HDL-kolesterol pri otpustu, mmol/l, N = 85)	1,16 (0,89-1,34)	1,05 (0,98-1,36)	1,12 (0,94-1,21)	0,874
Trigliceridi pri prijemu, mmol/l, (N = 85)	1,37 (0,93-1,89)	1,18 (0,81-1,49)	1,15 (0,89-1,24)	0,302

Trigliceridi nakon 24 h, mmol/l, (N = 85)	1,51 (1,23-2,32)	1,12 (0,92-1,59)	1,29 (1,15-1,57)	0,026
Trigliceridi nakon 48 h, mmol/l, (N = 85)	1,47 (1,13-2,68)	1,38 (1,05-1,86)	1,40 (1,23-1,56)	0,683
Trigliceridi nakon 72 h, mmol/l, (N = 85)	1,45 (1,14-1,93)	1,26 (1,14-1,67)	1,44 (1,32-1,66)	0,721
Trigliceridi pri otpustu, mmol/l, (N = 85)	1,30 (1,02-1,96)	1,30 (1,15-1,58)	1,50 (1,40-1,78)	0,141
Glukoza pri prijemu, mmol/l, (N = 85)	6,19 (5,65-7,59)	6,48 (5,87-8,40)	7,13 (6,67-8,11)	0,151
Glukoza nakon 24 h, mmol/l, (N = 85)	6,56 (5,72-9,19)	6,62 (5,56-7,75)	6,59 (6,10-8,59)	0,518
Glukoza nakon 48 h, mmol/l, (N = 85)	7,37 (6,21-8,27)	6,98 (5,63-8,03)	7,73 (6,70-8,53)	0,295
Glukoza nakon 72 h, mmol/l, (N = 85)	6,97 (6,14-8,50)	6,54 (5,73-7,94)	6,99 (5,65-7,99)	0,461
Glukoza pri otpustu, mmol/l, (N = 85)	7,29 (5,78-8,57)	7,06 (5,99-7,84)	6,77 (6,06-8,30)	0,784
Urati pri prijemu, $\mu\text{mol/l}$, (N = 85)	371 (294-435)	341 (285-443)	375 (312-491)	0,556
Urati nakon 24 h, $\mu\text{mol/l}$, (N = 85)	379 (319-459)	335 (263-439)	408 (344-576)	0,189
Urati nakon 48 h, $\mu\text{mol/l}$, (N = 85)	366 (287-482)	353 (302-435)	428 (319-607)	0,256
Urati nakon 72 h, $\mu\text{mol/l}$, (N = 85)	358 (281-428)	344 (278-459)	390 (317-524)	0,258
Urati pri otpustu, $\mu\text{mol/l}$, (N = 85)	301 (255-447)	336 (296-389)	384 (282-529)	0,470
Rezistin, mg/L, (N = 84)	3,30 (1,95-6,40)	4,65 (1,75-7,25)	3,20 (2,18-5,75)	0,846
Kopeptin, ng/L, (N = 84)	319 (198-523)	407 (207-860)	446 (202-665)	0,525
CRP pri prijemu, mg/L, (N = 79)	7,5 (2,5-16,7)	11,3 (2,4-26,4)	9,6 (2,6-27,1)	0,697
CRP nakon 24 h, mg/L, (N = 36)	9,4 (7,2-126,6)	22,8 (4,1-94,1)	27,7 (8,0-55,4)	0,979
Broj neutrofilnih granulocita, $\times 10^9/\text{L}$, (N = 79)	5,38 (3,85-7,49)	6,58 (4,44-9,26)	7,74 (6,31-9,68)	0,009

Svi navedeni parametri izraženi su kao medijan njihove vrijednosti uz međukvartilni raspon.

U Tablici 10.b prikazane su vrijednosti za kliničke parametre (Barthel indeks, vrijednost mNIHSS ljestvice i preživljenje) koje su se razlikovale između podskupina razdvojenih prema volumenu ishemijske lezije.

Tablica 10. b Klinički parametri u podskupinama razdvojenim prema veličini volumena moždanog infarkta.

Parametar	Infarkt malog volumena (N = 31)	Infarkt srednjeg volumena (N = 32)	Infarkt velikog volumena (N = 22)	P
Barthel indeks, (N = 40)	63 (23-94)	74 (25-91)	18 (15-49)	0,050
mNIHSS, (N = 84)	11 (6-15)	10 (6-16)	18 (14-22)	< 0,001
Preživljenje, dani, (N = 75)	90 (86-90)	90 (28-90)	8 (3-90)	0,001

Svi navedeni parametri izraženi su kao medijan njihove vrijednosti uz međukvartilni raspon.

Neparametrijski ANOVA Kruskal-Wallisov test uporabljen je za analizu kvantitativnih podataka koji nisu pratili normalnu razdiobu u jednom od setova podataka. Statistički značajna razlika označena je za vrijednost $P < 0,05$.

Ukupni kolesterol izmjeren nakon 24 sata, LDL-kolesterol pri prijemu, nakon 24 sata i pri otpustu značajno su se razlikovali između podskupina razdijeljenih ovisno o veličini ishemijskog infarkta. Post-hoc analiza ukazuje da se više vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola nalaze u skupini s velikim volumenom ishemijskog moždanog udara. Ukupan broj neutrofilnih granulocita statistički se razlikuje među skupinama, ali on pokazuje konstantan rast koncentracija kako raste volumen ishemijske lezije. Vrijednost mNIHSS ljestvice značajno je veća u skupini s velikim moždanim infarkt, dok su dani preživljenja statistički značajno niži u skupini s velikim volumenom moždanog infarkta. Ostali ispitivani parametri nisu se statistički razlikovali između podskupina s različitim volumenom moždanog infarkta.

4.6. Korelacija između kliničkih varijabli i biokemijskih parametara

U Tablicama 11. a do 11. g prikazane su međusobne povezanosti pojedinih biokemijskih parametara kao što su ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliceridi, glukoza, urati i CRP koji su izmjereni u određenim vremenskim točkama, zatim kopeptina, rezistina te broja neutrofilnih granulocita. Prikazana je povezanost i kliničkih pokazatelja kao što su jačina moždanog udara (mNIHSS), funkcionalni ishod (Barthel indeks), volumen ishemijske lezije i preživljenje unutar 90 dana. U tablicama 11. a do 11. g prva znamenka predstavlja Spearmanov koeficijent korelacije (ρ), a druga znamenka je statistička značajnost (P).

Tablica 11. a Povezanost između koncentracija ukupnog kolesterola izmjerenih u različitim vremenskim točkama i ostalih biokemijskih i kliničkih parametara.

Varijabla	Ukupni kolesterol pri prijemu	Ukupni kolesterol 24 h	Ukupni kolesterol 48 h	Ukupni kolesterol 72 h	Ukupni kolesterol pri otpustu
Glukoza pri prijemu (ρ ; P)	0,043; 0,653	0,041; 0,678	0,049; 0,632	0,103; 0,335	0,172; 0,125
Glukoza 24 h (ρ ; P)	0,011; 0,908	0,000; 1,000	-0,000; 0,997	-0,019; 0,857	0,143; 0,2030
Glukoza 48 h (ρ ; P)	-0,113; 0,2654	-0,047; 0,6410	0,015; 0,8794	0,026; 0,8115	0,139; 0,218
Glukoza 72 h (ρ ; P)	-0,036; 0,738	-0,009; 0,934	0,093; 0,385	0,086; 0,424	0,062; 0,584
Glukoza pri otpustu (ρ ; P)	-0,038; 0,740	-0,008; 0,943	0,032; 0,776	0,121; 0,287	0,127; 0,263
Urati pri prijemu (ρ ; P)	0,240; 0,011	0,193; 0,049	0,170; 0,092	0,251; 0,018	0,084; 0,454
Urati 24 h (ρ ; P)	0,239; 0,014	0,224; 0,021	0,186; 0,065	0,196; 0,066	0,048; 0,670
Urati 48 h (ρ ; P)	0,124; 0,222	0,132; 0,192	0,174; 0,084	0,150; 0,160	0,028; 0,802
Urati 72 h (ρ ; P)	0,072; 0,505	0,063; 0,556	0,139; 0,195	0,095; 0,375	0,032; 0,774
Urati pri otpustu (ρ ; P)	-0,017; 0,883	0,041; 0,715	0,110; 0,329	0,090; 0,424	0,111; 0,325
Rezistin (ρ ; P)	0,022; 0,823	-0,006; 0,954	-0,008; 0,938	0,105; 0,331	-0,019; 0,868
Kopeptin (ρ ; P)	0,015; 0,874	0,042; 0,671	0,014; 0,892	-0,043; 0,694	-0,060; 0,594
Barthel indeks (ρ ; P)	0,027; 0,844	0,100; 0,475	0,088; 0,530	0,110; 0,433	0,099; 0,484
Volumen infarkta (ρ ; P)	0,103; 0,349	0,108; 0,339	0,155; 0,188	0,136; 0,275	0,185; 0,153
mNIHSS (ρ ; P)	0,022; 0,824	-0,031; 0,759	-0,004; 0,967	0,013; 0,903	0,060; 0,598
CRP pri prijemu (ρ ; P)	-0,058; 0,558	0,011; 0,914	-0,009; 0,935	0,054; 0,627	0,177; ; 0,129
CRP 24 h (ρ ; P)	-0,122; 0,419	-0,160; 0,300	-0,140; 0,378	-0,059; 0,724	0,132; 0,457
Broj neutrofilnih granulocita (ρ ; P)	0,115; 0,251	0,096; 0,354	0,095; 0,373	0,156; 0,156	0,165; 0,155
Preživljenje (ρ ; P)	0,092; 0,372	0,108; 0,310	0,100; 0,363	0,092; 0,431	0,062; 0,619

Tablica 11. b Povezanost između koncentracija LDL-kolesterola izmjerenih u različitim vremenskim točkama i ostalih biokemijskih i kliničkih parametara.

Varijabla	LDL-kolesterol pri prijemu	LDL-kolesterol 24 h	LDL-kolesterol 48 h	LDL-kolesterol 72 h	LDL-kolesterol pri otpustu
Glukoza pri prijemu (ρ ; P)	0,031; 0,744	0,063; 0,522	0,003; 0,976	0,103; 0,337	0,143; 0,204
Glukoza 24 h (ρ ; P)	0,066; 0,504	0,077; 0,435	0,019; 0,852	0,008; 0,940	0,132; 0,239
Glukoza 48 h (ρ ; P)	-0,105; 0,301	-0,014; 0,892	0,008; 0,935	0,036; 0,738	0,087; 0,441
Glukoza 72 h (ρ ; P)	-0,013; 0,907	0,039; 0,719	0,085; 0,430	0,083; 0,442	0,073; 0,518
Glukoza pri otpustu (ρ ; P)	-0,032; 0,779	0,012; 0,914	0,019; 0,869	0,093; 0,4139	0,116; 0,306
Urati pri prijemu (ρ ; P)	0,180; 0,058	0,156; 0,113	0,129; 0,204	0,192; 0,072	0,047; 0,680
Urati 24 h (ρ ; P)	0,212; 0,030	0,204; 0,037	0,170; 0,093	0,176; 0,099	0,031; 0,782
Urati 48 h (ρ ; P)	0,105; 0,302	0,118; 0,244	0,162; 0,108	0,161; 0,132	0,036; 0,751
Urati 72 h (ρ ; P)	0,041; 0,704	0,040; 0,713	0,094; 0,382	0,091; 0,395	0,020; 0,860
Urati pri otpustu (ρ ; P)	-0,022; 0,842	0,051; 0,649	0,092; 0,416	0,075; 0,504	0,084; 0,459
Rezistin (ρ ; P)	0,003; 0,975	-0,021; 0,829	-0,002; 0,987	0,071; 0,508	0,004; 0,968
Kopeptin (ρ ; P)	-0,004; 0,966	-0,016; 0,876	0,002; 0,988	-0,080; 0,460	-0,018; 0,873
Barthel indeks (ρ ; P)	0,053; 0,704	0,120; 0,391	0,106; 0,449	0,144; 0,303	0,030; 0,830
Volumen infarkta (ρ ; P)	0,105; 0,338	0,091; 0,420	0,114; 0,335	0,139; 0,265	0,218; 0,092
mNIHSS (ρ ; P)	-0,017; 0,861	-0,058; 0,563	-0,018; 0,862	0,003; 0,977	0,065; 0,572
CRP pri prijemu (ρ ; P)	-0,067; 0,499	0,015; 0,883	0,012; 0,911	0,089; 0,425	0,213; 0,066
CRP 24 h (ρ ; P)	-0,101; 0,503	-0,135; 0,383	-0,140; 0,378	-0,083; 0,621	0,158; 0,371
Preživljenje (ρ ; P)	0,047; 0,647	0,076; 0,475	0,056; 0,609	0,063; 0,590	0,008; 0,950

Tablica 11. c Povezanost između koncentracija HDL-kolesterola izmjerenih u različitim vremenskim točkama i ostalih biokemijskih i kliničkih parametara.

Varijabla	HDL-kolesterol pri prijemu	HDL-kolesterol 24 h	HDL-kolesterol 48 h	HDL-kolesterol 72 h	HDL-kolesterol pri otpustu
Glukoza pri prijemu (ρ; P)	-0,011; 0,912	-0,130; 0,185	-0,007; 0,946	-0,016; 0,883	-0,046; 0,684
Glukoza 24 h (ρ; P)	-0,207; 0,034	-0,263; 0,007	-0,180; 0,075	-0,197; 0,064	-0,064; 0,570
Glukoza 48 h (ρ; P)	-0,015; 0,884	-0,023; 0,818	0,043; 0,671	0,058; 0,588	0,174; 0,120
Glukoza 72 h (ρ; P)	-0,119; 0,268	-0,126; 0,238	0,001; 0,996	0,070; 0,517	-0,071; 0,531
Glukoza pri otpustu (ρ; P)	-0,124; 0,274	-0,224; 0,046	-0,073; 0,518	-0,023; 0,839	-0,089; 0,434
Urati pri prijemu (ρ; P)	0,158; 0,099	0,076; 0,444	0,077; 0,451	0,186; 0,081	0,072; 0,522
Urati 24 h (ρ; P)	0,050; 0,615	-0,008; 0,939	-0,024; 0,812	0,075; 0,487	-0,029; 0,796
Urati 48 h (ρ; P)	0,007; 0,948	-0,041; 0,689	-0,056; 0,581	0,002; 0,983	-0,073; 0,515
Urati 72 h (ρ; P)	0,012; 0,913	0,036; 0,735	0,024; 0,821	-0,033; 0,762	-0,057; 0,616
Urati pri otpustu (ρ; P)	-0,078; 0,488	-0,023; 0,838	0,010; 0,928	0,003; 0,981	0,022; 0,842
Rezistin (ρ; P)	0,082; 0,3969	-0,014; 0,8913	-0,004; 0,9704	0,027; 0,7995	-0,014; 0,9029
Kopeptin (ρ; P)	0,101; 0,298	0,089; 0,370	0,009; 0,933	0,063; 0,562	0,119; 0,294
Barthel indeks (ρ; P)	0,001; 0,995	-0,053; 0,708	-0,086; 0,538	-0,075; 0,595	0,250; 0,073
Volumen infarkta (ρ; P)	0,117; 0,288	0,096; 0,399	0,157; 0,183	0,064; 0,609	-0,085; 0,515
mNIHSS (ρ; P)	-0,037; 0,706	-0,062; 0,537	-0,095; 0,355	-0,094; 0,385	-0,096; 0,400
CRP pri prijemu (ρ; P)	-0,118; 0,232	-0,145; 0,154	-0,223; 0,032	-0,265; 0,016	0,066; 0,573
CRP 24 h (ρ; P)	-0,248; 0,097	-0,281; 0,065	-0,330; 0,033	-0,084; 0,617	-0,036; 0,839
Preživljenje (ρ; P)	0,100; 0,332	0,110; 0,301	0,187; 0,087	0,246; 0,034	0,248; 0,043

Tablica 11. d Povezanost između koncentracija triglicerida izmjerenih u različitim vremenskim točkama i ostalih biokemijskih i kliničkih parametara.

Varijabla	Trigliceridi pri prijemu	Trigliceridi 24 h	Trigliceridi 48 h	Trigliceridi 72 h	Trigliceridi pri otpustu
Glukoza pri prijemu (ρ; P)	0,153; 0,109	0,176; 0,073	0,191; 0,058	0,253; 0,018	0,207; 0,063
Glukoza 24 h (ρ; P)	0,191; 0,051	0,154; 0,117	0,161; 0,112	0,288; 0,007	0,295; 0,007
Glukoza 48 h (ρ; P)	0,046; 0,654	0,069; 0,496	0,032; 0,750	0,111; 0,303	0,080; 0,478
Glukoza 72 h (ρ; P)	0,182; 0,087	0,114; 0,287	0,166; 0,120	0,232; 0,030	0,223; 0,041
Glukoza pri otpustu (ρ; P)	0,090; 0,426	0,065; 0,566	0,166; 0,120	0,128; 0,262	0,075; 0,508
Urati pri prijemu (ρ; P)	0,121; 0,205	0,081; 0,414	0,081; 0,414	0,079; 0,436	0,021; 0,849
Urati 24 h (ρ; P)	0,093; 0,343	0,095; 0,336	0,095; 0,336	0,120; 0,237	0,061; 0,574
Urati 48 h (ρ; P)	0,093; 0,361	0,051; 0,617	0,051; 0,617	0,104; 0,306	0,067; 0,533
Urati 72 h (ρ; P)	0,086; 0,426	-0,044; 0,681	-0,044; 0,681	0,039; 0,715	0,148; 0,168
Urati pri otpustu (ρ; P)	0,039; 0,727	-0,105; 0,350	-0,105; 0,350	-0,034; 0,760	0,097; 0,391
Rezistin (ρ; P)	-0,097; 0,317	-0,156; 0,113	-0,071; 0,485	-0,077; 0,480	-0,070; 0,535
Kopeptin (ρ; P)	-0,114; 0,238	-0,052; 0,603	0,056; 0,581	-0,031; 0,774	-0,207; 0,066
Barthel indeks (ρ; P)	0,121; 0,383	0,155; 0,267	0,121; 0,383	0,155; 0,267	0,090; 0,520
Volumen infarkta (ρ; P)	-0,140; 0,201	-0,200; 0,075	-0,140; 0,201	-0,200; 0,075	-0,093; 0,433
mNIHSS (ρ; P)	-0,060; 0,533	-0,114; 0,250	-0,026; 0,799	0,047; 0,667	-0,000; 0,997
CRP pri prijemu (ρ; P)	-0,071; 0,474	-0,037; 0,716	-0,039; 0,709	-0,049; 0,659	-0,063; 0,592
CRP 24 h (ρ; P)	0,169; 0,263	0,285; 0,061	0,247; 0,114	0,184; 0,276	0,110; 0,536
Broj neutrofilnih granulocita (ρ; P)	-0,051; 0,611	0,009; 0,934	0,003; 0,975	0,089; 0,421	-0,075;; 0,520
Preživljenje (ρ; P)	0,197; 0,054	0,145; 0,169	0,023; 0,834	0,025; 0,832	-0,024; 0,845

Tablica 11. e Povezanost između koncentracija glukoze izmjerenih u različitim vremenskim točkama i ostalih biokemijskih i kliničkih parametara.

Varijabla	Glukoza pri prijemu	Glukoza 24 h	Glukoza 48 h	Glukoza 72 h	Glukoza pri otpustu
Urati pri prijemu (ρ ; P)	0,096; 0,314	0,064; 0,515	0,008; 0,939	0,118; 0,271	0,026; 0,822
Urati 24 h (ρ ; P)	0,144; 0,143	0,099; 0,314	0,038; 0,711	0,132; 0,217	0,025; 0,825
Urati 48 h (ρ ; P)	0,090; 0,374	0,117; 0,248	0,125; 0,219	0,166; 0,120	0,122; 0,280
Urati 72 h (ρ ; P)	0,057; 0,598	0,131; 0,222	0,143; 0,182	0,176; 0,100	0,072; 0,524
Urati pri otpustu (ρ ; P)	0,024; 0,832	0,153; 0,174	0,192; 0,086	0,157; 0,163	0,059; 0,605
Rezistin (ρ ; P)	-0,056; 0,565	-0,008; 0,937	-0,104; 0,307	0,059; 0,583	0,141; 0,216
Kopeptin (ρ ; P)	-0,273; 0,004	-0,127; 0,200	-0,108; 0,288	-0,147; 0,171	-0,128; 0,260
Barthel indeks (ρ ; P)	0,012; 0,932	-0,048; 0,731	0,074; 0,597	-0,144; 0,303	-0,102; 0,473
Volumen infarkta (ρ ; P)	0,217; 0,046	0,080; 0,480	0,074; 0,530	-0,002; 0,984	0,065; 0,617
mNIHSS (ρ ; P)	0,081; 0,401	0,036; 0,719	-0,086; 0,404	-0,019; 0,861	0,091; 0,430
CRP pri prijemu (ρ ; P)	0,053; 0,591	0,104; 0,307	0,021; 0,841	-0,090; 0,421	0,011; 0,928
CRP 24 h (ρ ; P)	0,049; 0,749	-0,133; 0,388	-0,202; 0,199	-0,168; 0,312	-0,096; 0,588
Broj neutrofilnih granulocita (ρ ; P)	0,120; 0,231	0,061; 0,552	-0,012; 0,909	0,047; 0,672	0,044; 0,706
Preživljenje (ρ ; P)	-0,021; 0,841	-0,115; 0,279	-0,003; 0,979	-0,062; 0,599	-0,148; 0,237

Tablica 11. f Povezanost između koncentracija urata izmjerenih u različitim vremenskim točkama i ostalih biokemijskih i kliničkih parametara.

Varijabla	Urati pri prijemu	Urati 24 h	Urati 48 h	Urati 72 h	Urati pri otpustu
Rezistin (ρ ; P)	0,193; 0,044	0,196; 0,047	0,159; 0,117	0,115; 0,287	0,172; 0,128
Kopeptin (ρ ; P)	0,068; 0,482	0,140; 0,156	0,207; 0,041	0,226; 0,034	0,073; 0,520
Barthel indeks (ρ ; P)	0,151; 0,277	0,028; 0,844	-0,129; 0,356	-0,168; 0,229	0,157; 0,267
Volumen infarkta (ρ ; P)	0,016; 0,887	0,057; 0,615	0,125; 0,290	0,137; 0,274	0,122; 0,347
mNIHSS (ρ ; P)	0,099; 0,304	0,161; 0,105	0,227; 0,025	0,211; 0,050	0,008; 0,947
CRP pri prijemu (ρ ; P)	0,167; 0,091	0,200; 0,048	0,268; 0,010	0,169; 0,127	0,087; 0,456
CRP 24 h (ρ ; P)	-0,049; 0,745	0,004; 0,979	0,062; 0,698	-0,097; 0,563	-0,224; 0,204
Broj neutrofilnih granulocita (ρ ; P)	0,217; 0,029	0,255; 0,012	0,329; 0,002	0,333; 0,002	0,150; 0,197
Preživljenje (ρ ; P)	-0,112; 0,278	-0,236; 0,024	-0,368; 0,001	-0,375; 0,001	-0,277; 0,023

Tablica 11. g Međusobna povezanost ostalih biokemijskih i kliničkih parametara

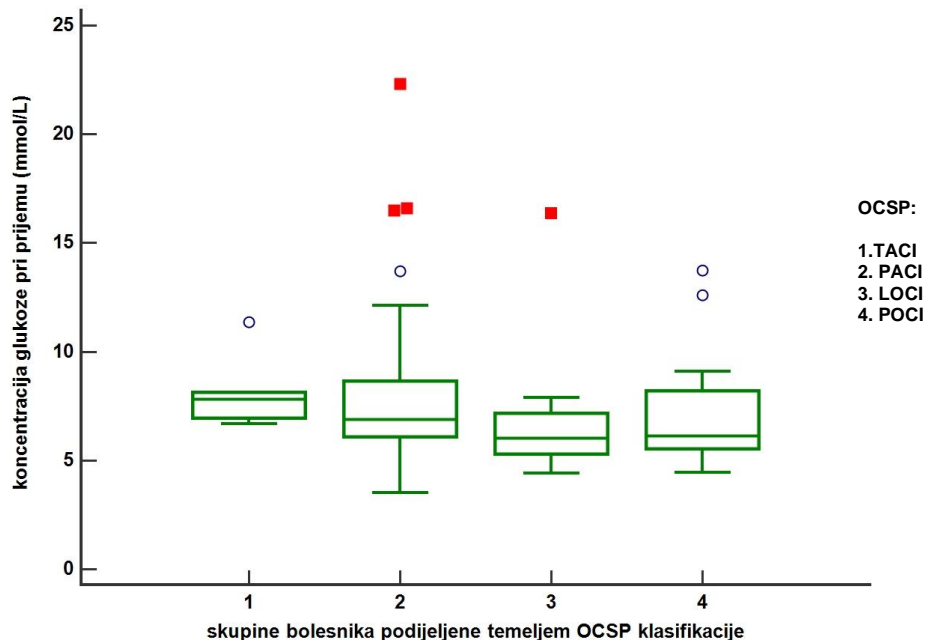
Varijabla	Rezistin	Kopeptin	Barthel indeks	Volumen infarkta	mNIHSS	CRP pri prijemu	CRP 24 h	Preživljenje
Rezistin (ρ; P)	/	/	/	/	/	/	/	/
Kopeptin (ρ; P)	0,121; 0,209	/	/	/	/	/	/	/
Barthel indeks (ρ; P)	-0,059; 0,674	-0,296; 0,030	/	/	/	/	/	/
Volumen infarkta (ρ; P)	0,043; 0,701	0,060; 0,591	-0,446; 0,004	/	/	/	/	/
mNIHSS (ρ; P)	0,174; 0,073	0,071; 0,468	-0,491; <0,001	0,386; <0,001	/	/	/	/
CRP pri prijemu (ρ; P)	0,002; 0,983	-0,016; 0,872	-0,006; 0,968	0,080; 0,481	0,256; 0,009	/	/	/
CRP 24 h (ρ; P)	-0,039; 0,798	-0,087; 0,566	-0,296; 0,151	0,066; 0,702	0,239; 0,115	0,791; <0,001	/	/
Broj neutrofilnih granulocita (ρ; P)	0,181; 0,0736	0,224; 0,0256	-0,341; 0,0154	0,392; 0,0004	0,414; <0,0001	0,402; 0,0001	0,527; 0,0003	-0,462; <0,0001
Preživljenje (ρ; P)	-0,298; 0,004	-0,102; 0,326	0,320; 0,041	-0,392; 0,001	-0,585; <0,001	-0,304; 0,003	-0,266; 0,101	/

Stupanj povezanosti između različitih parametara izražen je sa Spearmanovim koeficijentom (ρ) budući da skupine podataka nisu slijedile normalnu razdiobu. Podebljanim brojkama prikazana je povezanost za one skupine kojima je koeficijent korelacije bio veći od $\pm 0,25$ što ukazuje da postoji slaba povezanost (170) i statistički je značajna. Samo za koeficijente korelacije između vrijednosti mNIHSS i preživljenja, te CRP-a nakon 24 h i broja neutrofilnih granulocita nađena je umjerena do dobra korelacija (ρ : 0,50 - 0,75), dok je dobra korelacija (ρ : 0,75 - 1,00) određena između CRP-a pri prijemu i CRP-a nakon 24 h. Značajnost korelacijskog koeficijenta postavljena je za vrijednost $P < 0,05$.

4.7. Povezanost biokemijskih i kliničkih parametara s različitim vrstama moždanog udara prema OCSP i TOAST klasifikacijama

Bolesnici s akutnim ishemijskim moždanim udarom podijeljeni su u različite podskupine sukladno OCSP i TOAST klasifikacijama moždanog udara. U svim podskupinama prikazane su koncentracije ukupnog kolesterola, LDL- i HDL-kolesterola, triglicerida, glukoze, urata, CRP-a u svim vremenskim točkama. Nadalje prikazane su koncentracije kopeptina, rezistina, vrijednost mNIHSS ljestvice i Barthel indeksa, broj neutrofilnih granulocita i preživljenje. Na slikama 18. do 24. prikazani su vrijednosti samo onih parametara koji su pokazali statistički značajnu razliku unutar različitih podskupina. Kruskal-Wallisov test razlike između skupina ispitanika prikazan je na grafikonima okvira s ručicama.

Na Slici 18. prikazane su razlike koncentracije glukoze određene pri prijemu u skupinama s različitim vrstama moždanog udara u skladu s OCSP klasifikacijom. Post-hoc analiza ukazuje na to da su vrijednosti glukoze pri prijemu u LACI skupini značajno niže od onih u skupinama TACI i PACI, ($P = 0,046$).

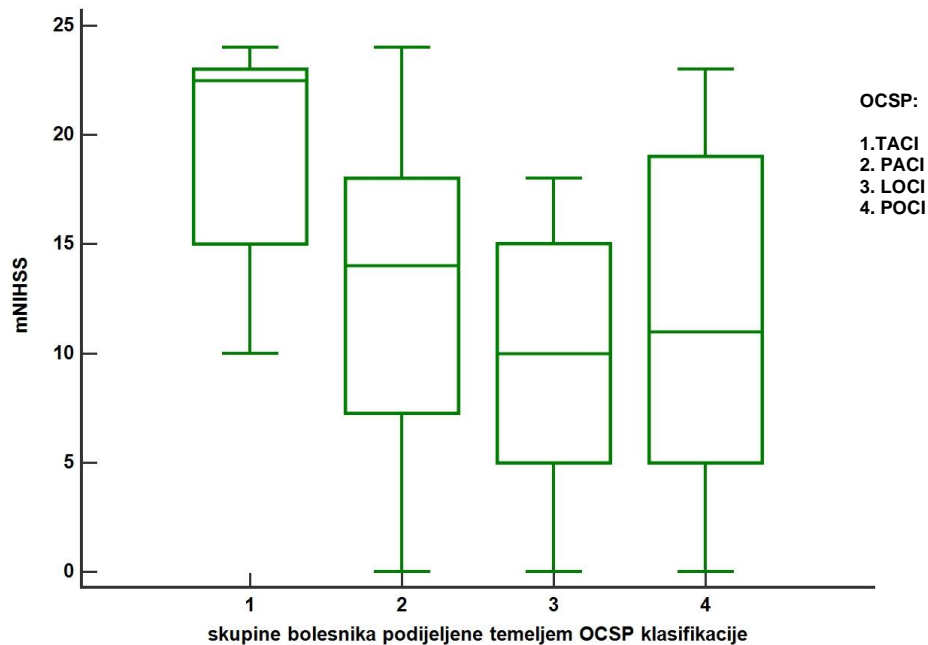


Slika 18. Raspodjela vrijednosti glukoze pri prijemu u skupinama bolesnika podijeljenih prema tipu moždanog udara, sukladno OCSP klasifikaciji.

OCSP - engl. Oxfordshire Community Stroke Project, TACI - engl. total anterior circulation infarct, PACI - engl. partial anterior circulation infarct, LACI – lacunar infarct, POCI – posterior circulation infarct

Bijeli kružići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju vrijednosti međukvartilnog raspona za 1,5 puta. Crveni kvadratići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju trostruku vrijednost međukvartilnog raspona.

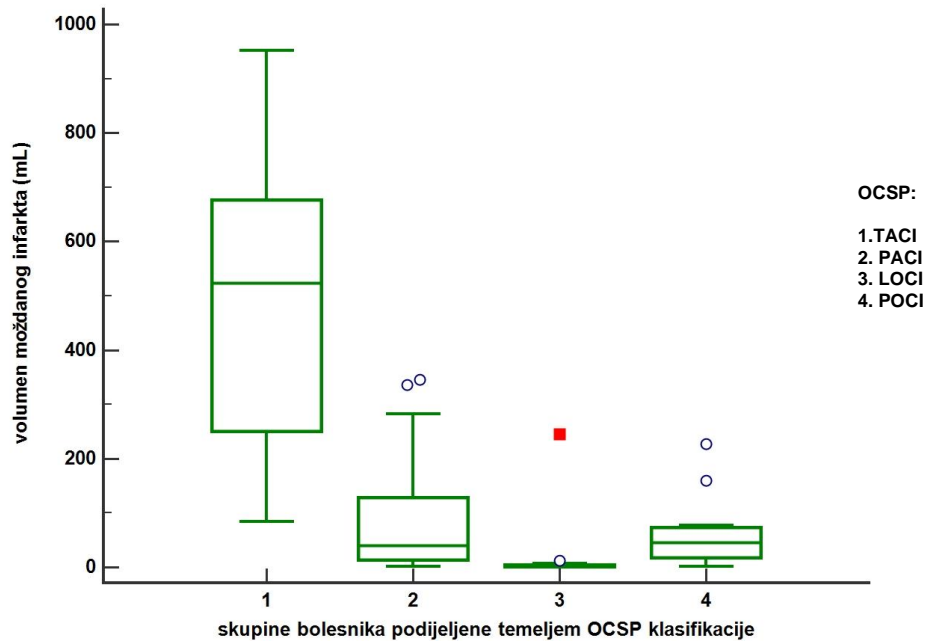
Slika 19. predstavlja vrijednosti mNIHSS ljestvice, a koja govori o veličini neurološkog deficita, kod različitih vrsta moždanog udara u skladu s OCSF klasifikacijom. Vidljivo je da su vrijednosti mNIHSS u skupni TACI značajno više od svih ostalih vrsta moždanog udara, ($P = 0,027$).



Slika 19. Raspodjela vrijednosti mNIHSS ljestvice u skupinama bolesnika podijeljenih prema tipu moždanog udara, sukladno OCSP klasifikaciji.

OCSP - engl. Oxfordshire Community Stroke Project, TACI - engl. total anterior circulation infarct, PACI - engl. partial anterior circulation infarct, LACI - lacunar infarct, POCI - posterior circulation infarct

Na Slici 20. prikazana je raspodjela vrijednosti volumena moždanog udara s vrstom moždanog udara obzirom na OCSF klasifikaciju. Post-hoc analiza podastrla nam je zaključak da bolesnici s TACI oblikom moždanog udara imaju najviše volumene ishemijske lezije i to značajno različite od svih ostalih, dok bolesnici s LACI oblikom imaju statistički značajno manje volumene moždanog infarkta od svih ostalih oblika, ($P < 0,001$).

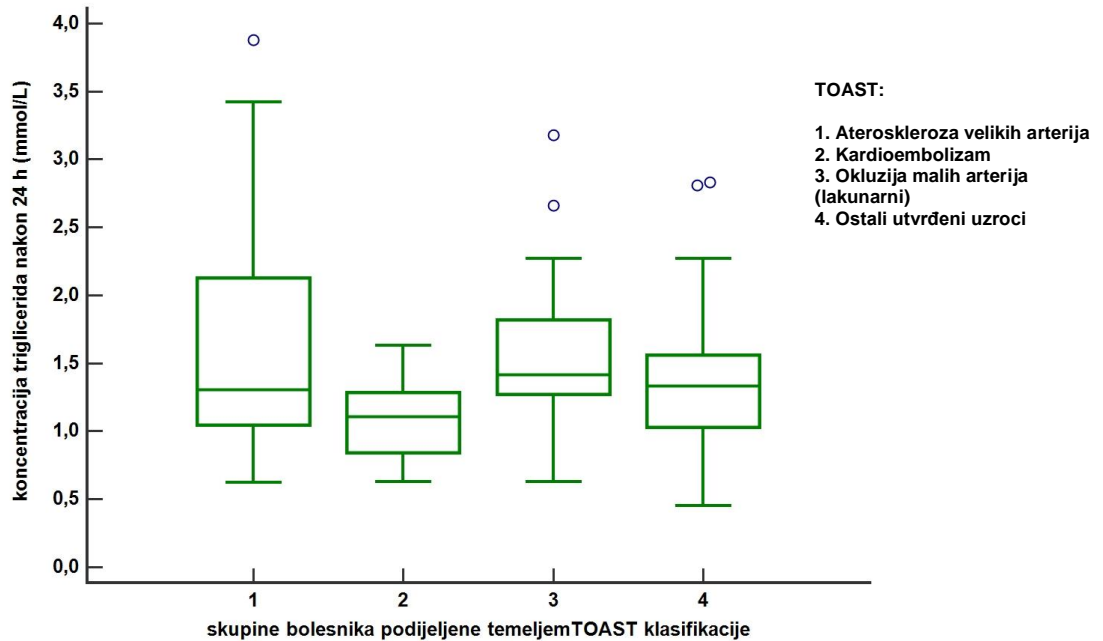


Slika 20. Raspodjela vrijednosti volumena moždanog infarkta u skupinama bolesnika podijeljenih prema tipu moždanog udara, sukladno OCSP klasifikaciji.

OCSP - engl. Oxfordshire Community Stroke Project, TACI - engl. total anterior circulation infarct, PACI - engl. partial anterior circulation infarct, LACI - lacunar infarct, POCI - posterior circulation infarct

Bijeli kružići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju vrijednosti međukvartilnog raspona za 1,5 puta. Crveni kvadratići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju trostruku vrijednost međukvartilnog raspona.

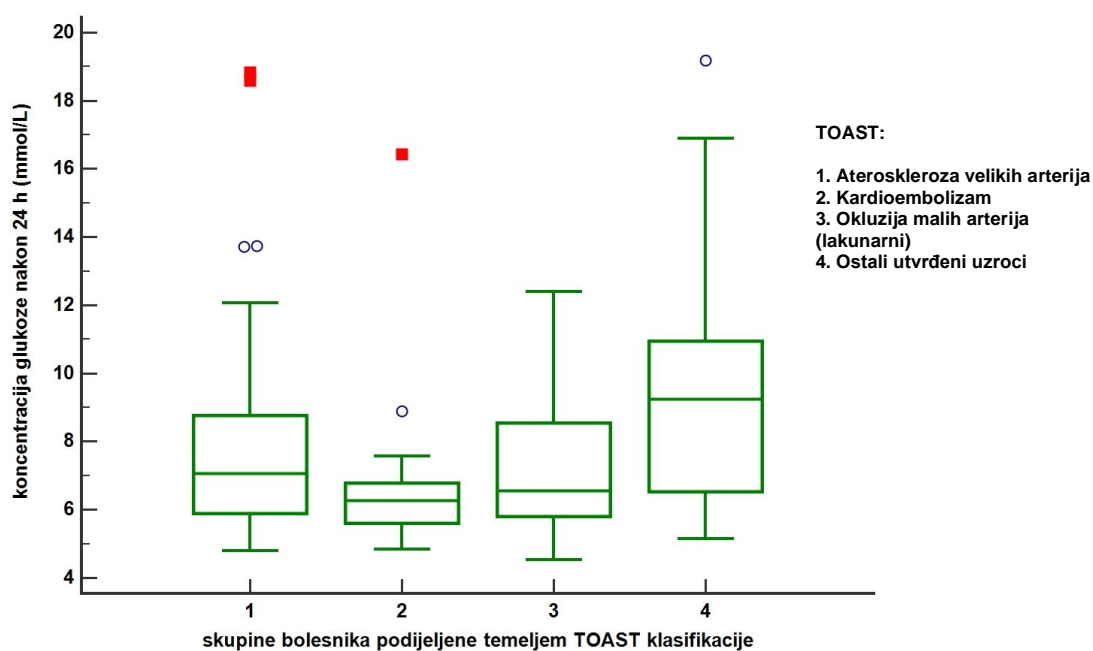
Na Slici 21. prikazana je raspodjela koncentracije triglicerida izmjerenih nakon 24 sata prema TOAST klasifikaciji moždanog udara. Moždani udar uzrokovan kardioembolizmom pokazao je statistički značajno niže vrijednosti triglicerida izmjerenih nakon 24 sata od skupina ateroskleroze velikih arterija i lakunarnih moždanih udara, ($P = 0,032$).



Slika 21. Raspodjela koncentracija triglicerida izmjerenih 24 sata nakon prijema u skupinama bolesnika podijeljenih prema tipu moždanog udara, sukladno TOAST klasifikaciji. TOAST-engl. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

Bijeli kružići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju vrijednosti međukvartilnog raspona za 1,5 puta.

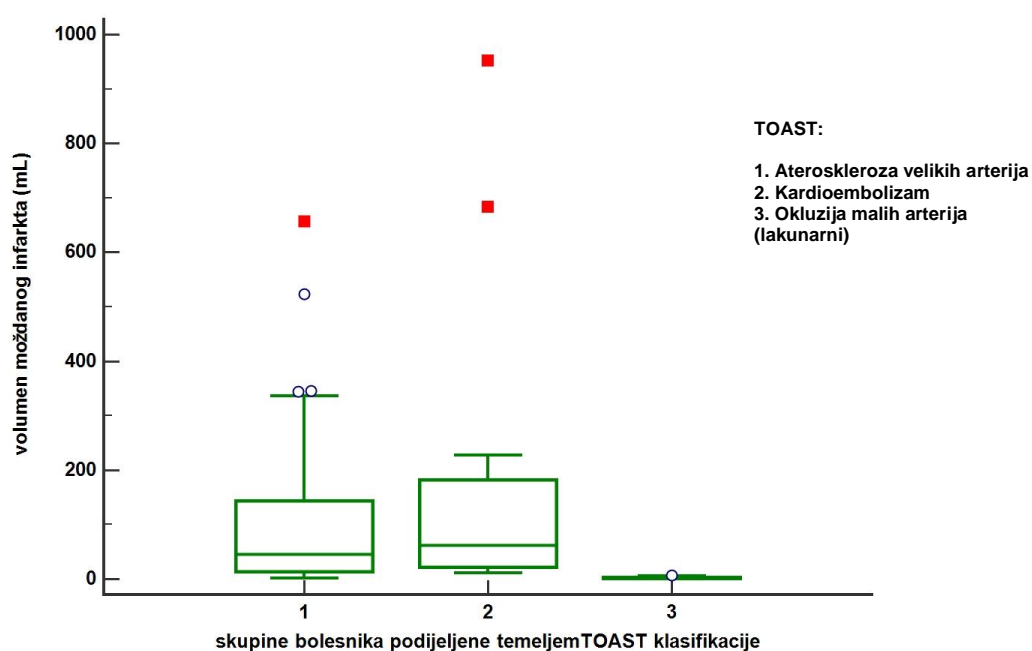
Na Slici 22. prikazane su koncentracije glukoze određene nakon 24 sata u različitim skupinama moždanih udara u skladu s TOAST klasifikacijom. Glukoza određena nakon 24 sata je u skupini moždanih udara neodređene etiologije statistički značajno viša od svih ostalih skupina, ($P = 0,034$).



Slika 22. Raspodjela vrijednosti glukoze izmjerene 24 sata nakon iktusa u skupinama bolesnika podijeljenih prema tipu moždanog udara, sukladno TOAST klasifikaciji. TOAST-engl. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

Bijeli kružići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju vrijednosti međukvartilnog raspona za 1,5 puta. Crveni kvadratići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju trostruku vrijednost međukvartilnog raspona.

Na Slici 23. prikazana je raspodjela volumena moždanog infarkta prema TOAST klasifikaciji. Rezultati post-hoc analize ukazuju na to da moždani udari malih žila (lakunarni) imaju statistički značajno manje volumene lezije za razliku od skupina ateroskleroze velikih žila i kardioembolijskog moždanog udara, ($P < 0,001$).

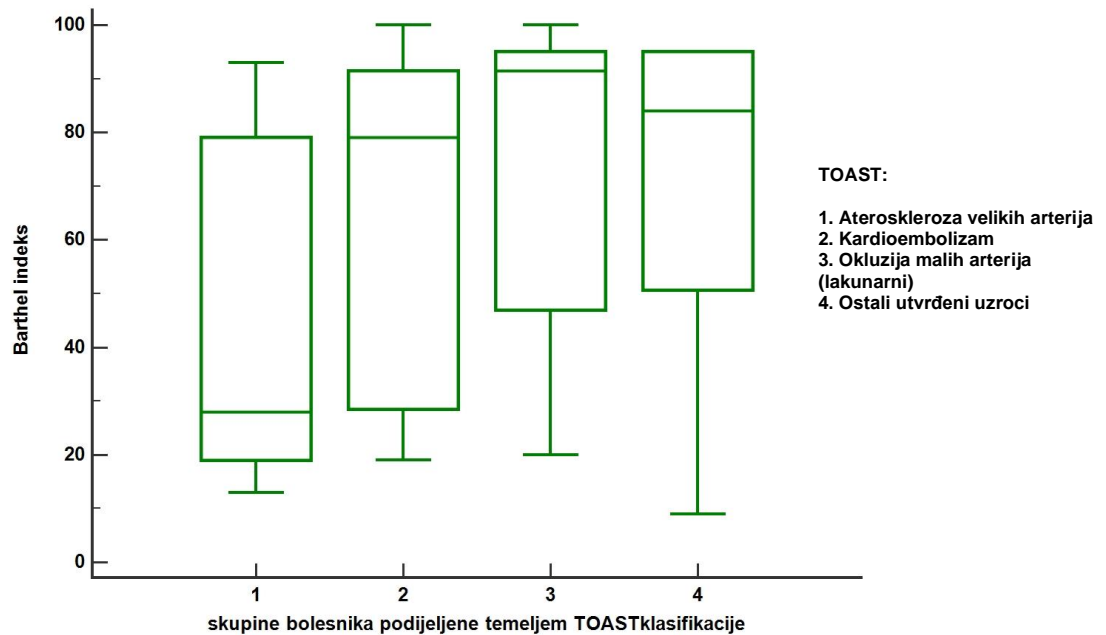


Slika 23. Raspodjela vrijednosti volumena moždanog infarkta u skupinama bolesnika podijeljenih prema tipu moždanog udara, sukladno TOAST klasifikaciji.

TOAST- engl. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

Bijeli kružići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju vrijednosti međukvartilnog raspona za 1,5 puta. Crveni kvadratići iznad ručica predstavljaju vrijednosti iznad gornjeg kvartila koje premašuju trostruku vrijednost međukvartilnog raspona.

Na Slici 24. prikazana je raspodjela vrijednosti Barthel indeksa prema vrsti moždanog udara u skladu s TOAST klasifikacijom. Statistički značajno niže vrijednosti Barthel indeksa, a što predmnijeva lošiji funkcionalni ishod, određene su u skupini ateroskleroze velikih arterija za razliku od skupina lakunarnih moždanih udara i onih neodređene etiologije, ($P = 0,014$).



Slika 24. Raspodjela vrijednosti Barthel indeksa u skupinama bolesnika podijeljenih prema tipu moždanog udara, sukladno TOAST klasifikaciji. TOAST- engl. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

5. RASPRAVA

Povišena koncentracija rezistina u ovome istraživanju pokazala je razlikovnu sposobnost između bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom i ispitanika u kontrolnoj skupini. Nadalje, veće koncentracije rezistina u bolesnika pokazale su značajnu povezanost s kraćim preživljenjem unutar 90 dana. Veća koncentracija kopeptina, zatim veći neurološki deficit i volumen ishemijskog oštećenja pretkazatelji su lošeg kratkoročnog funkcionalnog ishoda. Statistički značajno niže vrijednosti Barthel indeksa i preživljenja, te više vrijednosti CRP-a, broja neutrofilnih granulocita i volumena ishemijske ozljede određene su u skupini bolesnika s većim neurološkim deficitom. Veće koncentracije triglicerida, urata, CRP-a, broja neutrofilnih granulocita i vrijednosti mNIHSS ljestvice, te niže vrijednosti ukupnog i HDL-kolesterola, bile su povezane s povećanom smrtnošću unutar 90 dana od nastanka bolesti. Pojedini parametri značajno su se razlikovali između podskupina razdvojenih prema volumenu ishemijske ozljede. Više vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola, broja neutrofilnih granulocita i mNIHSS ljestvice, te niže vrijednosti preživljenja bile su pronađene u skupini bolesnika s većim volumenom moždanog infarkta.

Rezistin je pokazao svoj dijagnostički potencijal jer su dobivene vrijednosti u skupini bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom bile statistički značajno više nego u kontrolnoj skupini koja je bila sukladna bolesnicima i po dobi i po spolu. Time je pokazano da je rezistin, kao upalni biljeg koji se otpušta u cirkulaciju, uključen u patološki proces ateroskleroze i patobiokemijskih zbivanja u akutnom ishemijskom moždanom udaru.

Nalazi ovoga istraživanja u skladu su s radom Pruggera i sur. (99), u kojem su autori pokazali da je medijan vrijednosti rezistina u ispitivanoj skupini bio 6,9 mg/L, što je statistički značajno različito od koncentracije od 4,8 mg/L nađenoj u kontrolnoj skupini. Bienek i sur. su 2012. g. napravili rad u kojemu su određivali razine adiponektina, leptina, rezistina i inzulina u ishemijskom moždanom udaru (171) i dobili rezultate sukladne našima. Istraživanje je napravljeno na 69 bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom koji je potvrđen radiološkim nalazom (CT snimak), uz kontrolnu skupinu od 26 ispitanika koji nisu ispunjavali barem jedan isključujući kriterij. Skupina bolesnika imala je prosječnu dob od 70,2 godine, dok je kontrolna skupina imala prosječnu dob od 65,1 godina, što nije statistički značajna razlika ($P > 0,05$). Koncentracija rezistina bila je određivana enzim-imunokemijskom metodom (LINCO Research Inc., St. Charles, MO, SAD). Koncentracija rezistina u skupini bolesnika imala je srednju vrijednost 28,92 mg/L, a u kontrolnoj skupini 12,26 mg/L, što je statistički značajna

razlika ($P \leq 0,001$). Slično ispitivanje napravio je Kochanowski i sur. (100) na skupini žena, u kojem je određivao razinu rezistina i TNF- α enzim-imunokemijskom metodom (Bio Vendor Laboratory Medicine, Republika Češka). U ispitivanju su bile uključene 41 bolesnica s pretrpjelim ishemijskim moždanim udarom i 64 ispitanica u kontrolnoj skupini iste dobi kao i ispitivana skupina (60–85 godina). Prosječna vrijednost rezistina u ispitivanoj skupini bolesnica bila je 8,41 mg/L, dok je kontrolna skupina imala vrijednosti od 6,54 mg/L, što je statistički značajna razlika ($P < 0,001$). Za razliku od ovog ispitivanja, u našem istraživanju zastupljenost žena bila je 54 %, ali su rezultati ostali sukladni.

Istraživanje koje je pokazalo dvojbenost određivanja rezistina napravili su De Luis i sur. (172) u kojem zaključuju da nema povezanosti između razine rezistina i čimbenika metaboličkog sindroma koji je jedan od glavnih uzroka nastanka ateroskleroze. Nedostatak usporedbe ovog istraživanja s našim je u odabiru ispitivane populacije, naime, de Luis je radio s ispitanicama koje nisu imale kardiovaskularne bolesti niti moždani udar.

Potvrdu o uključenosti rezistina u patobiokemijske procese koji zahvaćaju cerebrovaskularni odjeljak pokazali su Jurin i sur. (173) u istraživanju koje povezuje koncentraciju rezistina u serumu bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom i onih bez moždanog udara. Ispitivana skupina obuhvaćala je bolesnike s izraženom stenozom karotidnih arterija. Koncentracija rezistina određena je u serumu, te u stabilnom i u nestabilnom ateromskom plaku. Autori su dokazali porast koncentracije rezistina u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom, ali isto tako i porast koncentracije u nestabilnom plaku unutar stijenke karotidne arterije. Navedeno istraživanje je u skladu s rezultatima ovoga rada i dodaje vrijednu spoznaju o povezanosti serumske razine rezistina i nestabilnosti ateromskog plaka karotidnih arterija.

U ovome istraživanju pokazano je postojanje povezanosti između koncentracije rezistina i preživljenja unutar 90 dana nakon nastanka akutnog ishemijskog moždanog udara. Uzevši za razdjelnu vrijednost rezistina koncentraciju veću od 5 mg/L, dobiven je statistički značajno manji postotak vjerojatnosti preživljenja u bolesnika s većim koncentracijama rezistina od razdjelne vrijednosti. Ovaj rezultat potvrđen je određivanjem korelacije koncentracije rezistina i preživljenja, te je dobiven negativni koeficijent korelacije koji odgovara slaboj povezanosti, ali je statistički značajan.

Prognostički značaj rezistina u pacijenata koji su pretrpjeli aterotrombotski ishemijski moždani udar ispitivali su 2007. g. Efstathiou i sur. (174). Povećane vrijednosti rezistina povezane su s većom petogodišnjom smrtnošću i stopom invalidnosti. Dok su u bivarijantnoj analizi značajnu povezanost pokazivali brojni parametri među kojima i volumen moždanog infarkta, kao

neovisni pretkazatelji povećane smrtnosti ostali su rezistin, razina CRP-a, koronarna ishemijska bolest, vrijednost NIHSS ljestvice i dob pacijenata.

Povezanost koncentracije rezistina i mjere funkcionalnog ishoda, te volumena infarkta nakon akutnog moždanog udara nije dosada opisana osim gore navedenog istraživanja. Rezultati ovoga istraživanja donekle su sukladni navedenom istraživanju, a činjenica koja ograničava relevantnost usporedbe našeg i njihovog istraživanja jest ta da oni kao mjere ishoda uzimaju različite parametre. Za određivanje smrtnosti uzimali su jedno- i petogodišnju smrtnost, a za mjeru funkcionalnog ishoda vrijednost mRS određenog nakon pet godina. Nedavni rad istih autora povezuje ishod nakon akutnog ishemijskog moždanog udara s polimorfizmom RETN gena (-420 C>G) (175). Nalaz G alela u polimorfizmu -420 C>G korelira sa snažnijim moždanim udarom i većom smrtnošću tijekom hospitalizacije. Mada se u azijskoj populaciji, u radu Yan i sur. (176), polimorfizam -420 C>G dovodi u vezu s povećanom koncentracijom rezistina, to u prethodno navedenoj studiji nije dokazano. Suprotno rezultatima našeg istraživanja, u istraživanju Efstathioua koncentracija rezistina nije povezana s većom smrtnošću tijekom hospitalizacije, ali je podudaran zaključak o izostanku povezanosti koncentracije rezistina s jačinom moždanog udara određenom s pomoću NIHSS ljestvice.

Koncentracija rezistina nije statistički značajno različita ni u skupinama različitih volumena ishemijskog oštećenja, ne korelira s mjerom neurološkog deficita izraženog putem NIHSS ljestvice, a niti s mjerom lošeg kratkoročnog funkcionalnog ishoda izraženog s pomoću vrijednosti Barthel indeksa < 60. Rezistin, nadalje, nije pokazao razlikovnu moć u različitim tipovima akutnog ishemijskog moždanog udara ni po OCSP niti po TOAST klasifikaciji.

U istraživanju Szczepańska-Szerej i sur. (177) također nije dokazana razlika koncentracija rezistina u etiološki različitim vrstama ishemijskog moždanog udara prema TOAST klasifikaciji. U tom radu ispitivana je povezanost leptina, adiponektina i rezistina u kardioembolijskom moždanom udaru. Povezanost s rezistinom nije pokazala statističku značajnost ($P = 0,53$), što je nalaz sukladan našem rezultatu.

Rezistin je molekula čija se koncentracija povećava s nastupom upalne reakcije. Podrijetlom je iz makrofaga i dijela adipocita, a kada se nađe u sustavnoj cirkulaciji nije za očekivati njezin kapacitet za razlikovanje topološki specifičnih patoloških entiteta. Procjena koncentracije rezistina *in situ*, u makrofagima ateromskog plaka, daje nam uvid u pro-aterogeni učinak bolje od serumske koncentracije ovog adipokina.

U ovome radu nije nađena statistički značajna razlika u koncentraciji kopeptina mjerenoj unutar 24 sata od nastupa bolesti u skupini bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom nasuprot kontrolnoj skupini, što je neočekivani rezultat s obzirom na brojne dosadašnje radove.

Naime, nakon akutnog ishemijskog moždanog udara kopeptin je jedan od najranijih biljega hemodinamske neravnoteže. Porast koncentracije ovoga biljega nije izravno povezan s baroreceptorskim i osmotskim poticajima. Pretpostavlja se da cerebralna ishemija podiže serotoninergični i spušta dopaminergični tonus što inducira otpuštanje vazopresina iz hipotalamusa, kako što su to naveli Barreca i sur. u istraživanju iz 2001. g. (178). Koncentracije kopeptina bile su značajno veće u bolesnika s perioperativnim moždanim udarom i u onih bolesnika koji su bili podvrgnuti endarterektomiji u odnosu na kontrolnu skupinu (179). Na početku istraživanja koncentracije kopeptina u moždanom udaru Katan i sur. (60), te Morgenthaler i sur. (64) objavili su rezultate o povezanosti povišenih vrijednosti kopeptina s nastupom akutnog moždanog udara. Dong i sur. (180) potvrdili su dotadašnje nalaze kako su vrijednosti kopeptina bile više u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom (15,8 pmol/L; IQR: 10,1 - 25,8 pmol/L) nego u kontrolnoj skupini (4,3 pmol/L; IQR: 3,0 - 4,1 pmol/L).

Rezultate suprotne ovima, te djelomično u skladu s našima, naknadno su objavili autori koji su istraživali međuodnos kopeptina i specifičnih kliničkih entiteta unutar cerebrovaskularnih bolesti. Određivanje koncentracije kopeptina nije se pokazalo dovoljno dijagnostički točno u razlikovanju akutnog moždanog udara, TIA-e i stanja koja oponašaju moždani udar (engl. stroke mimics). Skupina istraživača iz berlinske Sveučilišne bolnice Charité je 2015. g. objavila radove u kojima von Recum i sur. (181) dokazuju ograničenu uporabljivost kopeptina u ranom razlikovanju (unutar 4,5 sata od ictusa) akutnog ishemijskog moždanog udara od TIA-e i stanja koja oponašaju moždani udar. Dijagnostička točnost za razlikovanje TIA-e bila samo je 63 %, a za razlikovanje pravog ishemijskog moždanog udara od stanja koja oponašaju moždani udar razine kopeptina bile su preširokog raspona (7,57 - 255,7 pmol/L) da bi bile dijagnostički uporabljive. Stanje koja oponaša moždani udar može se definirati kao necerebrovaskularna patologija uzrokovana migrenom, epilepsijom, tumorom mozga, mijastenijom gravis i ostalim funkcionalnim neurološkim poremećajima. Mjerenjem koncentracije kopeptina pokušalo se diferencijalno dijagnosticirati akutni ishemijski moždani udar od ovakvog stanja. Wendt i sur. (182) nisu uspjeli mjerenjem kopeptina razlikovati ishemijski moždani udar od stanja koja oponašaju moždani udara niti ishemijski od hemoragijskog moždanog udara.

Moguće objašnjenje nedostatka dijagnostičkog značaja kopeptina ponuđeno je u našem radu (183). Kopeptin je u nizu različitih bolesti, a napose u akutnoj fazi, povišen u prvim satima nakon pojave simptoma. Upravo zbog svoje niske specifičnosti, dijagnostički potencijal kopeptina slabiji je od njegove prediktivne vrijednosti, a to je karakteristično za biljege koji služe za isključenje bolesti. U protokolu za rano isključenje infarkta miokarda, a zbog svoje

niske specifičnosti i visoke osjetljivosti, kopeptin je biljeg s izvrsnom dodatnom vrijednošću uobičajenom određivanju troponina T visoke osjetljivosti. Taj protokol prepoznat je od strane Europskog kardiološkog društva (engl. ESC, European Society of Cardiology,) koje ga je uvrstilo u svoje smjernice iz 2015. g. (70).

Prognostička vrijednost kopeptina dokazana je određivanjem Barthel indeksa pri otpustu bolesnika kao mjere funkcionalnog ishoda. Kopeptin je u skupini bolesnika s lošim funkcionalnim ishodom imao statistički značajno veće vrijednosti. Povezanost kopeptina s Barthel indeksom pokazana je u statistički značajnoj negativnoj korelaciji, tj. veća koncentracija kopeptina korelira s manjom vrijednošću Barthel indeksa.

Daljnju potvrdu prediktivne vrijednosti koncentracije kopeptina dobivena je s pomoću univarijatne regresijske analize funkcionalnog ishoda u kojoj je omjer izgleda za kopeptin bio statistički značajan. Uz koncentraciju kopeptina, statistički značajne omjere izgleda pokazali su vrijednosti mNIHSS ljestvice i volumen ishemijske lezije. Nakon multivarijatnog modeliranja kopeptin je izgubio statističku značajnost dok su veličina neurološkog deficita određena s pomoću vrijednosti mNIHSS ljestvice i volumen moždanog infarkta ostali jedini neovisni pretkazatelji funkcionalnog ishoda nakon akutnog ishemijskog moždanog udara.

Nekoliko autora naglasilo je prognostičku snagu kopeptina u moždanom udaru. Urwyler i sur. (76) procjenjivali su jednogodišnji ishod nakon akutnog moždanog udara i utvrdili su da je kopeptin neovisan pretkazatelj funkcionalnog ishoda mjerenog s pomoću modificirane Rankinove ljestvice gdje je nepovoljan ishod bio označen s vrijednošću većom od 2. Nakon multivarijatne analize kopeptin je pokazao diskriminatornu sposobnost određivanja funkcionalnog ishoda iskazujući je kao površinu ispod ROC (engl. Receiver Operating Characteristic) krivulje, koja je iznosila 0,72 (95 % CI: 0,67 - 0,77). Kopeptin je povećao površinu ispod krivulje za mjeru ishoda koji je određen s NIHSS ljestvicom sa 0,70 na 0,76 (P = 0,002).

Vrlo slično dizajnirano ispitivanje napravili su Zhang i sur. 2013. g. u kojem su utvrdili prognostičku vrijednost kopeptina u kineskoj populaciji. Kopeptin je pokazao prognostički značaj s time da je površina ispod ROC krivulje za jednogodišnji funkcionalni ishod iznosila 0,75 (95 % CI: 0,70 – 0,82) i bila je statistički značajno viša od ostalih uspoređivanih biljega (CRP, NIHSS ljestvica, fibrinogen) (77).

Ovakvi rezultati potkrijepljeni su meta-analizom iz 2016. godine koju su objavili Xu i sur., a kojom ispituju predviđanje akutnog ishemijskog moždanog udara i TIA-e (184). Povišenje koncentracije kopeptina u plazmi dovodi do lošijeg funkcionalnog ishoda (procijenjeni omjer izgleda, OR = 2,56, 95 % CI: 1,97 - 3,32). Nadalje, poboljšava indeksnu vrijednost ABCD2 (

engl. **Age, Blood pressure, Clinical features of TIA, Duration of symptoms and presence of Diabetes mellitus**) ljestvice koja određuje rekurentni cerebrovaskularni događaj nakon TIA-e (OR = 3,39; 95 % CI: 1,28 - 8,96). Bustamante i sur. (185) izložili su zamjerku meta-analizama koje rezultate izražavaju s pomoću omjera izgleda i C-statističke metode. Zamjerka se odnosi na određivanje prediktivne vrijednosti biomarkera nasuprot određenom kliničkom modelu. Autori savjetuju uporabu indeksa bezostatnog reklasifikacijskog poboljšanja (engl. net reclassification improvement index) koji procjenjuje broj bolesnika koji su pravilno klasificirani u različite skupine kada je biomarker dodan u model.

Prognostička vrijednost biomarkera, u ovom slučaju kopeptina, služi u predviđanju duljine oporavka, u odabiru terapijskih zahvata nakon hospitalizacije i procjene vrste rehabilitacijskih terapija koji čekaju bolesnika nakon pretrpjelog akutnog moždanog udara. Sva ova događanja iziskuju znatan utrošak vremena, ali i financijskih sredstava, pa pravovremeno saznanje o mjeri oštećenja pomaže u optimiziranju postupaka nakon hospitalizacije bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom, što je cilj kojemu treba stremiti za što veću dobrobit bolesnika. Dodatno je u ovome radu pronađena negativna korelacija između kopeptina i glukoze izmjerene pri prijemu bolesnika. Obrnuti smjer kretanja razine kopeptina i glukoze pronađen je također u nekoliko istraživanja koja, svejedno, nisu donijela razjašnjenja o povezanosti glukoze i kopeptina.

Seelig i sur. su u induciranoj hipoglikemiji bolesnika koji su imali šećernu bolest tipa 1 primijetili značajan porast koncentracije kopeptina s 3,0 na 4,2 pmol/L (P = 0,03) (186). Sličan zaključak, ali s drukčijim premisama donijeli su Ebert i njegovi suradnici. Oni su zabilježili da su trudnicama s gestacijskim dijabetesom izmjerene niže koncentracije kopeptina nego u kontrolnoj skupini (3,5 nasuprot 4,4 pmol/L; P <0,05) (187). Ograničavajući čimbenik ovdje nabrojanih istraživanja je taj što nijedno nije provedeno na bolesnicima s akutnim ishemijskim moždanim udarom.

Nasuprot tomu, mehanizam povišene koncentracije kopeptina i hiperglikemije potvrđen je radom Fujiwara i sur. (188) u kojem su na mišjem modelu pokazali ovisnost homeostaze glukoze o podražaju V1a i V1b receptora za vazopresin. Sličnu povezanost kopeptina i glukoze, ali u bolesnika s akutnim infarktom miokarda, opisali su Samaradottir i sur. (189), kada je medijan vrijednosti kopeptina bio viši u bolesnika s abnormalnom podnošljivošću glukoze nego u skupini bolesnika s normalnom podnošljivošću glukoze (12,2 pmol/L nasuprot 7,9 pmol/L; P < 0,01).

Negativnu povezanost koncentracije glukoze i kopeptina možemo iščitati kao povezanost hipoglikemije s višim vrijednostima kopeptina u akutnom ishemijskom moždanom udaru. U

preglednom članku Smith i sur. (190) opisuju upravo značaj rekurentne hipoglikemije na pojavnost nepovoljnih neurovaskularnih događaja. Hipoglikemiju stoga možemo uzeti kao loš prognostički znak, a slijedom navedenog veća koncentracija kopeptina je u našem istraživanju potvrđena kao prognostički biljeg za lošiji ishod.

Izostanak dijagnostičke i prognostičke vrijednosti glukoze u akutnom ishemijskom moždanom udaru u našem istraživanju može biti posljedica predanalitičkih čimbenika. Glikemijski status bolesnika pri prijemu nam nije poznat, a vjerojatno nisu bili natašte za razliku od kasnijih uzorkovanja kada im je krv uzimana u jutarnjim satima i to natašte. Mogući uzrok manjka valjanosti rezultata je u tomu što nemamo podatke o terapiji hipoglikemicima.

Metaboličke promjene koje se odvijaju nakon nastupa akutnog ishemijskog moždanog udara mogu imati značenje u procjeni veličine neurološkog oštećenja, veličine ishemijske lezije, a također mogu davati informaciju o bitnoj značajki akutnog moždanog udara, funkcionalnom ishodu, i u konačnici mogu ukazivati na stupanj preživljenja. Osim brojnih metaboličkih putova koji sudjeluju u ishemijskoj kaskadi, promjene u lipidomici još uvijek su obavijene različitim tumačenjima i proturječnim rezultatima.

U ovome radu praćena je koncentraciju lipidnih komponenti u serumu bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom u pet vremenskih točaka tijekom hospitalizacije. Prvi put objavljena je karakteristična vremenska krivulja promjene ukupnog kolesterola (191) gdje unutar prvih 24 sata od prijema postoji porast vrijednosti, a zatim sve do otpusta dolazi do statistički značajnog opadanja vrijednosti. Koncentracije LDL-kolesterola i HDL-kolesterola od prijema imaju značajni stalni trend opadanja, a suprotno njima vrijednosti triglicerida konstantno rastu od vremena prijema do 72 sata nakon iktusa, a zatim opadaju do vremena otpusta bolesnika. Mjerene su još i koncentracije glukoze i urata, ali one se nisu statistički značajno mijenjale tijekom provođenja studije.

Smjer promjene pojedinih metabolita, kako ukupnog kolesterola i triglicerida, tako i lipoproteinskih čestica, HDL-a i LDL-a, nije ujednačeno opisan u literaturi. Pojedini autori dobivali su različit rast odnosno pad koncentracije lipidnih parametara, a u nekim istraživanjima promjene koncentracije različito su određivane u pojedinim vremenskim intervalima. U dosadašnjim studijama nije provedeno mjerenje u pet vremenskih točaka od nastanka bolesti. Neki istraživači određivali su koncentraciju lipida u prvih 24 sata, zatim unutar 48 sati, unutar tjedan dana pa sve do mjesec dana i zaključno do 90 dana nakon iktusa.

U radu Hollandersa i sur. (121) ukupni kolesterol opada u prvih nekoliko dana (prosječna vrijednost pada je 18 %), ali ne nalazimo promjene triglicerida. U istraživanju se nadalje navodi

da se nakon tri mjeseca razina ukupnog kolesterola vraća na početnu vrijednost, ali je istovremeno zabilježen porast razine triglicerida. Slične rezultate polučuje rad Mendeza i sur. (192) u kojem nalazimo pad koncentracije ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola unutar prvih tjedan dana od moždanog udara, ali ne nalazimo promjene HDL-kolesterola. Slično prethodno navedenom istraživanju, dolazi do porasta koncentracije triglicerida nakon 90 dana. Woo i sur. (123) dobili su istovjetne rezultate, s razlikom da je pad vrijednosti izmjeren unutar 48 sati od iktusa. Mainard i sur. (193) u svojem radu potvrđuju rezultate koji govore o padu koncentracije ukupnog kolesterola, ali i HDL-kolesterola unutar četiri dana od nastupa moždanog udara. Njihove vrijednosti se zatim vraćaju na početnu razinu tek nakon tri mjeseca uz porast koncentracije triglicerida. Butterworth i sur. (194) te Aull i sur. (122) također su dobili slične rezultate opisujući pad vrijednosti ukupnog, HDL-kolesterola i LDL-kolesterola, te porast razine triglicerida. Prva skupina autora nije utvrdila promjene koncentracije triglicerida, a druga je navedene rezultate dobila uzimajući skupine bolesnika s blagim moždanim udarom i TIA-om.

U novije vrijeme rad Russmana i sur. (150) potvrđuje vremensku krivulju za HDL-kolesterol. Određivanjem koncentracije HDL-kolesterola odmah nakon moždanog udara zabilježen je pad vrijednosti od 18 % u odnosu na vrijednosti prije moždanog udara, a povratak na početnu koncentraciju slijedi nakon tri mjeseca. Gaby i Kushner ponudili su hipotezu prema kojoj je opadanje razine HDL-kolesterola dovedeno u vezu s brzim vezivanjem na jedan od glavnih proteina akutne faze, serumski amiloid A (SAA) odmah nakon njegove sinteze (195).

Suprotno našim rezultatima, ali i prethodno navedenim istraživanjima, Yan i sur. (125) objavljuju 2005. godine rad u kojem bilježe porast koncentracije ukupnog i LDL-kolesterola od 48 sati nakon moždanog udara pa sve do tri mjeseca i to kod bolesnika koji nisu bili na terapiji statinima. Kargman i sur. (196) iznijeli su kontradiktorne rezultate dotad objavljenima na ovu temu s kojima su u sklopu Northern Manhattan Stroke Study istraživanja ustvrdili da nema značajne promjene koncentracija lipidnih parametara (ukupni i LDL-kolesterol opadali su samo 5 - 10 % u prvih nekoliko dana).

Opadanje koncentracija ukupnog, HDL- i LDL-kolesterola, zabilježeno u našem radu, u skladu je s prije spomenutim istraživanjima, s razlikom što u njima nije opisan početni rast ukupnog kolesterola. Također nije dosad opisan naš rezultat o porastu triglicerida unutar tri dana iza kojeg slijedi pad vrijednosti do vremena otpusta. Mogući razlog prolaznom porastu kolesterola je u aktivaciji hipotalamusno-hipofizno-adrenalne osovine uzrokovanoj stresom i odgovarajućoj hormonskoj reakciji. Posljedično, kortizol uz upalne citokine (IL-6), angiotenzin II i 11- β hidroksisteroid dehidrogenazu-1 promovira lipidogenezu, koja u konačnici dovodi do

hiperlipidemije (197). To bi objasnilo početni porast koncentracije ukupnog kolesterola kao i porast koncentracije triglicerida u prvih 72 sata nakon nastanka akutnog ishemijskog moždanog udara.

Ispitivanje kinetike lipidnih parametara raslojeno je po spolu bolesnika i utvrđeno je da različiti parametri kod svakog spola imaju statistički značajnu promjenu koncentracije tijekom vremena. Tako je kod muškaraca značajno opadanje koncentracija ukupnog, HDL-kolesterola i LDL-kolesterola, dok je u žena značajno opadanje koncentracije HDL-kolesterola i porast vrijednosti triglicerida. U ukupnoj populaciji bolesnika, neovisno o spolu, značajni pad koncentracije bilježimo za ukupni i HDL-kolesterol, te porast koncentracije triglicerida. Razlika između spolova u dinamici pojedinih lipidnih parametara može se dovesti u vezu i s različitim čimbenicima rizika za razvitak ishemijskog moždanog udara. Tako su Haque i sur. (198) ispitujući čimbenike rizika za ishemijski moždani udar utvrdili da je ukupni kolesterol, između ostalih, čimbenik rizika za muškarce (OR 1.017, 95 % CI 1.01 - 1.03), dok su to trigliceridi za žene (OR 1.012, 95 % CI 1.004 - 1.02) što potvrđuje razliku između spolova zamijećenu u našem istraživanju.

Pri tumačenju prognostičkog značaja ukupnog i LDL-kolesterola susreće se pojam „reverzne epidemiologije“, naime, radi se o obrnutom odnosu između čimbenika rizika i ishoda konkretnog patološkog entiteta. U ovom slučaju radi se o povezanosti koncentracije lipoproteina plazme i nastupa ishemijskog moždanog udara, tj. morbiditeta ili mortaliteta od istog. U ovome radu, uporabom Kaplan-Meierove analize, predočavamo rezultat da je koncentracija ukupnog kolesterola manja od 4 mmol/L bila povezana s većom smrtnošću unutar 90 dana. Slično navedenom, Beltowski je u radu, kojeg je evaluirao Markaki i sur. (199), naveo mogući razlog kontradiktornih rezultata koji nam govore o višim koncentracijama kolesterola koje su povezane s boljim kratkoročnim funkcionalnim ishodom ili dugoročnim ishodom tj. preživljenjem. Autori navode činjenicu da kolesterol u mozgu ne potječe iz lipoproteina plazme nego iz lokalne sinteze u moždanom tkivu te njegova koncentracija ne korelira sa serumskom koncentracijom kolesterola (200).

Uz tijek promjena razina lipida, u ovome istraživanju vrijednosti HDL-kolesterola izmjerenog 48 sati i 72 sata nakon iktusa, a koje su manje od 1,4 mmol/L, bile su povezane s većom smrtnošću unutar 90 dana od nastupa akutnog ishemijskog moždanog udara.

Povezanost niske razine HDL-kolesterola s manjim preživljenjem posve je razumljiva ukoliko je poznato da je jedan od ciljeva liječenja ateroskleroze povećati tu lipoproteinsku frakciju (201). U radu Shehadaha i sur. prikazana je vaskuloprotekcijska i neuroproteksijska uloga

HDL-kolesterola koja se očituje u smanjenju apoptoze i smanjivanju ekspresije TNF- α i TLR-4 molekula, ukoliko se razina HDL-kolesterola poveća s primjenom posebnog oblika vitamina B3 (202).

Naši rezultati u suglasju su s prijašnjim istraživanjima, tako je Putaala i sur. (152) u skupini pacijenata u dobi od 15 do 49 godina starosti utvrdio da su sniženi HDL-kolesterol i disekcija unutarnjih karotida neovisni pokazatelji lošijeg kliničkog ishoda. Sličan rezultat polučio je rad Tzimalosa i sur. (134) u kojem su autori ustvrdili da su više vrijednosti HDL-kolesterola povezane sa slabijom snagom moždanog udara, ali nisu uspjeli povezati koncentraciju HDL-kolesterola s ishodom tijekom hospitalizacije tj. mortalitetom. Povezanost razine HDL-kolesterola i funkcionalnog ishoda određena je u radu Ryu i sur. (151), s time što su za mjeru kliničkog ishoda uzeli rano neurološko propadanje (engl. early neurological deterioration). Njihov zaključak je da postoji neovisna povezanost između niske vrijednosti HDL-kolesterola i lipogenog indeksa (Apo B/Apo A-I) s ranim neurološkim propadanjem. Rezultat sukladan našem o povezanosti niske razine HDL-kolesterola s povećanom smrtnošću unutar 3 mjeseca od iktusa objavila je Nardi sa suradnicima (203), s time što se drugi dio navedene studije ne podudara s našim rezultatima. Naime, snižene koncentracije triglicerida u navedenoj studiji povezane su s većom smrtnošću, dok su u našem istraživanju koncentracije triglicerida izmjerenih pri prijemu, a koje su veće od 1,5 mmol/L, ukazivale na veću smrtnost unutar 90 dana. Proturječnost uloge triglicerida u patologiji akutnog ishemijskog moždanog udara ovime je još jednom potvrđena.

Dziedzic (155), te Pikija (156,157) ustvrdili su da se smanjene koncentracije triglicerida nalaze u manje snažnim moždanim udarima, te da više koncentracije triglicerida dovode do smanjene smrtnosti. U novijem istraživanju Kang i sur. (204) također su pokazali da veće koncentracije triglicerida rezultiraju manjom smrtnošću i povezane su s boljim ishodom nakon ishemijskog moždanog udara.

S druge strane, radovi Schillinga (153), Freiberga (159) i Šimundić (154) utvrđuju da veće koncentracije triglicerida dovode do oštećenja malih arterija, da povećavaju rizik od moždanog udara, te da dovode do snažnijeg moždanog udara.

Rezultati našeg istraživanja nastavljaju se na zaključke potonjih autora. Hipertrigliceridemija je već prepoznata kao važan dionik u patobiokemiji akutne ishemijske bolesti srca, a ovaj naš rezultat to pokazuje i u cerebrovaskularnom odjeljku. Osim povećane smrtnosti unutar 90 dana, pokazano je da su koncentracije triglicerida pri prijemu statistički značajno niže u skupini ishemijskih moždanih udara povezanih s kardioembolizmom.

Nekonzistentnost rezultata o povezanosti triglicerida i ishoda akutnog ishemijskog moždanog udara može se pokušati objasniti s predanalitičkim utjecajem na razinu izmjerenog analita. U istraživanju rizika ishemijske bolesti srca u žena (158) opisana je razlika u koncentraciji triglicerida u uzorcima krvi uzetih natašte i u onima kada ispitanice nisu bile natašte. Trigliceridi iz uzorka krvi koji nije uzet natašte predstavljaju ostatne hilomikrone i lipoproteine vrlo niske gustoće, a te, trigliceridima bogate, čestice bivaju zarobljene u subendotelu arterija te su na taj način povezane s razvojem ateroskleroze.

Nadalje, pokazana je slaba, ali statistički značajna, povezanost koncentracija triglicerida određenih nakon 72 sata i pri otpustu s glukozom izmjerenom pri prijemu i nakon 24 sata. Ovakav vremenski pomak u povezanosti glukoze i triglicerida razumljiv je iz gledišta postojanja metaboličkog sindroma u podlozi patologije moždanog udara. Li i sur. (205) opisuju elemente metaboličkog sindroma kao čimbenike rizika za rekurentni moždani udar, gdje se hiperglikemija pokazala kao najsnažniji prediktor. Dodatni rezultat našeg istraživanja jest negativna povezanost koncentracije glukoze izmjerene nakon 24 sata i koncentracije HDL-kolesterola izmjerenog nakon 24 sata od nastanka bolesti. Ovaj rezultat posve je u skladu s postojanjem metaboličkog sindroma kao jedne od početnica ishemijskog moždanog udara.

Utvrđena je statistički značajna povezanost između volumena ishemijskog infarkta i koncentracije ukupnog i LDL-kolesterola u pojedinim vremenskim točkama nakon nastupa akutnog ishemijskog moždanog udara. Koncentracije ukupnog kolesterola izmjerene nakon 24 sata značajno su više u skupini bolesnika s velikim volumenima ishemijskih lezija, a isto tako koncentracije LDL-kolesterola izmjerene pri prijemu, nakon 24 sata i pri otpustu značajno su veće u skupini moždanih infarkta velikog volumena.

Povezanost lipidnih parametara s veličinom ishemijske lezije nije jednoznačna. Pikija i sur. (156) opisali su protekcijsku ulogu triglicerida kada su zabilježili manje volumene ishemijskog infarkta uz više koncentracije triglicerida. U istom istraživanju nisu dokazali povezanost koncentracije ukupnog kolesterola s volumenom moždanog infarkta. Nedugo iza ovog istraživanja, Olsen i sur. (129) objavili su rad u kojemu povezuju veću koncentraciju ukupnog kolesterola s manjim volumenom ishemijske lezije. Manji volumen lezije je zabilježen u subkortikalnim moždanim udarima (zahvaćenost bazalnih ganglija, vanjske i unutarnje kapsule, te vertebrobasilane cirkulacije). Metodološka manjkavost u ovom istraživanju je određivanje volumena ishemijske lezije s pomoću određivanja najvećeg promjera infarkta izmjerenog na CT snimkama. Određivanje volumena moždanog infarkta koje se izvodi planimetrijskom procjenom točnije je ukoliko u izračun idu mjere iz više projekcija, npr. ABC/2 formula koja

pretpostavlja elipsoidni oblik ishemijske lezije ili ako se rabe računalni programi za određivanje volumena moždanog oštećenja (206).

Putala i sur. (152) su u istraživanju mlađih osoba koji su pretrpjeli ishemijski moždani udar opisali povezanost pojedinih lipidnih komponenti s veličinom infarktiranog područja. Veličina ishemijske lezije korelira s koncentracijom ukupnog i HDL-kolesterola, ali ne i s koncentracijama LDL-kolesterola i triglicerida.

U radu Jimenez-Conde i sur. (207) opisana je povezanost smanjenog hiperintenziteta bijele tvari, koja odgovara patologiji vaskulature malih krvnih žila u mozgu, i hiperlipidemije. Smanjeni volumen lezije izmjerene s pomoću FLAIR analize (engl. Fluid-Attenuated Inversion Recovery; potiskivanje signala fluida pri slikanju sekvencijom obrnute relaksacije) korelira s hiperlipidemijom. Ovdje se hiperlipidemija definira s vrijednostima ukupnog kolesterola $>5,7$ mmol/L ili ako su trigliceridi $>1,70$ mmol/L. Autorica koristi pojam hiperlipidemije umjesto vrijednosti pojedinih lipida jer smatra da su na taj način umanjene predanalitički utjecaji (vrijeme uzorkovanja, terapija statinima), mada na kraju napominje da bi ubuduće trebalo procijeniti doprinos pojedinih lipidnih komponenti veličini ishemijske lezije. Neizravna povezanost koncentracije kolesterola s volumenom moždanog infarkta opisana je u radu Liu i sur. (208) u kojem se pratila povezanost apolipoproteina E i njegov polimorfizam s volumenom ishemijske lezije. Objavljeno je da nositelji alela $\epsilon 4$ APO E unutar 24 sata pokazuju manji volumen infarkta, a nakon 8 dana od ictusa da imaju 145 % veći volumen moždane lezije. Dakle, unutar 24 sata koncentracija ukupnog kolesterola povezana je s manjim volumenom oštećenja, a kasnije su više koncentracije kolesterola povezane s većim volumenom ishemijskog infarkta, budući da osobe s APO E $\epsilon 4$ alelom imaju više koncentracije ukupnog kolesterola (209).

Suprotno spomenutim istraživanjima, naši rezultati povezuju veće koncentracije ukupnog i LDL-kolesterola s većim volumenom područja zahvaćenog moždanim udarom. Time je ponovo ukazano na povezanost hiperlipidemije s razvojem ateroskleroze i posljedično na akutni ishemijski proces koji dovodi do moždanog udara. Ovdje su podastri podaci o značenju vremenskog tijeka u razvoju ishemijskog moždanog udara. Naime, najveća povezanost koncentracije ukupnog i LDL-kolesterola i veličine moždanog infarkta je nakon 24 sata od ictusa, dok je pri prijemu i tijekom kasnijeg praćenja ta povezanost manja ili se gubi statistička značajnost.

Statistička značajnost nije utvrđena ($P = 0,050$) između ishemijskih lezija većeg volumena i nižih vrijednosti Barthel indeksa, a koje ukazuju na lošiji funkcionalni ishod moždanog udara. Ipak, potvrđena je statistički značajna negativna povezanost ($\rho = - 0,45$) između navedenih parametara. Također je određeno da je veličina neurološkog deficita, koji je procijenjen s pomoću mNIHSS ljestvice, značajno veća u skupini bolesnika s većim volumenom moždanog infarkta.

Naš rezultat je podudaran s podacima iz istraživanja koje su Saver i sur. (210) objavili unutar RANTTAS istraživanja (Randomized Trial of Tirilazad Mesylate in Patients With Acute Stroke). Oni su pokazali postojanje korelacije volumena infarkta s Barthel indeksom ($\rho = - 0,43$) i s NIHSS ljestvicom ($\rho = 0,54$). U nedavnom istraživanju Furlanis i sur. (211) još jednom je potvrđena statistički značajna korelacija između volumena ishemije i NIHSS ljestvice ($\rho = 0,82$, $P < 0,001$) uz napomenu da je volumen ishemije određen s pomoću perfuzijske računalne tomografije (engl. CTP, computed tomography perfusion) koja omogućava procjenu moždanog tkiva koje se može spasiti reperfuzijskim liječenjem.

Iznimka od povezanosti veličine moždanog infarkta i kliničkog ishoda prikazana je u istraživanju Timpone i sur. (212) u kojem opisuju loš klinički ishod u bolesnika koji su imali manji početni volumen ishemijskog oštećenja (< 70 mL) ukoliko je bilo zahvaćeno inzularno područje. Radiološki slikovni parametar koji su tom prilikom rabili je *postotak inzularnog vrpčastog infarkta* koji nam govori o vaskularnoj topologiji zahvaćenog područja (zahvaćenost inzularnog područja ovisno o okluziji proksimalnog dijela središnje cerebralne arterije).

Naše istraživanje polučilo je rezultat o povezanosti preživljenja i volumena ishemijskog moždanog infarkta. Drastično manji medijan preživljenja nađen je u skupini bolesnika s velikim volumenom infarkta (8 dana), dok su bolesnici s malim ili srednjim volumenom ishemijskog oštećenja preživjeli najmanje 90 dana.

Istovjetan rezultat objavili su Tateishi i sur. (213) koji su utvrdili povezanost volumena ishemijskog moždanog udara s smrtnošću unutar 90 dana od nastanka bolesti. Volumen lezije mjerili su pomoću difuzijske magnetske rezonance i pokazali da je on pretkazatelj povećane smrtnosti unutar 90 dana (OR = 1,016; 95 % CI = 1,005 - 1,028; $P = 0,005$). Istraživanje Nam i sur. (214) podastrla nam je slične rezultate, s time što su oni određivali povezanost volumena ishemijske lezije s smrtnošću unutar 30 dana (OR = 1,61; 95 % CI = 1,24 - 2,09; $P < 0,001$). Nadalje, našim istraživanjem potvrđeno je da bolesnici s TACI moždanim udarima prema OCSP klasifikaciji imaju veće volumene lezija od bolesnika s LACI oblikom. Analizom moždanih udara prema TOAST klasifikaciji dokazano je da lakunarni moždani udari imaju

manji volumen u usporedbi s aterosklerozom velikih žila i kardioembolijskim moždanim udarom.

Brojna istraživanja provedena u posljednjih petnaestak godina i dalje daju proturječne rezultate o ulozi urata u patofiziologiji akutnog ishemijskog moždanog udara.

U sklopu razmatranja naših rezultata koji ukazuju na prognostički doprinos urata, utvrđena je povezanost koncentracije urata mjerenih nakon 48 sati, nakon 72 sata i pri otpustu, a većih od 370 $\mu\text{mol/L}$, s većom smrtnošću unutar 90 dana. Ovi rezultati osnaženi su postojanjem negativne povezanosti koncentracije urata izmjerenih nakon 48 sati, 72 sata i pri otpustu s vremenom preživljenja.

Opažanje sukladno našem rezultatu opisao je Weir i sur. (215) utvrđujući da je porast koncentracije urata neovisno povezan s povećanom pojavnošću smrtnog ishoda od moždanog udara. Za razliku od našeg istraživanja, autori navedenog rada određivali su urate unutar 24 sata od prijema u bolnicu. Ponuđeno je moguće objašnjenje u prooksidacijskom djelovanju urata na LDL-kolesterol, omogućavanju lipidne peroksidacije, a također i zbog povezanosti povišenih koncentracija urata s povećanom adhezivnošću trombocita. Sličan zaključak, ali izražen na drugi način donijeli su Chiqete i sur. (216) zaključivši da su niske koncentracije urata umjereno povezane s boljim kratkoročnim ishodom nakon ishemijskog moždanog udara. Autor postavlja zaključak da su urati više biljeg jačine moždanog udara nego što su neovisni prediktor ishoda moždanog udara. U skladu s time Hong i sur. (217) postavljaju tezu da je veći pad vrijednosti urata unutar 48 sati bio povezan sa značajnim padom jačine moždanog udara mjerenog s pomoću mNIHSS ljestvice.

Nasuprot ovakvim nalazima imamo radova koji povećanje razine urata dovode u vezu sa suprotnim zaključcima. Logallo i sur. (218) predstavili su istraživanje u kojem zaključuju da su više koncentracije urata neovisni pokazatelj povoljnog funkcionalnog ishoda (definiran kao vrijednost 0 - 3 po Rankinovoj ljestvici) u skupini bolesnika koji su liječeni trombolitičkom terapijom s rekombinantnim aktivatorom tkivnog plazminogena. Chamorro i sur. (219) su zaključili da porast koncentracije urata za svakih 59 $\mu\text{mol/L}$ povećava izgled dobrog kliničkog ishoda za 12 %. Vrlo slične zaključke naveo je Brouns sa suradnicima (220) kad su smanjene koncentracije urata tijekom tjedan dana od iktusa povezali sa snažnijim moždanim udarom u pacijenata koji su dodatno imali lošiji funkcionalni ishod. Nedavni rad Kawase i sur. (221) potvrđuje prognostički značaj niskih koncentracija urata za lošiji ishod određen procjenom kvalitete dnevnih aktivnosti (modificirana Rankinova ljestvica).

Među autorima koji nisu uspjeli dovesti u vezu koncentraciju urata pri prijemu s kratkoročnim ni s dugoročnim ishodom moždanog udara bila je Miedema i sur. (222). U sklopu istraživanja LUB-INT-9 (US and Canadian Lubeluzol Ischemic Stroke Study), zaključili su da ne postoji povezanost većih koncentracija urata ni s ranim neurološkim oporavkom (unutar 5 dana) niti s dobrim dugoročnim ishodom (nakon 90 dana).

Moguće objašnjenje ovako proturječnom predstavljanju povezanosti koncentracije urata u serumu i funkcionalnog ishoda moždanog udara ponudio je Seet i sur. (223) u prospektivnom kohortnom istraživanju. Rezultati pokazuju veći udio loših ishoda u bolesnika s niskom koncentracijom urata ($<280 \mu\text{mol/L}$), ali isto tako i u onih s povećanom koncentracijom urata ($>410 \mu\text{mol/L}$). Dualna priroda uloge urata kao snažnog antioksidansa i kao promotora disregulacije vaskularnog endotela ogleda se u tzv. U-krivulji povezanosti s funkcionalnim ishodom. Slični rezultati potvrđeni su u radu Zhang i sur. (224), u kojem bolesnici koji imaju snižene koncentracije urata ($\leq 250 \mu\text{mol/L}$) i oni s višim vrijednostima ($> 380 \mu\text{mol/L}$) imaju dva do tri puta vjerojatniji loš ishod. Ta teza je još izraženija u skupini bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom koji su bili liječeni trombolitičkom terapijom. Oni imaju 9 do 18 puta vjerojatniji loš funkcionalni ishod.

Zanimljivo je pripomenuti da isti oblik U-krivulje ima i vremenski tijek razine urata nakon nastanka akutnog ishemijskog moždanog udara. U literaturi je navedeno da nakon prvotnog pada vrijednosti (s najnižom vrijednošću u 7. danu) slijedi vraćanje na početne vrijednosti koncentracije za otprilike 14 dana (218). Drukčiju U-krivulju opisao je Hong i sur. (217). Oni su zabilježili najnižu vrijednost urata nakon 48 sati od iktusa i upravo je u ovoj vremenskoj točki, u našem istraživanju, započeta razlikovna sposobnost urata vezana za povećanu smrtnost unutar 90 dana.

Zhang i sur. (224) napominju kako nema jednostavne linearne korelacije između koncentracije urata i prognoze moždanog udara pošto se urati u vremenskom prozoru od 24 sata do 72 sata nakon iktusa ponašaju dvojako. Povišene koncentracije urata postaju dominantno prooksidacijske nakon 48 sati, dok ispočetka mogu pokazivati antioksidacijska svojstva ovisno o količini ostalih antioksidanasa.

Procesi oksidacijskog stresa, endotelne disfunkcije i razvoja upalnog procesa neodvojivi su unutar patologije ishemijskog moždanog udara. Hayden je u svom radu opisao međudjelovanje urata i razvoja upale kao pojavu prooksidacijskog obilježja urata ukoliko njihova koncentracija

poraste iznad 400 $\mu\text{mol/L}$ (225). Povezanost urata s brojem neutrofila može se objasniti time što urati induciraju aktivaciju kaspaze-1 i otpuštanje IL-1 β . Ovaj citokin jedan je od glavnih čimbenika sustavne upale koji potiče infiltraciju neutrofila (226). Mehanizam djelovanja urata na koncentraciju CRP-a jest u tomu što urati potiču ekspresiju mRNA za CRP u stanicama vaskularnih glatkih mišića putem kinaze 44/2 (227).

Rezultat našeg istraživanja je postojanje pozitivne povezanosti koncentracija urata izmjerenih nakon 24 sata, 48 sati i 72 sata s upalnim biljezima: s CRP-om i s brojem neutrofilnih granulocita.

Nedavno je objavljeno istraživanje s rezultatima sličnim našima. Prasad i sur. (228) su zabilježili pozitivnu korelaciju između serumske koncentracije urata i broja neutrofila ($P = 0,020$), te urata i visoko osjetljivog CRP-a ($P = 0,006$) istražujući koronarnu bolest arterija u postmenopauzних žena.

Zhu i sur. (229) naveli su obrnutu povezanost koncentracije urata i omjera neutrofilima/limfociti ispitujući povezanost urata s upalnim biljezima. Ovaj rezultat naoko se ne podudara s našim, ali zbog U-oblika krivulje povezanosti serumske koncentracije urata s neutrofilima može se izvesti i drukčiji zaključak. Ukoliko uzmemo u obzir samo treći i četvrti kvartil koncentracije urata (277-344 $\mu\text{mol/L}$ i $> 344 \mu\text{mol/L}$) postoji pozitivna povezanost s omjerom neutrofilima/limfociti, što bi bio rezultat sukladan našem.

Upalni proces tijekom razvoja akutnog ishemijskog moždanog udara sve češće se naziva “neuropala” označavajući događaje koje su potaknuli stanični signali iz nekrotičnih stanica moždanog tkiva. U kratko vrijeme nakon cerebralne ishemije upalna kaskada je potaknuta od moždanog staničnog okruženja (astrociti i stanice mikroglije) i cirkulirajućih leukocita koji migriraju u područje ishemijske ozljede. Čitav proces započinje otpuštanjem molekula „molekularnog otiska povezanog s oštećenjem” (engl. DAMP, damage-associated molecular patterns). To su najčešće molekula nazvana „box-1 skupina velike pokretljivosti” (engl. HMGB-1, high mobility group box-1), hijaluronan i proteini toplinskog šoka (engl. HSP, heat shock proteins) koji potiču lučenje proupalnih citokina (IL-1 β , TNF- α , IL-6) i kemokina. Citokini i kemokini potiču lučenje adhezijskih molekula (E- i P-selektini, ICAM1) koji privlače leukocite, a među njima i neutrofile. Porast koncentracije upalnih biljega, među koje možemo ubrojiti i CRP, opće je obilježje “neuropale”.

Određivanjem koncentracije CRP-a pri prijemu i nakon 24 sata procijenjen je utjecaj upalnog odgovora na mjere ishoda akutnog ishemijskog moždanog udara. Zabilježene su statistički

značajno veće vrijednosti CRP-a određenog pri prijemu i nakon 24 sata kod moždanih udara s većim neurološkim deficitom ($P = 0,005$ i $P = 0,042$). Uz to, potvrđeno je postojanje značajne korelacije koncentracije CRP-a pri prijemu i vrijednosti mNIHSS ljestvice. Naši rezultati sukladni su onima koje su objavili Matsuo i sur. (230), u kojem opisuju povezanost koncentracije CRP-a s ishodom i oporavkom nakon akutnog ishemijskog moždanog udara. Autori su potvrdili statistički značajnu povezanost početne vrijednosti NIHSS ljestvice s koncentracijom CRP-a pri prijemu ($P < 0,001$). Utvrđen je prognostički značaj CRP-a za klinički ishod (neurološko poboljšanje i/ili neurološko propadanje) nakon 3 mjeseca od nastupa bolesti. Ovdje je bitno napomenuti metodološku razliku našeg i spomenutog istraživanja, naime, u našem istraživanju određivana je koncentraciju CRP-a, a japanski znanstvenici određivali su hs-CRP. Nedavno istraživanje Cai i sur. (231) također potvrđuje naš rezultat. U njihovu radu porast hs-CRP-a je značajno veći ($P = 0,005$) u bolesnika s NIHSS vrijednošću >10 , s time da je u ovom istraživanju isto zaključeno rabeći vrijednost mNIHSS >16 .

Pored povezanosti koncentracije CRP-a s jačinom moždanog udara, ispitana je povezanost CRP-a i stupnja preživljenja. Utvrđeno je da je manja vjerojatnost preživljenja u bolesnika koji su imali koncentraciju CRP-a iznad 10 mg/L uz značajnu negativnu korelaciju između koncentracije CRP-a pri prijemu i preživljenja. Naši rezultati su u skladu s istraživanjima Rallidisa i sur. (232), te od Itrata i sur. (233). Razlika ova tri istraživanja je u razdjelnoj vrijednosti koncentracije CRP-a. Koncentracija CRP-a iznad 12 mg/l povezana je s većom smrtnošću u studiji Rallidisa, a kod Itrata i u našem istraživanju ta vrijednost iznosi 10 mg/L.

Pojava povećanog broja neutrofila nakon ishemijskog moždanog udara pokazala se kao vrlo pogubna pojava. Nakupljanje neutrofila u području moždane ishemije, kako u srži, tako i u području penumbre dovodi do otpuštanja proteolitičkih enzima elastaze i mijeloperoksidaze što dodatno uzrokuje oštećenje moždanog tkiva. Iz neutrofila se uz trombogenične, tkivne čimbenike otpušta metaloptoteinaza matriksa-9 koja dodatno destabilizira krvno-moždanu barijeru. Navedeni procesi uzrok su povezanosti broja neutrofila s veličinom neurološkog deficita, većeg volumena ishemijskog oštećenja i povećane smrtnosti.

U ovome istraživanju broj neutrofila značajno je viši kod bolesnika s jačim moždanim udarom, te postoji značajna pozitivna korelacija između broja neutrofila i vrijednosti mNIHSS ljestvice. To je u skladu s brojnim nedavnim istraživanjima, ali uz napomenu da većina autora rabi omjer neutrofililimfociti pri određivanju uloge broja neutrofila u ishemijskom moždanom udaru. Tako Xue i sur. (234) navodi da je viši omjer neutrofililimfociti, biljeg jačine moždanog udara

pri prijemu. Autor dalje spominje postojanje povezanosti omjera neutrofililimfociti i NIHSS, ali navodi koeficijent korelacije $\rho = 0,247$, što nije dostatna vrijednost za valjanu korelaciju. Ispitana je i povezanost broja neutrofila sa smrtnošću unutar 90 dana i dobiven je rezultat da je manja vjerojatnost preživljenja u bolesnika kojima je broj neutrofila $>7 \times 10^9/L$. Povezanost broja neutrofila i preživljenja je statistički značajna uz negativni koeficijent korelacije. Naš rezultat sukladan je nalazu Tokgoza i sur. (235) koji su također rabili omjer neutrofililimfociti za opisivanje upalnog odgovora. Utvrdili su da je taj omjer povezan s NIHSS ($r = 0,64$; $P = 0,001$), te da je dobar pretkazatelj smrtnosti ukoliko je vrijednost spomenutog omjera veća od 5. Sličan rezultat polučio je rad Kocaturka i sur. (236), u kojem su veći omjer neutrofililimfociti povezali s jačim moždanim udarom, većom smrtnošću unutar 90 dana i s većim volumenom moždanog infarkta. Zaključili su da je povezanost omjera neutrofililimfociti s volumenom ishemijske lezije značajna samo u moždanim udarima prednje cirkulacije, ali ne i stražnje cirkulacije. Naši rezultati također potvrđuju da bolesnici s moždanim udarima većih volumena imaju veće koncentracije neutrofila. Još je Buck i sur. (237) prije deset godina utvrdio da veći broj leukocita, ali i neutrofila, odgovara većem volumenu moždanog infarkta. Utjecaj prethodne infekcije na razvoj “neuropalne” kaskade nije zanemariv, pa određujući povezanost broja neutrofila i koncentraciju CRP-a s akutnim ishemijskim moždanim udarom sagledavamo ukupni upalni odgovor unutar ishemijskog cerebrovaskularnog događaja.

Određeni analitički i izvananalitički čimbenici na izvjestan način ograničavaju potvrdu valjanosti rezultata našeg istraživanja.

Izostanak razlikovne sposobnosti kopeptina za skupinu bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom u odnosu na kontrolnu skupinu, može se pokušati objasniti biološkim i metodološkim uzrocima. Ograničavajući razlog primjene kopeptina kao patobiološkog biljega može biti uporaba lijekova, npr. terapija prednisonom inhibira stvaranje kopeptina (238). Utvrđeno je da su vrijednosti kopeptina više u muškaraca nego u žena, te da muškarci reagiraju s većim fluktuacijama razine kopeptina nakon uzimanja vode i hrane (239). Renalna insuficijencija dovodi do povišenih vrijednosti kopeptina i to više u muškaraca negoli u žena (240). Veće koncentracije kopeptina također nalazimo u upalnim stanjima donjih dišnih putova i opstruktivske bolesti pluća (241), a smanjene vrijednosti kopeptina nalaze se u hiponatrijemiji i diabetes insipidusu (242). Ovdje navedeni razlozi mogu odigrati znatnu ulogu u ometanju dijagnostičke snage kopeptina ukoliko su prisutni kao komorbiditeti unutar kontrolne skupine. Demografska obilježja skupine bolesnika u našem istraživanju velikim dijelom se poklapaju s dobnom skupinom bolesnika od 75 do 84 godine starosti u kojoj je zabilježena najveća stopa

pobola za cerebralni infarkt (13,46 %) što znatno premašuje stope pobola za ostale bolesti cirkulacijskoga sustava (kreću se ispod 9 %) (17). Kontrolna skupina u našem istraživanju bila je odabrana sukladno dobi bolesnika, a to su uglavnom osobe starije dobi, pa je za očekivati pojavu ostalih bolesnih stanja osim onih koja su obuhvaćena kriterijima isključenja iz istraživanja.

Nadalje, naši uzorci bili su zamrzavani na - 20 °C tijekom 10 mjeseci nakon uzorkovanja. Moguće je da je dugotrajna pohrana uzoraka utjecala na stabilnost analita u uzorku i posljedično na kvalitetu analitičkog postupka i dobivenih rezultata.

Mjera funkcionalnog ishoda i vrijeme njegova određivanja koje označavaju naše istraživanje prethodna istraživanja nemaju ili su drukčija. Većina istraživanja navedena u pretraženoj literaturi koristi modificiranu Rankinovu ljestvicu za mjeru funkcionalnog ishoda dok je u našem radu korišten Barthel indeks. Rankinova ljestvica ima lošiju pouzdanost među ispitivačima, samo šest stupnjeva (Barthel indeks ima 10 stupnjeva tj. pitanja u upitniku i vrednovanje iznosi od 0 do 100) i podložna je subjektivnosti ispitivača. Razlog za naš odabir Barthel indeksa je taj što modificirana Rankinova ljestvica nema izraženu mogućnost razlikovanja funkcionalnog stanja do 10 dana nakon nastupa akutnog moždanog udara (243), a u našem istraživanju radi se upravo o procjeni kratkoročnog funkcionalnog ishoda. Nadalje, pokazana je veća osjetljivost Barthel indeksa za praćenje oporavka od moždanog udara nego što je ima modificirana Rankinova ljestvica (244).

Uobičajeno vrijeme za procjenu funkcionalnog stanja je 90 dana, pola godine ili godinu dana od nastupa bolesti. U našem slučaju procjena je napravljena pri otpustu bolesnika koji se najčešće događao nakon 11 dana od akutnog ishemijskog moždanog udara, što predstavlja kratkoročnu procjenu funkcionalnog ishoda nasuprot uobičajenih dugoročnih procjena.

Ograničavajući čimbenik našeg istraživanja je relativno mala skupina bolesnika s potpunim podacima. Dostupnost podataka o Barthel indeksu i smrt tijekom praćenja skoro je prepolovila broj bolesnika koji su završili istraživanje s potpunim podacima.

Podatak koji ograničava valjanost zaključaka pri određivanju lipidnih parametara je nedostatak podatka o prethodnoj terapiji sa statinima u skupini bolesnika. Uporaba statina znatno utječe na početne vrijednosti, ali i na longitudinalno praćenje ukupnog kolesterola, te LDL- i HDL-kolesterola.

Nedostatak podataka o upalnom statusu tijekom prijema bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom ograničavajući je čimbenik koji utječe na valjanost zaključaka o nespecifičnim upalnim parametrima, neutrofilnim granulocitima i CRP-u.

Razmatrajući pozitivne nalaze i uočena ograničenja našeg istraživanja otvaraju nam se perspektive u pogledu dijagnostičkog i prognostičkog značaja upalnih molekula, rezistina i kopeptina, te metaboličkih i upalnih parametara.

Potvrđeno je povišenje koncentracije rezistina u bolesnika nakon akutnog ishemijskog moždanog udara, ali ostaje za utvrditi uporabljivost ovoga adipokina u procjeni stupnja neurološkog oštećenja, te u prognozi funkcionalnog ishoda. U dobivanju odgovora na ova pitanja u mnogome bi pomoglo saznanje o dinamici promjene koncentracije rezistina.

Dokazan je prognostički značaj kopeptina, ali s obzirom na njegovo svojstvo biljega akutnog stresnog stanja bilo bi korisno procijeniti promjenu njegove koncentracije pri prijemu bolesnika s akutnim moždanim udarom. Procjena povećanja koncentracije kopeptina mogla bi pomoći u ranoj dijagnostici akutnog moždanog udara ukoliko bi se premostili ograničavajući čimbenici koji su se pokazali u našem istraživanju. Iskorak u uporabi određivanja kopeptina bio bi znatan ukoliko bi ga se uvrstilo u dijagnostički algoritam uz biljege ranog prepoznavanja akutne faze neuroloških poremećaja. Koncentracija kopeptina mogla bi se rabiti kao kriterij isključenja akutnog ishemijskog moždanog udara prije nego se napravi potvrda slikovnim tehnikama. Na sličan način kopeptin se rabi u procjeni isključenja akutnog koronarnog sindroma. Takav dijagnostički pristup bio bi izuzetno značajan u subakutnoj fazi bolesti kada nam snimka CT-a ne prikazuje demarkirana hipodenzna područja koja ukazuju na ishemijsko oštećenje. Nadalje, kopeptin nudi razlikovnu mogućnost u diferencijalnoj dijagnostici TIA-e i akutnog ishemijskog moždanog udara.

Dinamika promjene lipidnih parametara ukazala je na relevantnost pojedinačno izmjerene koncentracije u ranoj fazi nakon nastupa akutnog ishemijskog moždanog udara. Unutar prva dva dana od nastupa bolesti fluktuacija vrijednosti lipidnih parametara umanjuje vrijednost njihove uporabe. U kontekstu dokazanog prognostičkog značenja nameće se zaključak o tome da što je manji pad ukupnog i LDL-kolesterola to su izglednije ishemijske lezije većeg volumena.

Iz naših rezultata o povezanosti volumena ishemijskog infarkta s povećanom razinom ukupnog i LDL-kolesterola uočljiva je činjenica da je zajednički nazivnik patoloških odrednica vremenski tijek promjena koncentracija lipida. Statistička značajnost povezanosti navedena dva događaja, volumena infarkta i porasta koncentracije ukupnog i LDL-kolesterola, najveća je

nakon 24 sata od iktusa. Upravo je to točka infleksije krivulje koja opisuje promjenu koncentracija ukupnog i LDL-kolesterola. Bilo bi korisno prepoznati promjene ostalih pokazatelja moždanog udara te provjeriti ukazuju li one na veličinu volumena ishemijskog oštećenja.

U svjetlu dinamike lipidnih pokazatelja nezaobilazno je spomenuti korištenje hipolipemijske terapije statinima. Uz dokazano smanjenje koncentracije ukupnog i LDL-kolesterola i ostale pleotropne učinke ove skupine lijekova, bilo bi uputno u budućim istraživanjima provjeriti učinak terapije na dokazanu povezanost volumena ishemijskog infarkta mozga i na procjenu kratkoročnog funkcionalnog ishoda.

Provedeno istraživanje uloge i kinetike urata nakon akutnog cerebrovaskularnog incidenta donijelo je rezultate koji potvrđuju prognostički značaj urata. Uz karakterističan tijek promjene koncentracije urata nakon iktusa (U-krivulja vrijednosti), dokazali smo da su koncentracije urata izmjerene 48 sati i 72 sata nakon nastupa bolesti, te one izmjerene pri otpustu povezane s većom smrtnošću unutar 90 dana, a što ukazuje na oksidacijski doprinos urata. Ostaje za razjasniti, izvan konteksta promjena koncentracije urata tijekom vremena, postoji li antioksidacijski učinak na patobiokemijske događaje unutar akutnih ishemijskih oštećenja u mozgu.

Upalna komponenta u akutnom ishemijskom moždanom udaru ispitana je određivanjem koncentracije CRP-a i broja neutrofilnih granulocita neposredno nakon nastupa bolesti. Povezanost ovih biljega s veličinom neurološkog deficita potvrdila je njihov dijagnostički značaj. Koncentracije CRP-a i broja neutrofila, koje su premašivale određenu vrijednost, imale su prognostički značenje za procjenu smrtnosti unutar 90 dana. Broj neutrofila je svoj prognostički potencijal pokazao i u povezanosti s volumenom područja mozga oštećenog akutnim ishemijskim događajem. Upalni biljezi reflektirali su metaboličke promjene znakovite za ishemijski moždani udar. Utvrđena je povezanost CRP-a i broja neutrofila s koncentracijom urata, čime je razvitak upale doveden u vezu s oksidacijskim stresom. CRP je dodatno pokazao negativnu korelaciju s koncentracijom HDL-kolesterola, čime je pružen dokaz o tomu da je ateroskleroza posljedica upalnog procesa u stijenci krvne žile.

6. ZAKLJUČCI

Naši rezultati ukazuju na sljedeće zaključke:

1. Koncentracija rezistina u skupini bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom izmjerenog pri prijemu statistički je značajno viša od vrijednosti u kontrolnoj skupini.
2. Određivanje koncentracije kopeptina ima prognostički značaj u predviđanju lošeg kratkoročnog funkcionalnog ishoda u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom. Uz povećanu koncentraciju kopeptina, veći neurološki deficit i veći volumen ishemijskog oštećenja su neovisni pretkazatelji lošeg funkcionalnog ishoda.
3. Veći neurološki deficit u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom karakteriziran je većim koncentracijama upalnih biljega, kao što su CRP i broj neutrofilnih granulocita, te nastankom ishemijske ozljede većeg volumena. Vrijednosti Barthel indeksa i preživljenje značajno su niži u bolesnika s jačim moždanim udarom.
4. Na povećanu smrtnost bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom unutar 90 dana ukazivale su povišene koncentracije upalnih biljega, kao što su rezistin, CRP određen pri prijemu, te broj neutrofilnih granulocita, zatim biokemijskih parametara kao što su trigliceridi određeni pri prijemu, te urati određeni nakon 48 sati, 72 sata i pri otpustu. Veći neurološki deficit također je povezan s kraćim preživljevanjem. Snižene koncentracije ukupnog kolesterola određenog nakon 48 sati i HDL-kolesterola nakon 48 sati i 72 sata povezani su s povećanom smrtnošću nakon 90 dana od nastanka bolesti.
5. Koncentracije ukupnog kolesterola izmjerenog 24 sata nakon nastupa akutnog ishemijskog moždanog udara značajno su veće u podskupini bolesnika s velikim volumenom ishemijske ozljede, što vrijedi i za koncentracije LDL-kolesterola određene pri prijemu, nakon 24 sata i pri otpustu. Vrijednosti broja neutrofila i vrijednosti mNIHSS ljestvice bile su značajno veće u skupini moždanih udara velikih volumena oštećenja, dok su vrijednosti Barthel indeksa i dana preživljenja bile statistički značajno niže.
6. Pojedini parametri značajno su se razlikovali u pojedinoj podskupini moždanog udara prema OCSF i TOAST klasifikacijama. Glukoza izmjerena pri prijemu bila je značajno niža u lakunarnim moždanim udarima (LACI). Ukoliko je moždani udar bio na cijelom teritoriju prednje cirkulacije (TACI) vrijednost mNIHSS ljestvice tj. jačina moždanog udara bila je viša. Volumen ishemijske lezije bio je veći u takvim moždanim udarima,

a manji u lakunarnim moždanim udarima. Trigliceridi izmjereni pri prijemu bili su niži u moždanim udarima uzrokovanim kardioembolizmom, a glukoza izmjerena nakon 24 sata bila je viša u moždanim udarima neodređene etiologije. Volumen ishemijske ozljede bio je manji kod lakunarnih moždanih udara, a vrijednost Barthel indeksa bila je manja u aterosklerozi velikih arterija.

7. POPIS LITERATURE

- 1 Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ.* 1976; 54: 541-553.
- 2 Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980; 58: 113–130.
- 3 Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44(7): 2064-89. doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca.
- 4 Furie K. L., Ay H. Definition of transient ischemic attack. [On-line]. 2013; Available: http://www.uptodate.com/contents/definition-of-transientischemic-attack?source=see_link.
- 5 Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke.* 2011; 42(8) :2351-5.
- 6 Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update, A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2015; 133: e38-e360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- 7 BRFSS 2013 Survey Data and Documentation. Centers for Disease Control and Prevention Web site. Available: http://www.cdc.gov/brfss/annual_data/annual_2013.html.
- 8 Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, et al.; on behalf of the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee and Stroke Council. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association [published correction appears in *Stroke.* 2015;46:e179]. *Stroke.* 2013; 44: 2361–2375.
- 9 Morgenstern LB, Smith MA, Sanchez BN, Brown DL, et al. Persistent ischemic stroke disparities despite declining incidence in Mexican Americans. *Ann Neurol.* 2013; 74: 778–785. doi:10.1002/ana.23972.
- 10 Kleindorfer DO, Khoury J, Moomaw CJ, Alwell K, et al. Stroke incidence is decreasing in whites but not in blacks: a population-based estimate of temporal trends in stroke incidence from the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Stroke.* 2010; 41: 1326–1331. doi:10.1161/STROKEAHA.109.575043.

-
- 11 Fang MC, Coca Perrillon M, Ghosh K, Cutler DM, Rosen AB. Trends in stroke rates, risk, and outcomes in the United States, 1988 to 2008. *Am J Med.* 2014; 127: 608–615. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.03.017.
- 12 Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Health Data Interactive. <http://www.cdc.gov/nchs/hdi.htm>. Accessed October 31, 2016.
- 13 National Center for Health Statistics. Mortality multiple cause micro-dana files, 2013. Public-use data file and documentation. NHLBI tabulations. http://www.cdc.gov/nchs/data_access/Vitalstatsonline.htm#Mortality_Multiple.
- 14 Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health* 2013; 1: e259–81. doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5.
- 15 WHO Global Health Observatory (GHO) data. [On- line]; Available: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/mbd/life_expectancy/atlas.html
- 16 Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu. Zagreb, 2016. Dostupno: www.hzjz.hr/wp-content/uploads/206/10/Ljetopis_2015_IX.pdf
- 17 Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. godinu. Zagreb, 2017. Dostupno: www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/11/Ljetopis_2016_IX.pdf
- 18 Brinar Vesna i suradnici: Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska Naklada, 2009.
- 19 Jauch EC, Stettler B. Ischemic stroke. 2015. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/1916852-overview#a5>
- 20 Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982; 32: 871-876.
- 21 Wessler BS, Kent DM. Controversies in cardioembolic stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2015; 17(1): 358. doi: 10.1007/s11936-014-0358-6.
- 22 Silva GS, Koroshetz WJ, González RG, Schwamm LH. Causes of Ischemic Stroke in R.G. González et al. (eds.), *Acute Ischemic Stroke*, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 2011. doi: 10.1007/978-3-642-12751-9_2.
- 23 Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JLP, et al: Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA.* 2004; 291: 576-584.

-
- 24 Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*. 2010; 17(3): 197-218. doi: 10.1016/j.pathophys.2009.12.001.
- 25 Griggs RC, Jozefowicz RF, Aminoff MJ. Approach to the patient with neurologic disease. U: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011: poglavlje 403.
- 26 Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991; 337(8756): 1521-6.
- 27 Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24(1): 35-41.
- 28 Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005; 58:688.
- 29 Arsava EM, Ballabio E, Benner T, et al. The Causative Classification of Stroke system: an international reliability and optimization study. *Neurology* 2010; 75:1277.
- 30 World Health Organization. *International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1980.
- 31 Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999; 53(1): 126-31. doi.org/10.1212/WNL.53.1.126
- 32 Saver JL, Altman H. Relationship between neurologic deficit severity and final functional outcome shifts and strengthens during first hours after onset. *Stroke*. 2012; 43(6):1537-41.
- 33 Knoflach M, Matosevic B, Rucker M, Furtner M, Mair A et al. Functional recovery after ischemic stroke-a matter of age: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology*. 2012; 78(4): 279-85. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824367ab.
- 34 Vogt G, Laage R, Shuaib A, Schneider A, VISTA Collaboration. Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database. *Stroke*. 2012; 43(5): 1266-72.
- 35 Paci M, Nannetti L, D'Ippolito P, Lombardi B. Outcomes from ischemic stroke subtypes classified by the Oxfordshire Community Stroke Project: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2011; 47(1): 19-23.
- 36 Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke. Neurologic and functional recovery the Copenhagen Stroke Study. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 1999; 10(4): 887.

-
- 37 Nijland RH, van Wegen EE, Harmeling-van der Wel BC, Kwakkel G, EPOS Investigators. Presence of finger extension and shoulder abduction within 72 hours after stroke predicts functional recovery: early prediction of functional outcome after stroke: the EPOS cohort study. *Stroke*. 2010; 41(4): 745-50.
- 38 Mahoney F, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md Med J*. 1965; 14: 61–65.
- 39 Granger CV, Dewis LS, Peters NC, Sherwood CC, Barrett JE. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Arch Phys Med Rehabil*. 1979; 60 (1): 14–7.
- 40 Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989; 42 (8): 703–9. doi:10.1016/0895-4356(89)90065-6.
- 41 Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*. 1999; 30(8): 1538-41.
- 42 Cioncoloni D, Piu P, Tassi R, Acampa M, Guideri F. Relationship between the modified Rankin Scale and the Barthel Index in the process of functional recovery after stroke. *NeuroRehabilitation*. 2012; 30(4): 315-22. doi: 10.3233/NRE-2012-0761.
- 43 Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review. *Stroke*. 2009; 40(10): 3393-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.557256.
- 44 Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009; 111(6): 483-95. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.04.001.
- 45 Lars Edvinsson, Diana N. Krause. *Cerebral Blood Flow and Metabolism*. New York, Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
- 46 Bickler PE, Donohoe PH, Buck LT. Adaptive responses of vertebrate neurons to hypoxia. *J Exp Biol*. 2002; 3579-3586.
- 47 Peng P, Zhong X, et al. ADAR2-dependant RNA editing of AMPA receptor subunit GluR2 determines vulnerability of neuron sin forebrain ischemia. *Neuron*. 2006; 49 (5): 719-733.
- 48 Simon RP. Acidotoxicity trumps excitotoxicity in ischemic brain. *Arch Neurol*. 2006; 63(10): 1368-71.
- 49 Evenbas MDF, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioassays* 2004; 26: 533-42.
- 50 Gonzales RG, Hirsch JA, Koroshetz WJ, Lev MH, Schaefer PW. *Acute ischemic stroke. Imaging and intervention*. Berlin Heidelberg New York, Springer, 2006.

-
- 51 Hjort N, Wu O, Ashkanian M, Solling C, Mouridsen K, Christiansen S, et al. MRI detection of early blood-brain barrier disruption: parenchymal enhancement predicts focal hemorrhagic transformation after thrombolysis. *Stroke* 2008; 39: 1025-8.
- 52 Jensen MB, Chacon MR, Sattin JA, Levine RL, Vemuganti R. Potential biomarkers for the diagnosis of stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009; 7(4): 389-93. doi: 10.1586/erc.09.9.
- 53 Zongo D, Ribéreau-Gayon R, Masson F, Laborey M, Contrand B et al. S100-B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury. *Ann Emerg Med.* 2012; 59(3): 209-18. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.07.027.
- 54 Heo SH, Lee SH. High levels of serum uric acid are associated with silent brain infarction. *J Neurol Sci.* 2010; 297(1-2): 6-10. doi: 10.1016/j.jns.2010.07.007.
- 55 Quinn TJ, Lees KR. Hyperglycaemia in acute stroke-to treat or not to treat. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27 (Suppl 1): 148-155.
- 56 McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol. Rev.* 2007; 87(3): 873–904.
- 57 Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen JT et al. Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke* 2005; 36(5): 1016–1020.
- 58 Katan M, Fluri F, Schuetz P et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide and outcome in patients with acute ischemic stroke *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56(13): 1045–1053.
- 59 Yukiiri K, Hosomi N, Naya T et al. Plasma brain natriuretic peptide as a surrogate marker for cardioembolic stroke. *BMC Neurol.* 2008; 8: 45. doi: 10.1186/1471-2377-8-45.
- 60 Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly.* 2010; 140: w13101.
- 61 Rabadan-Diehl C, Aguilera, G. Glucocorticoids increase vasopressin V1b receptor coupling to phospholipase C. *Endocrinology.* 1998; 139: 3220–3226.
- 62 Neidert S, Katan M, Schuetz P, Fluri F et al. Anterior pituitary-axis hormones and outcome in acute ischemic stroke. *J Intern Med.* 2011 Apr; 269(4): 420-32. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02327.x.
- 63 Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem.* 1972; 28: 334-339.
- 64 Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S et al. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 43–49.
- 65 Acher R, Chauvet J, Rouille Y. Dynamic processing of neuropeptides: sequential conformation shaping of neurohypophysial preprohormones during intraneuronal secretory transport. *J Mol Neurosci.* 2002 Jun;18(3):223-8.

-
- 66 Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A et al. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock*. 2007; 28(2): 219-26.
- 67 Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Müller C, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37(2): 145-52.
- 68 Stoiser B, Mörtl D, Hülsmann M, Berger R, Struck J, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36(11): 771-8.
- 69 Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation*. 2007;116 (5):e99–109.
- 70 Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37(3): 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- 71 Martin de Aguilera E, Vila JM, Irurzun A, Martinez MC et al. Endothelium-independent contractions of human cerebral arteries in response to vasopressin. *Stroke*. 2009; 21, 1689–1693.
- 72 Fenske W, Wanner C, Allolio B, Drechsler C, Blouin K, et al. Copeptin levels associate with cardiovascular events in patients with ESRD and type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Neph*, 2011; 22: 782–790.
- 73 Lam TI, Wise PM, O'Donnell ME. Cerebral microvascular endothelial cell Na/H exchange: Evidence for the presence of NHE1 and NHE2 isoforms and regulation by arginine vasopressin. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009; 297: 278–289.
- 74 Miao Y, Liao JK. Potential serum biomarkers in the pathophysiological processes of stroke. *Expert Rev Neurother* 2014;14(2):173-85
- 75 Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2009; 66(6): 799-808.
- 76 Urwyler SA, Schuetz P, Fluri F, Morgenthaler NG, Zweifel C et al Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with acute stroke. *Stroke*. 2010; 41(7): 1564-7.

-
- 77 Zhang J-L, Yin C-H, Zhang Y, Zhao L-B et al. Plasma copeptin and long-term outcomes in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 372–380
- 78 Purroy F, Suarez-Luis I, Cambray S, Farr_e J, Benabdelhak I et al. The determination of copeptin levels helps management decisions among transient ischaemic attack patients. *Acta Neurol Scand*. 2016; 134(2): 140-7.
- 79 Greisenegger S, Segal HC, Burgess AI, Poole DL, Mehta Z, Rothwell PM. Copeptin and Long-Term Risk of Recurrent Vascular Events After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: Population-Based Study. *Stroke*. 2015; 46(11): 3117-23.
- 80 Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001; 409: 307-12.
- 81 Jung HS, Park KH, Cho YL, et al. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2006; 69: 76-85.
- 82 Park HK, Ahima RS. Resistin in rodents and humans. *Diabetes Metab J*. 2013; 378: 404–414.
- 83 Novick D, Barak S, Ilan N, Vlodaysky I. Heparanase interacts with resistin and augments its activity. *PloS One*. 2014; 9: e85944.
- 84 Tarkowski A, Bjersing J, Shestakov A, Bokarewa MI. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. *J Cell Mol Med*. 2010; 14 (6B): 1419-1431.
- 85 Efstathiou SP, Tsiakou AG, Tsioulos DI, et al. Prognostic significance of plasma resistin levels in patients with atherothrombotic ischemic stroke. *Clin Chim Acta* 2007; 378: 78–85.
- 86 Jamaludin MS, Yan S, Lu J, Liang Z, Yao Q, et al. Resistin increases monolayer permeability of human coronary artery endothelial cells. *PLoS One*. 2013; 8: e84576.
- 87 B. Aruna, S. Ghosh, A.K. Singh, S.C. Mande, V. Srinivas, et al. Human recombinant resistin protein displays a tendency to aggregate by forming intermolecular disulfide linkages, *Biochemistry*. 2003; 42: 10554–10559.
- 88 Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*. 2002; 13: 18-23.
- 89 Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type s diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 285:561-564.
- 90 Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, et al. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med*. 2004; 1:e45.

-
- 91 Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2450-2457.
- 92 Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 2005; 111: 932-9.
- 93 Burnett MS, Lee CW, Kinnaird TD, Stabile E, Durrani S, et al. The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis*. 2005; 182: 241-248.
- 94 Lee S, Lee HC, Kwon YW, Lee SE, Cho Y et al. Adenylyl cyclase-associated protein 1 is a receptor for human resistin and mediates inflammatory actions of human monocytes. *Cell Metabolism*, 2014; 19(3): 484-497.
- 95 Weikart C, Westphal S, Berger K, Dierkes J, Möhlig M, et al. Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2647-2653.
- 96 Osawa H, Doi Y, Makino H, Ninomiya T, Yonemoto K, et al. Diabetes and hypertension markedly increased the risk of ischemic stroke associated with high serum resistin concentration in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009; 8: 60. doi: 10.1186/1475-2840-8-60.
- 97 Rajpathak SN, Kaplan RC, Wassertheil-Smoller S, Cushman M, Rohan TE, et al. Resistin, but not adiponectin and leptin, is associated with the risk of ischemic stroke among postmenopausal women. *Stroke*. 2011; 42: 1813-1820.
- 98 Rajpathak SN, Kaplan RC, Wassertheil-Smoller S, Cushman M et al. Resistin, but not adiponectin and leptin, is associated with the risk of ischemic stroke among postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Stroke*. 2011; 42: 1813-1820.
- 99 Prugger C, Luc G, Haas B, Morange PE, Ferrieres J et al. Multiple biomarkers for the prediction of ischemic stroke: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33: 659-666.
- 100 Kochanowski J, Grudniak M, Baranowska-Bik A, Wolinska-Witort E et al. Resistin levels in women with ischemic stroke. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012; 33: 603-607.
- 101 So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*. 2010; 120(6): 1791-9. doi: 10.1172/JCI42344
- 102 Gaffo AL, Edwards NL, Saag KG. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):240. doi: 10.1186/ar2761.

-
- 103 Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radic Biol Med.* 2005; 39: 841-52.
- 104 Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman Y, Mattson MP. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J Neurosci Res.* 1998; 53:613-625.
- 105 Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res.* 2003; 44(3): 512–521. doi: 10.1194/jlr.M200407-JLR200.
- 106 Srikrishna R, Suresh DR. Biochemical Study of Antioxidant Profile in Acute Ischemic Stroke. *BJMP.* 2009; 2(1): 35-37.
- 107 Matz K, Keresztes K, Tatschl C, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M, Tuomilehto J. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. *Diabetes Care.* 2006; 29:792–797.
- 108 The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215–22.
- 109 Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426–32.
- 110 Kamada H, Yu F, Nito C, Chan PH. Influence of hyperglycemia on oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 activation after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats: relation to blood-brain barrier dysfunction. *Stroke.* 2007; 38(3): 1044-9.
- 111 Justicia C, Salas-Perdomo A, Pérez-de-Puig I, Deddens LH, van Tilborg GAF et al. Uric Acid Is Protective After Cerebral Ischemia/Reperfusion in Hyperglycemic Mice. *Transl Stroke Res.* 2017; 8(3): 294-305. doi: 10.1007/s12975-016-0515-1.
- 112 Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ.* 1997; 314(7090): 303-6.
- 113 Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 261–71.
- 114 Fuentes B, Castillo J, San José B, Leira R, Serena J et al. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke.* 2009; 40(2): 562-8.

-
- 115 Uyttenboogaart M, Koch MW, Stewart RE, Vroomen PC, Luijckx GJ, De Keyser J. Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke. *Brain*. 2007; 130: 1626–30.
- 116 Ribo M, Molina CA, Delgado P, et al. Hyperglycemia during ischemia rapidly accelerates brain damage in stroke patients treated with tPA. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27: 1616–1622.
- 117 Parsons M, Barber P, Desmond P et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol*. 2002; 52(1): 20–28.
- 118 Tziomalos K, Dimitriou P, Bouziana SD, Spanou M, Kostaki S et al. Stress hyperglycemia and acute ischemic stroke in-hospital outcome. *Metabolism*. 2017 Feb; 67: 99-105. doi: 10.1016/j.metabol.2016.11.011.
- 119 Jing J, Pan Y, Zhao X, Zheng H, Jia Q et al. Insulin Resistance and Prognosis of Nondiabetic Patients With Ischemic Stroke: The ACROSS-China Study (Abnormal Glucose Regulation in Patients With Acute Stroke Across China). *Stroke*. 2017; 48(4): 887-893. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015613.
- 120 Quinn TJ, Dawson J, Walters MR. Sugar and stroke: cerebrovascular disease and blood glucose control. *Cardiovasc Ther*. 2011; 29(6): e31-42.
- 121 Hollanders FD, Shafar J, Butron P. Serum lipid changes following the completed stroke syndrome. *Postgrad Med J*. 1975; 51: 386-389.
- 122 Aull S, Lalouschek W, Schnider P, Sinzinger H, Uhl F et al. Dynamic changes of plasma lipids and lipoproteins in patients after transient ischemic attack or minor stroke. *Am J Med*. 1996; 101: 291-298.
- 123 Woo J, Lam CWK, Kay R, Wong HY, Teoh R et al. Acute and long-term changes in serum lipids after acute stroke. *Stroke*. 1990; 21: 1407-1411.
- 124 Delgado Martinez P, Montaner Villalonga J, Chacón P, Ribó M et al. Lipid profile in the hyperacute phase of ischemic stroke allows to decide cholesterol-lowering therapy. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124 (8): 295-7.
- 125 Yan B, Parsons M, McKay S, Campbell D, Infeld B et al. When to measure lipid profile after stroke? A prospective serial study. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 19: 234-238.
- 126 Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL et al. Atherosclerosis risk in communities study. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2003; 34 (3): 623-631.

-
- 118 Zhao W, An Z, Hong Y, Zhou G, Guo J et al. Low total cholesterol level is the independent predictor of poor outcomes in patients with acute ischemic stroke: a hospital-based prospective study. *BMC Neurology*. 2016; 16: 36.
- 128 Zuliani G, Cherubini A, Atti AR, Blè A, Vavalle C, Di Todaro F. Low cholesterol levels are associated with short-term mortality in older patients with ischemic stroke. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004; 59(3): 293-7.
- 129 Olsen TS, Bojesen Christiansen RH, 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: 2646-2651.
- 130 Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. The influence of age on stroke outcome: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994; 25: 808-813.
- 131 Pan SL, Lien IN, Chen THH. Is higher serum total cholesterol level associated with better long-term functional outcomes after noncardioembolic ischemic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010. 91; 915-918.
- 132 Lai YT, Hsieh CL, Lee HP, Pan SL. Are higher total serum cholesterol levels associated with better long-term motor function after ischemic stroke? *Nutr Neurosci*. 2012; 15(6): 239-43. doi: 10.1179/1476830512Y.0000000016.
- 133 Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2014; 129: S1–S45.
- 134 Tziomalos K, Giampatzis V, Bouziana SD, Spanou M, Kostaki S et al. Prognostic significance of major lipids in patients with acute ischemic stroke. *Metab Brain Dis*. 2017; 32(2): 395-400. doi: 10.1007/s11011-016-9924-9.
- 135 Amarenco P, Goldstein LB, Callahan A 3rd, Sillesen H, Hennerici MG et al. Baseline blood pressure, low- and high-density lipoproteins, and triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Atherosclerosis*. 2009; 204(2): 515-20.
- 136 Patel A, Woodward M, Campbell DJ, Sullivan DR, Colman S et al. Plasma lipids predict myocardial infarction, but not stroke, in patients with established cerebrovascular disease. *Eur Heart J*. 2005; 26(18): 1910-5.
- 137 Xu T, Zhang JT, Yang M, Zhang H, Liu WQ, Kong Y, Xu T, Zhang YH: Dyslipidemia and outcome in patients with acute ischemic stroke. *Biomed Environ Sci* 2014; 27: 106–110.

-
- 138 Li W, Liu M, Wu B, Liu H, Wang LC, Tan S: Serum lipid levels and 3-month prognosis in Chinese patients with acute stroke. *Adv Ther* 2008; 25: 329–341.
- 139 Yeramaneni S, Kleindorfer DO, Sucharew H, Alwell K, Moomaw CJ et al. Hyperlipidemia is associated with lower risk of poststroke mortality independent of statin use: A population-based study. *Int J Stroke*. 2017; 12(2): 152-160. doi: 10.1177/1747493016670175.
- 140 Xing Y, An Z, Yu N, Zhao W, Ning X, Wang J. Low Density Lipoprotein Cholesterol and the Outcome of Acute Ischemic Stroke: Results of a Large Hospital-Based Study. *Eur Neurol*. 2016; 76(5-6): 195-201.
- 141 Zeljkovic A, Vekic J, Spasojevic-Kalimanovska V, Jelic-Ivanovic Z, Bogavac-Stanojevic N et al. LDL and HDL subclasses in acute ischemic stroke: prediction of risk and short-term mortality. *Atherosclerosis*. 2010; 210(2): 548-54. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.040.
- 142 Svenson KLG, Lithell H, Hallgren R, Vesbby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. II. Effects of anti-inflammatory and disease-modifying drug treatment. *Arch Intern Med*. 1987; 147: 1917-1920.
- 143 de Beer FC, Soutar AK, Baltz ML, et al. Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein. *J Exp Med*. 1982; 156: 230-242.
- 144 Sonoda M, Sakamoto K, Miyauchi T, et al. Changes in serum lipoprotein(a) and C4B-binding protein levels after acute myocardial Infarction. *Jpn Circ J*. 1992; 56: 1214-1220.
- 145 Rosenson RS. Myocardial Injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 933-940.
- 146 Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA*. 2001; 285(21): 2729-35.
- 147 Yaghi S, Elkind MS. Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice. *Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice*. *Stroke*. 2015; 46(11): 3322-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011164.
- 148 Laloux P, Galanti L, Jamart J. Lipids in ischemic stroke subtypes. *Acta Neurol Belg*. 2004; 104(1): 13-9.
- 149 Adams RJ, Carroll RM, Nichols FT, McNair N, Feldman DS et al. Plasma lipoproteins in cortical versus lacunar infarction. *Stroke*. 1989; 20(4): 448-52.

-
- 150 Russman AN, Schultz LR, Zaman IF, Rehman MF et al. A significant temporal and quantitative relationship exists between high-density lipoprotein levels and acute ischemic stroke presentation. *J Neurol Sci.* 2009; 279(1-2): 53-6.
- 151 Ryu WS, Schellingerhout D, Jeong SW, Nahrendorf M, Kim DE. Association between Serum Lipid Profiles and Early Neurological Deterioration in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; 25(8): 2024-30.
- 152 Putaala J, Strbian D, Mustanoja S, Haapaniemi E et al. Functional outcome in young adult ischemic stroke: impact of lipoproteins. *Acta Neurol Scand.* 2013; 127: 61–69.
- 153 Schilling S, Tzourio C, Dufouil C, Zhu Y et al. Plasma lipids and cerebral small vessel disease. *Neurology.* 2014; 83: 1844-1852.
- 154 Simundic AM, Nikolac N, Topic E, Basic-Kes V, Demarin V. Are serum lipids measured on stroke admission prognostic? *Clin Chem Lab Med.* 2008; 46(8): 1163-7.
- 155 Dziedzic T, Slowik A, Gryz EA, Szczudlik: A lower serum triglyceride level is associated with increased stroke severity. *Stroke* 2004; 35: 151–152.
- 156 Pikija S, Milevcic D, Trkulja V, Kidemet-Piskac S et al. Higher serum triglyceride level in patients with acute ischemic stroke is associated with lower infarct volume on CT brain scans. *Eur Neurol.* 2006; 55(2): 89-92.
- 157 Pikija S, Trkulja V, Juvan L, Ivanec M, Dukši D. Higher on-admission serum triglycerides predict less severe disability and lower all-cause mortality after acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22(7): e15-24.
- 158 Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA.* 2008; 298: 309-3016.
- 159 Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA.* 2008; 300: 2142-2152.
- 160 Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J.* 2016 Jul 1; 37(25): 1944-58.
- 161 Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Position statement executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34 (6): 1419-23.

-
- 162 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42 (6): 1206-52.
- 163 Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan, WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20 (7): 864–870.
- 164 Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337 (8756): 1521-6.
- 165 Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J. NINDS rtPA Stroke Study Group. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke* 2001; 32 (6): 1310–7.
- 166 Hage Ver. The NIH stroke scale: a window into neurological status. *Nurs Spectr (Greater Chicago)*. 2011; 24(15): 44–49.
- 167 Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 1996; 27(8): 1304-5.
- 168 Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Med Journal* 1965;14:56-61.
- 169 Simundic AM, Cornes M, Grankvist K, Lippi G, Nybo M. Standardization of collection requirements for fasting samples: for the Working Group on Preanalytical Phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chim Acta* 2014; 432: 33-7.
- 170 Dawson B, Trapp RG. *Basic and Clinical Biostatistics*. 4th Ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004.
- 171 Bienek R, Marek B, Kajdaniuk D, Borgiel-Marek H, Piecha T, et al. Adiponectin, leptin, resistin and insulin blood concentrations in patients with ischaemic cerebral stroke. *Endokrynol Pol*. 2012; 63(5): 338-45.
- 172 De Luis DA, Sagrado MG, Conde R, Aller R, Izaola O, et al. Lack of association of serum resistin levels with metabolic syndrome criteria in obese female patients. *Clin Biochem*. 2011; 44: 1280-1283.
- 173 Jurin I, Paić F, Bulimbašić S, Rudež I, Đerek L et al. Association between Circulatory and Plaque Resistin Levels with Carotid Plaque Instability and Ischemic Stroke Events. *Heart Surg Forum*. 2018; 21(6): E448-E463. doi: 10.1532/hsf.2071.

-
- 174 Efstathiou SP, Tsiakou AG, Tsioulos DI, Panagiotou TN, Pefanis AV, et al. Prognostic significance of plasma resistin levels in patients with atherothrombotic ischemic stroke. *Clin Chim Acta*. 2007; 378: 78-85.
- 175 Bouziana SD, Tziomalos K, Goulas A, Vyzantiadis TA, Panderi A, et al. Major Adipokines and the -420C>G Resistin Gene Polymorphism as Predictors of Acute Ischemic Stroke Severity and In-Hospital Outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018; 27(4): 963-970.
- 176 Yan A, Cai G, Fu N, Feng Y, Sun J et. al. Relevance Study on Cerebral Infarction and Resistin Gene Polymorphism in Chinese Han Population. *Aging Dis*. 2016; 7(5): 593-603.
- 177 Szczepańska-Szerej A, Kurzepa J, Grabarska A, Bielewicz J, Wlizio-Dyś E, et al. Correlation between CH₂DS₂-VASc Score and Serum Leptin Levels in Cardioembolic Stroke Patients: The Impact of Metabolic Syndrome. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:7503763. doi: 10.1155/2017/7503763.
- 178 Barreca T, Gandolfo C, Corsini G, Del Sette M, Cataldi A, et al. Evaluation of the secretory pattern of plasma arginine vasopressin in strokepatients. *Cerebrovasc Dis*. 2001; 11(2): 113-8.
- 179 Maravic-Stojkovic V, Lausevic-Vuk LJ, Obradovic M, Jovanovic P, Tanaskovic S, et al. Copeptin level after carotid endarterectomy and perioperative stroke. *Angiology*. 2014; 65(2): 122-9.
- 180 Dong X, Tao DB, Wang YX, Cao H, Xu YS, et al. Plasma copeptin levels in Chinese patients with acute ischemic stroke: a preliminary study. *Neurol Sci*. 2013; 34(9): 1591-5.
- 181 von Recum J, Searle J, Slagman A, Vollert JO, Enders M, et al. Copeptin: limited usefulness in early stroke differentiation? *Stroke Res Treat*. 2015; 2015: 768401.
- 182 Wendt M, Ebinger M, Kunz A, Rozanski M, Waldschmidt C, et al. Copeptin levels in patients with acute ischemic stroke and stroke mimics. *Stroke*. 2015; 46(9): 2426–2431.
- 183 Perovic E, Mrdjen A, Harapin M, Tesija Kuna A, Simundic AM. Diagnostic and prognostic role of resistin and copeptin in acute ischemic stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2017; 24(8): 614-618.
- 184 Xu Q, Tian Y, Peng H, Li H. Copeptin as a biomarker for prediction of prognosis of acute ischemic stroke and transient ischemic attack: a meta-analysis. *Hypertens Res*. 2017; 40(5): 465-471.
- 185 Bustamante A, Garcia-Berrocoso T, Llombart V, Simats A, Giralt D, Montaner J. Neuroendocrine hormones as prognostic biomarkers in the setting of acute stroke: overcoming major hurdles. *Expert Rev Neurother*. 2014; 14: 1391-1403.

-
- 186 Seelig E, Bilz S, Keller U, Meienberg F, Christ-Crain M. Concentrations of the stress hormone copeptin increase upon hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes dependent of hypoglycaemia awareness. *PLoS One*. 2013; 8(8): e72876.
- 187 Ebert T, Platz M, Kralisch S, Lossner U, Jessnitzer B, et al. Serum Levels of Copeptin are decreased in Gestational Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016; 124(4): 257-60.
- 188 Fujiwara Y, Hiroyama M, Sanbe A, Aoyagi T, Birumachi J, et al. Insulin hypersensitivity in mice lacking the V1b vasopressin receptor. *J Physiol*. 2007; 584: 235–244.
- 189 Smaradottir MI, Ritsinger V, Gyberg V, Norhammar A, Näsman P, et al. Copeptin in patients with acute myocardial infarction and newly detected glucose abnormalities - A marker of increased stress susceptibility? A report from the Glucose in Acute Myocardial Infarction cohort. *Diab Vasc Dis Res*. 2017; 14(2): 69-76.
- 190 Smith L, Chakraborty D, Bhattacharya P, Sarmah D, Koch S, et al. Exposure to hypoglycemia and risk of stroke. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Jun 19. doi: 10.1111/nyas.13872.
- 191 Perovic E, Mrdjen A, Harapin M, Simundic AM. Short Term Changes of Serum Lipids in Acute Ischemic Stroke. *Clin Lab*. 2016; 62(11): 2107-2113. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160307.
- 192 Mendez I, Hachinski V, Wolfe B. Serum lipids after stroke. *Neurology*. 1987; 37: 507-511.
- 193 Mainard F, Krempf M, Mussini JM, et al. Bilna lipidique au cours de l'infarctus cerebral dans la phase precoce et au 4e mois. Consequences pratiques. *Presse Med*. 1988; 17: 1204-1205.
- 194 Butterworth RJ, Bath PMW, Marshall WJ. Measurement of lipid profiles post-stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1995; 5: 230.
- 195 Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses in inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340(6): 448-54.
- 196 Kargman DE, Tuck C, Berglund L, Lin IF, Mukherjee RS, et al. Lipid and lipoprotein levels remain stable in acute ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Atherosclerosis*. 1998; 139(2): 391-9.
- 197 Black PH. The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Med Hypotheses*. 2006; 67(4): 879-91.

-
- 198 Haque MA, Khalil MI, Barman N, Islam MT, Mannan M et al. Gender Variation in the Risk Factors with Ischemic Stroke: Bangladesh Perspective. *Mymensingh Med J.* 2015; 24(4): 710-6.
- 199 Markaki I, Nillson U, Kostulas K, Sjöstrand C. High cholesterol levels are associated with improved long-term survival after acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23(1): e47-e53.
- 200 Beltowski J. Reverse epidemiology in ischemic stroke: high cholesterol as a predictor of improved survival in stroke patients. *Clin Lipidol.* 2014; 9(2): 135-139.
- 201 Cziraky MJ, Watson KE, Talbert RL. Targeting low HDL-cholesterol to decrease residual cardiovascular risk in the managed care setting. *J Manag Care Pharm.* 2008; 14(8 Suppl): S3-28.
- 202 Shehadah A, Chen J, Cui Y, Zhang L, Roberts C et al. Combination treatment with low-dose Niaspan and tissue plasminogen activator provides neuroprotection after embolic stroke in rats. *J Neurol Sci.* 2011; 309(1-2): 96-101.
- 203 Nardi K, Engelter S, Strbian D, Sarikaya H, Arnold M, et al. Lipid profiles and outcome in patients treated by intravenous thrombolysis for cerebral ischemia. *Neurology.* 2012; 79(11): 1101-8.
- 204 Kang K, Lee JJ, Park JM, Kwon O, Han SW, Kim BK. High nonfasting triglyceride concentrations predict good outcome following acute ischaemic stroke. *Neurol Res.* 2017; 39(9): 779-786. doi: 10.1080/01616412.2017.1349567.
- 205 Li X, Li X, Fang F, Fu X, Lin H, Gao Q. Is Metabolic Syndrome Associated with the Risk of Recurrent Stroke: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26(12): 2700-2705. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.014.
- 206 van der Worp HB, Claus SP, Bär PR, Ramos LM, Algra A, et al. Reproducibility of measurements of cerebral infarct volume on CT scans. *Stroke.* 2001; 32(2): 424-30.
- 207 Jimenez-Conde J, Biffi A, Rahman R, Kanakis A, Butler C, et al. Hyperlipidemia and reduced white matter hyperintensity volume in patients with ischemic stroke. *Stroke.* 2010; 41(3): 437-42.
- 208 Liu Y, Laakso MP, Karonen JO, Vanninen RL, Nuutinen J, et al. Apolipoprotein E polymorphism and acute ischemic stroke: a diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002; 22(11): 1336-42.
- 209 Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood

-
- pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 2002; 137(3): 149-55.
- 210 Saver JL, Johnston KC, Homer D, Wityk R, Koroshetz W, et al. Infarct volume as a surrogate or Auxiliary Outcome Measure in Ischemic Stroke Clinical Trials. *Stroke.* 1999; 30: 293-298.
- 211 Furlanis G, Ajčević M, Stragapede L, Lugnan C, Ridolfi M, et al. Ischemic Volume and Neurological Deficit: Correlation of Computed Tomography Perfusion with the National Institutes of Health Stroke Scale Score in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018; 30. pii: S1052-3057(18)30179-4. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.003. [Epub ahead of print]
- 212 Timpone VM, Lev MH, Kamalian S, Morais LT, Franceschi AM, et al. Percentage insula ribbon infarction of >50 % identifies patients likely to have poor clinical outcome despite small DWI infarct volume. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 Jan;36(1):40-5.
- 213 Tateishi Y, Hamabe J, Kanamoto T, Nakaoka K, Morofuji Y et al. Subacute lesion volume as a potential prognostic biomarker for acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis. *J Neurol Sci.* 2016; 369: 77-81. doi: 10.1016/j.jns.2016.08.006.
- 214 Nam KW, Kim CK, Kim TJ, An SJ, Oh K et al. Predictors of 30-day mortality and the risk of recurrent systemic thromboembolism in cancer patients suffering acute ischemic stroke. *PLoS One.* 2017; 12(3): e0172793. doi: 10.1371/journal.pone.0172793.
- 215 Weir CJ, Muir SW, Walters MR, Lees KR. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke.* 2003; 34(8): 1951-6.
- 216 Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, et al. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. *Cerebrovasc Dis.* 2013; 35:168–74.
- 217 Hong JM, Bang OY, Chung CS, Joo IS, Gwag BJ, Ovbiagele B. Influence of recanalization on uric acid patterns in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2010; 29(5): 431-9. doi: 10.1159/000289346.
- 218 Logallo N, Naess H, Idicula TT, et al. Serum uric acid: neuroprotection in thrombolysis. The Bergen NORSTROKE study. *BMC Neurol.* 2011; 11: 114.
- 219 Chamorro A, Obach V, Cervera A, et al. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2002; 33: 1048–52.
- 220 Brouns R, Wauters A, Van De Vijver G, De Surgeloose D, Sheorajpanday R, De Deyn PP. Decrease in uric acid in acute ischemic stroke correlates with stroke severity, evolution and outcome. *Clin Chem Lab Med.* 2010; 48(3): 383-90. doi: 10.1515/CCLM.2010.065.

-
- 221 Kawase S, Kowa H, Suto Y, Fukuda H, Kusumi M, et al. Association between Serum Uric Acid Level and Activity of Daily Living in Japanese Patients with Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26(9): 1960-1965.
- 222 Miedema I, Uyttenboogaart M, Koch M, Kremer B, de Keyser J, et al. Lack of association between serum uric acid levels and outcome in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2012; 319(1-2): 51-5.
- 223 Seet RCS, Kasiman K, Gruber J, Tang SY, Wong MC, et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2010; 209(1): 215-219.
- 224 Zhang X, Huang ZC, Lu TS, You SJ, Cao YJ, et al. Prognostic significance of uric acid levels in ischemic stroke patients. *Neurotox Res.* 2016; 29(1): 10-20.
- 225 Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab.* 2004; 1(10): 1–15.
- 226 Eleftheriadis T, Pissas G, Karioti A, et al. Uric acid induce caspase-1 activation, IL-1 β secretion and P2 \times 7 receptor dependent proliferation in primary human lymphocytes. *Hippokratia.* 2014;17(2):141–145.
- 227 Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid–induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3553–3562.
- 228 Prasad M, Matteson EL, Herrmann J, Gulati R, Rihal CS et al. Uric Acid Is Associated With Inflammation, Coronary Microvascular Dysfunction, and Adverse Outcomes in Postmenopausal Women. *Hypertension.* 2017; 69(2): 236-242. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08436.
- 229 Zhu A, Zou T, Xiong G, Zhang J. Association of uric acid with traditional inflammatory factors in stroke. *Int J Neurosci.* 2016;126(4):335-41. doi: 10.3109/00207454.2015.1015723.
- 230 Matsuo R, Ago T, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J et al. Plasma C-Reactive Protein and Clinical Outcomes after Acute Ischemic Stroke: A Prospective Observational Study. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0156790. doi: 10.1371/journal.pone.0156790
- 231 Cai Z, He W, Zhuang FJ, Chen Y. The role of high high-sensitivity C-reactive protein levels at admission on poor prognosis after acute ischemic stroke. *Int J Neurosci.* 2019; 129(5): 423-429. doi: 10.1080/00207454.2018.1538139.

-
- 232 Rallidis LS, Vikelis M, Panagiotakos DB, Rizos I, Zolindaki MG et al. Inflammatory markers and in-hospital mortality in acute ischaemic stroke. *Atherosclerosis*. 2006; 189(1): 193-7.
- 233 Itrat A, Griffith SD, Alam S, Thompson N, Katzan IL. The role of very high high-sensitivity C-reactive protein levels on mortality after stroke. *J Neurol Sci*. 2017; 372: 1-5. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.019.
- 234 Xue J, Huang W, Chen X, Li Q, Cai Z et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017; 26(3): 650-657. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.010
- 235 Tokgoz S, Kayrak M, Akpınar Z, Seyithanoğlu A et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(7): 1169-74. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.011.
- 236 Kocaturk O, Besli F, Gungoren F, Kocaturk M, Tanriverdi Z. The relationship among neutrophil to lymphocyte ratio, stroke territory, and 3-month mortality in patients with acute ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2019; 40(1): 139-146. doi: 10.1007/s10072-018-3604-y.
- 237 Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL, Bang OY, Yun SW et al. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke. *Stroke*. 2008; 39(2): 355-60.
- 238 de Kruif MD, Lemaire LC, Giebelen IA, Struck J, Morgenthaler NG, et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med*. 2008; 34(3): 518–22.
- 239 Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006; 52(1): 112-9.
- 240 Bhandari SS, Loke I, Davies JE, Squire IB, Struck J, Ng LL. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci*. 2009; 116(3): 257–63.
- 241 Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, et al. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Crit Care*. 2010;14(3):R106. doi: 10.1186/cc9055.
- 242 Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SGK, Morgenthaler NG, Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 123–9. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1426>.

243 Cioncoloni D, Piu P, Tassi R, Acampa M, Guideri F, et al. Relationship between the modified Rankin Scale and the Barthel Index in the process of functional recovery after stroke. *NeuroRehabilitation*. 2012; 30(4): 315-22.

244 Sreekrishnan A, Leasure AC, Shi FD, Hwang DY, Schindler JL, et al. Functional Improvement among Intracerebral Hemorrhage (ICH) Survivors up to 12 Months Post-injury. *Neurocrit Care*. 2017; 27(3): 326-333.

8. POPIS KRATICA

AVP	arginin vazopresin
CAP1	protein-1 povezan s adenilil ciklazom, engl. adenylyl Cyclase-Associated Protein-1
CCL-5	ligand-5 kemomina, engl. chemokine ligand-5
CCS	klasifikacijski sustav po uzroku, engl. Causative Classification System
CNS	kanadska neurološka ljestvica, engl. Canadian Neurological Scale
CRP	C-reaktivni protein
CT	računalna tomografija, engl. Computerized Tomography
DALY	godina života prilagođena prema invalidnosti, engl. Disability Adjusted Life Year
DAMP	molekularni otisak povezan s oštećenjem, engl. Damage-associated Molecular Patterns
HDL	lipoprotein velike gustoće, engl. High Density Lipoprotein
ICAM-1	unutarstanična adhezijska molekula-1, engl. Intercellular Adhesion Molecule-1
LACI	lakunarni infarkt, engl. Lacunar Circulation Infarction
LDL	lipoprotein male gustoće, engl. Low Density Lipoprotein
MAPK	mitogenom-aktivirana proteinska kinaza
MBP	mijelinski bazični protein
MCP-1	monocitni kemotaksični protein-1, engl. Monocyte Chemoattractant Protein-1
MMP-9	matriks metaloproteinaza-9
MR-proANP	srednje regijski pro-atrijski natrijuretski peptid engl. Midregional-pro Atrial Natriuretic Peptide
NF-κB	jezgrin čimbenik- κB, engl. Nuclear Factor-κB

NIHSS	ljestvica za moždani udar od Nacionalnog Zavoda za Zdravlje, engl. National Institute of Health Stroke Scale
NMDA	N-metil-D-aspartat
NT-proBNP	N-terminalni pro-moždani natrijuretski peptid, engl. N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
OCSF	Projekt moždanog udara zajednice Oxfordshire, engl. Oxfordshire Community Stroke Project
OPS	prognostička ljestvica Orpington, engl. Orpington Prognostic Scale
PACI	djelomični infarkt prednje cirkulacije, engl. Partial Anterior Circulation Infarction
POCI	infarkt stražnje cirkulacije, engl. Posterior Circulation Infarction
RELM	molekule slične rezisitinu, engl. Resistin-Like Molecules
TACI	potpuni infarkt prednje cirkulacije, engl. Total Anterior Circulation Infarction
TIA	tranzitorna ishemijska ataka
TOAST	Ispitivanje ORG 10172 u liječenju akutnog moždanog udara, engl. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
TLR-4	Tollu sličan receptor-4, engl. Toll-like receptor-4
TNF- α	čimbenik- α nekroze tumora, engl. Tumor Necrosis Factor- α
VCAM-1	vaskularna stanična adhezijska molekula-1, engl. Vascular Cell Adhesion Molecule-1

9. PRILOZI

Ovdje su priloženi sljedeći objavljeni znanstveni radovi:

Prilog 1.

Short Term Changes of Serum Lipids in Acute Ischemic Stroke.

Perovic E, Mrdjen A, Harapin M, Simundic AM. Clin Lab. 2016 Nov 1;62(11):2107-2113.

doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160307.

Prilog 2. Diagnostic and prognostic role of resistin and copeptin in acute ischemic **stroke**.

Perovic E, Mrdjen A, Harapin M, Tesija Kuna A, Simundic AM. Top Stroke Rehabil. 2017

Dec;24(8):614-618. doi: 10.1080/10749357.2017.1367454. Epub 2017 Aug 28.

ORIGINAL ARTICLE

Short Term Changes of Serum Lipids in Acute Ischemic Stroke

Edi Perovic¹, Anamarija Mrdjen², Mladen Harapin³, Ana-Maria Simundic⁴

¹Department of Laboratory Diagnostics, General Hospital Zadar, Boze Pericica 5, 23000 Zadar, Croatia

²Department of Neurology, General Hospital Zadar, Boze Pericica 5, 23000 Zadar, Croatia

³Department of Radiology, General Hospital Zadar, Boze Pericica 5, 23000 Zadar, Croatia

⁴Department of Medical Laboratory Diagnostics, Clinical Hospital „Sveti Duh“, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Croatia

SUMMARY

Background: Temporal pattern of lipids changes in stroke patients and its prognostic significance has not yet been fully understood. Our aim was to assess the early temporal changes of lipids in acute ischemic stroke patients and its prognostic significance in predicting stroke outcome.

Methods: Total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides were measured at admission, 24 hours, 48 hours, 72 hours, and at discharge. Stroke outcome was assessed by infarct volume, neurological deficit at discharge and 90 days stroke mortality. We have included only patients for whom blood and all clinical data were available at all time points during the follow-up period.

Results: In our stroke cohort (n = 52) there was a mean decrease of HDL-cholesterol from admission to discharge (0.32 mmol/L, 23%), accompanied with an increase in triglyceride concentration of 0.3 mmol/L (8%). LDL-cholesterol and total cholesterol had an initial rise at 24 hours, followed by the subsequent fall at 48 hours, 72 hours, and at discharge. Decreased HDL-cholesterol at 48 hours after stroke onset and at discharge is associated with poor patient functional outcome. Patients with large infarct volume had significantly higher concentrations of total cholesterol and LDL-cholesterol at 24 hours, 48 hours, and at discharge than patients with small and medium infarct volume.

Conclusions: Early after the onset of acute ischemic stroke there is a marked change in the concentration of serum lipids. Reliable assessment of lipid status cannot be done during the early period after the stroke onset. (Clin. Lab. 2016;62:2107-2113. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160307)

Correspondence:

Edi Perovic
Department of Laboratory Diagnostics
General Hospital Zadar
Boze Pericica 5
23000 Zadar
Croatia
Phone: +385 915379535
Email: perovic.edi@gmail.com

KEY WORDS

acute ischemic stroke, cholesterol, outcome, lipids

INTRODUCTION

Due to the major improvements in stroke prevention and management, stroke mortality has significantly declined in some developed countries like the USA, where stroke was the fifth leading cause of death in 2014 [1,2,3]. Unfortunately, in some developing countries stroke is still the one of the top leading causes of death and a major cause of severe disability [4,5]. A search for stroke prognostic markers to predict the stroke functional outcome and degree of disability is still ongoing. Acute ischemic stroke is triggered by cerebral ischemia and the subsequent ischemic cascade which leads to nu-

merous inflammatory, immunological, and metabolic changes [6,7,8]. Besides inflammatory changes in stroke, it has been postulated that metabolic changes in stroke also include acute lipid disturbances in stroke patients [9]. Lipid disturbances have already been reported in other acute diseases and pathological states like in critically ill surgical patients or in patients with acute sepsis and myocardial infarction [10]. Ryder et al. have shown that concentrations of plasma total cholesterol and LDL- and HDL-cholesterol decrease significantly early after acute myocardial infarction and return to baseline values only after three months [11]. It has even been suggested that lipids should be measured within the first few hours after the onset of acute myocardial infarction, when a decrease has not yet reached clinical significance [12]. Whereas acute changes of lipids have been fully investigated and are well known for acute myocardial patients, the temporal pattern of lipid changes in stroke patients and its prognostic significance has not yet been fully understood.

Therefore, the aim of our study was to assess the temporal changes of lipids in stroke patients at admission, after 24 hours, 48 hours, 72 hours, and at discharge and its prognostic significance in predicting stroke infarct volume, neurological deficit at discharge, and 90 days stroke mortality.

MATERIALS AND METHODS

Patients

This prospective study was carried out from July 2011 to July 2012. We recruited a total of 110 acute ischemic stroke patients admitted to the Department of the Neurology at General Hospital Zadar within 24 hours after stroke onset. Diagnosis of stroke was confirmed by an experienced neurologist based on the patient history, clinical examination, and computed tomography (CT) scan results [13]. Exclusion criteria were if a patient had an acute hemorrhagic stroke or transitory ischemic attack (TIA), malignant disease, and if the exact time of ictus was not known. We also excluded all patients with a history of acute myocardial infarction and those who had major surgery within the last 3 months. All patients or their closest relatives gave written informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committees of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, Croatia and by the General Hospital Zadar, Croatia. Our analysis included only patients for whom blood and all clinical data were available at all time points during the follow-up period.

Patient clinical and demographic data

For all patients, demographic data (age, gender) and information about vascular risk factors (diabetes mellitus, hypertension, and personal history of TIA or stroke) were collected. Patients were categorized as diabetic if their blood glucose > 7.0 mmol/L or if they were receiving glucose lowering therapy [14], whereas hyperten-

sion was defined as blood pressure > 140 mm Hg or if a patient was receiving blood pressure lowering therapy [15]. Neurological deficit was assessed according to the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) [16]. Classification of stroke type was defined according to two different criteria: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) [17] and Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) [18]. Neurological examinations and stroke classification was made by specialized neurologists at admission. The degree of disability was assessed using Barthel index (BI) scale by the physiotherapist at patient discharge. Computed tomography (CT) scan was done for all patients with Somatom Sensation 16, computed tomography scanner with 16-row detector layer, (Siemens, Erlangen, Germany). Lesion volume was derived from the summed area of hypoattenuation of each CT slice and slice thickness. Stroke infarct volume was measured as the volumetric estimation by experienced neuroradiologist.

Blood sampling

The venous blood for all patients was drawn in plastic serum tubes with clot activator (BD, Franklin Lakes, NJ, USA) in the morning, between hours of 7:00 - 9:00, in the fasting state [19]. Samples which were taken on patient admission to stroke center were in the non-fasting state. Sampling for all patients was done at admission, at 24 hours, 48 hours, 72 hours, and at discharge. For all patients the following parameters were measured at all time points: total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, and triglycerides. Blood samples were left to clot for 30 minutes at room temperature and then centrifuged at $1400 \times g$ for 10 minutes. Serum was removed from cells immediately after centrifugation, aliquoted for the biochemical tests, and analysed immediately. The biochemistry assays were performed on a Beckman Coulter AU 680 chemistry analyser (Beckman Coulter, Tokyo, Japan) using original Beckman Coulter reagents.

Statistical analysis

The D'Agostino-Pearson test was used to assess the normality of distribution of the quantitative variables. Since all parameters in our study were not normally distributed, we used non-parametric tests and summary measures (median and interquartile range) to analyse and present our data. Age was presented as median and range and frequencies were presented as ratios [20]. The non-parametric Friedman test for paired samples was used to test the differences between measured metabolic parameters at various time points. The Barthel index was used to define the stroke outcome. BI was dichotomized into $BI \geq 60$ for good outcome and $BI < 60$ for bad outcome on patient discharge, as recommended by Sulter et al. [21]. Univariate multiple logistic regression analysis was used to identify the independent predictors of stroke outcome. Spearman's rank correlation was used to analyse the association

between the studied parameters. Mann-Whitney rank sum test was performed to test the differences between parameters relative to stroke outcome. Kruskal-Wallis test for not-normally distributed parameters was used to assess the differences between laboratory parameters respective to the stroke infarct volume subgroups. The values $p < 0.05$ were considered statistically significant. Statistical analysis was performed using MedCalc 13.1.2.0. statistical software (MedCalc Software, Oden-see, Belgium).

RESULTS

Out of 110 acute ischemic stroke patients initially recruited into the study, 52 of them completed the follow-up period. 58 patients were excluded from the study due to the following reasons: blood not collected at all time points ($n = 13$); sudden death during the follow-up period, before study completion ($n = 25$); Barthel index at discharge not available ($n = 20$). Demographic, clinical, and laboratory data for stroke patients are presented in Table 1.

Temporal changes of laboratory parameters

A total of 52 patients were followed for a median of 11 days until hospital discharge. During the follow-up of our stroke cohort, there was a significant decrease of HDL-cholesterol concentrations accompanied by a significant increase of triglycerides. The mean decrease of HDL-cholesterol at discharge was 0.32 mmol/L (23%) with respect to the values measured at admission. We observed a mean increase in triglyceride concentration of 0.3 mmol/L (8%) from admission to discharge. LDL-cholesterol and total cholesterol had a similar pattern, both showing an initial rise at 24 hours, followed by the subsequent fall at 48 hours, 72 hours, and at discharge (Table 2, Figure 1).

Prognostic significance of the measured biomarkers in predicting stroke outcome

Lower HDL-cholesterol at discharge was significantly associated with higher level of patient disability (Barthel index < 60), while lower HDL-cholesterol measured at 48 hours was associated with higher 90-day mortality rate (Table 3). All other laboratory parameters measured at different time points during the study follow-up were not associated with the patient outcome (data not provided).

Correlation between clinical variables and laboratory parameters

The Barthel index was associated with HDL at discharge ($r = 0.44$; $p = 0.003$) and LDL at discharge was negatively associated with infarct volume ($r = -0.34$; $p = 0.023$). There were no other correlations between clinical variables and laboratory parameters in our study (data not presented).

The association of stroke volume with laboratory parameters

To assess the possible association of stroke volume with laboratory parameters, patients were divided into subgroups with respect to the stroke infarct volume. Stroke lesions were ranked according to the following criteria: small infarct volume - volume < 10 mL; medium stroke volume - volume 10 - 100 mL; large stroke volume - volume > 100 mL. Values of tested laboratory parameters were tested for significant difference between these three subgroups. The p-value shows a difference in tested parameters between patients with different volumes of the stroke infarct. Total cholesterol at 24 hours, 48 hours, and at discharge and LDL-cholesterol at 24 hours, 48 hours, and at discharge differed significantly between the patient subgroups according to the stroke infarct volume (Table 4).

DISCUSSION

With this study, we confirm that acute ischemic stroke is characterised by marked early changes in serum lipid concentration. Our results indicate a significant drop in the concentration of HDL-cholesterol accompanied by the increase of triglyceride concentration already during the first 24 hours after patient admission to the stroke unit. Total cholesterol and LDL-cholesterol in our cohort have shared a similar pattern of initial rise at 24 hours after admission with a subsequent drop until patient discharge. In the study done by Woo et al., cholesterol concentration in stroke patients measured within 48 hours after the onset of stroke was higher whereas triglyceride concentration was lower at 48 hours than values observed 3 months later [22]. This is fully in accordance with our observations. Unfortunately, Woo et al. did not measure cholesterol concentrations in the period between admission and 48 hours after the stroke onset and therefore it remains unclear whether there was an initial rise in total cholesterol in stroke patients in that study. However, an interesting observation from their study was the fact that healthy individuals used for comparison had much lower cholesterol levels than stroke patients at 48 hours. Of course, this could be explained by the difference in the prevalence of lipid disorders between stroke patients and healthy Chinese individuals, but it could as well be that these values point to the possible lower baseline cholesterol values in stroke patients at admission. This corresponds to our observations of initial rise and fall of cholesterol at 24 hours and 48 hours after stroke onset. Acute and chronic stress has been shown to correlate well with cholesterol concentration and we thus hypothesise that this initial cholesterol increase may be attributed to the hormone response to stress through the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [23,24,25]. Many subsequent studies have confirmed the drop of cholesterol as early as 48 hours after admission with a maximum reduction between days 4 - 12 and normalization

Table 1. Demographic data for study participants.

	Stroke patients (n = 52)
Age (median, min-max)	77 (70 - 85)
Male gender (N, ratio)	17 (0.33)
Infarct volume, mL (median, IQR)	26.4 (2.1 - 114.1)
Diabetes mellitus (n, ratio)	12 (0.23)
Hypertension (n, ratio)	45 (0.87)
Previous stroke or TIA (n, ratio)	12 (0.23)
Mortality within 90 days (n, ratio)	19 (0.37)
NIHSS (mean \pm SD)	13.3 \pm 6.5
TOAST categories (n, ratio)	
1. Large artery atherosclerosis	31 (0.59)
2. Cardioembolism	8 (0.15)
3. Small vessel occlusion (lacunar)	13 (0.25)
OCSP categories (n, ratio)	
1. TAC	5 (0.10)
2. PAC	24 (0.46)
3. LAC	14 (0.27)
4. POC	9 (0.17)
Barthel index (median, IQR)	25 (15 - 80)

Note: IQR - interquartile range, TIA - Transient ischemic attack, SD - standard deviation, TOAST - Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, OCSP - Oxfordshire Community Stroke Project, TAC - total anterior circulation stroke, PAC - partial anterior circulation stroke, LAC - lacunar stroke, POC - posterior circulation stroke.

Table 2. Laboratory parameters in stroke patients during the study follow-up period (n = 52).

	At admission	24 hours	48 hours	72 hours	Discharge	p
HDL cholesterol (mmol/L), IQR	1.32 (1.20 - 1.55)	1.29 (1.15 - 1.48)	1.25 (1.10 - 1.46)	1.22 (1.06 - 1.46)	1.06 (0.93 - 1.25)	< 0.001
Cholesterol (mmol/L), IQR	5.53 (4.67 - 6.34)	5.85 (4.55 - 6.61)	5.75 (4.84 - 6.60)	5.61 (4.76 - 6.23)	5.34 (4.52 - 6.14)	0.037
LDL cholesterol (mmol/L), IQR	3.51 (2.73 - 4.15)	3.78 (2.90 - 4.45)	3.69 (3.02 - 4.49)	3.68 (2.93 - 4.20)	3.42 (2.73 - 4.01)	0.024
Triglycerides (mmol/L), IQR	1.18 (0.88 - 1.45)	1.29 (1.01 - 1.69)	1.29 (1.07 - 1.81)	1.30 (1.12 - 1.68)	1.30 (1.11 - 1.66)	< 0.001

Table 3. The association of laboratory parameters measured at different time points with the patient outcome, during the study follow-up.

Parameter	Barthel index > 60 (good outcome) n = 19	Barthel index < 60 (poor outcome) n = 33	OR, 95% CI	p
HDL-cholesterol at discharge, mmol/L	1.21 (0.98 - 1.39)	1.06 (0.84 - 1.17)	0.049 (0.003 - 0.704)	0.038
Parameter	survivors (at 90 days) n = 25	deceased (at 90 days) n = 19	OR, 95% CI	p
HDL-cholesterol at 48 hours, mmol/L	1.35 (1.17 - 1.52)	1.19 (1.07 - 1.32)	0.070 (0.005 - 0.953)	0.049

Changes of Lipids in Acute Stroke

Table 4. Laboratory parameters which were statistically different across the subgroups respective to the stroke infarct volume (n = 52).

	Small infarct volume (n = 20) (median, IQR)	Medium infarct volume (n = 19) (median, IQR)	Large infarct volume (n = 13) (median, IQR)	p
Cholesterol (24 hours)	5.85 (4.44 - 6.41)	5.45 (4.32 - 6.19)	6.55 (5.85 - 7.13)	0.049
Cholesterol (48 hours)	5.53 (4.84 - 5.95)	5.42 (4.51 - 6.32)	6.55 (5.92 - 7.02)	0.020
Cholesterol at discharge	5.10 (4.53 - 6.10)	4.85 (4.31 - 5.62)	5.89 (5.61 - 7.10)	0.008
LDL (24 hours)	3.48 (2.82 - 4.16)	3.26 (2.55 - 4.10)	4.50 (3.75 - 4.83)	0.021
LDL (48 hours)	3.46 (3.00 - 4.11)	3.34 (2.68 - 4.13)	4.52 (3.62 - 4.91)	0.015
LDL at discharge	3.28 (2.50 - 3.64)	3.18 (2.66 - 3.74)	4.02 (3.90 - 5.02)	0.006

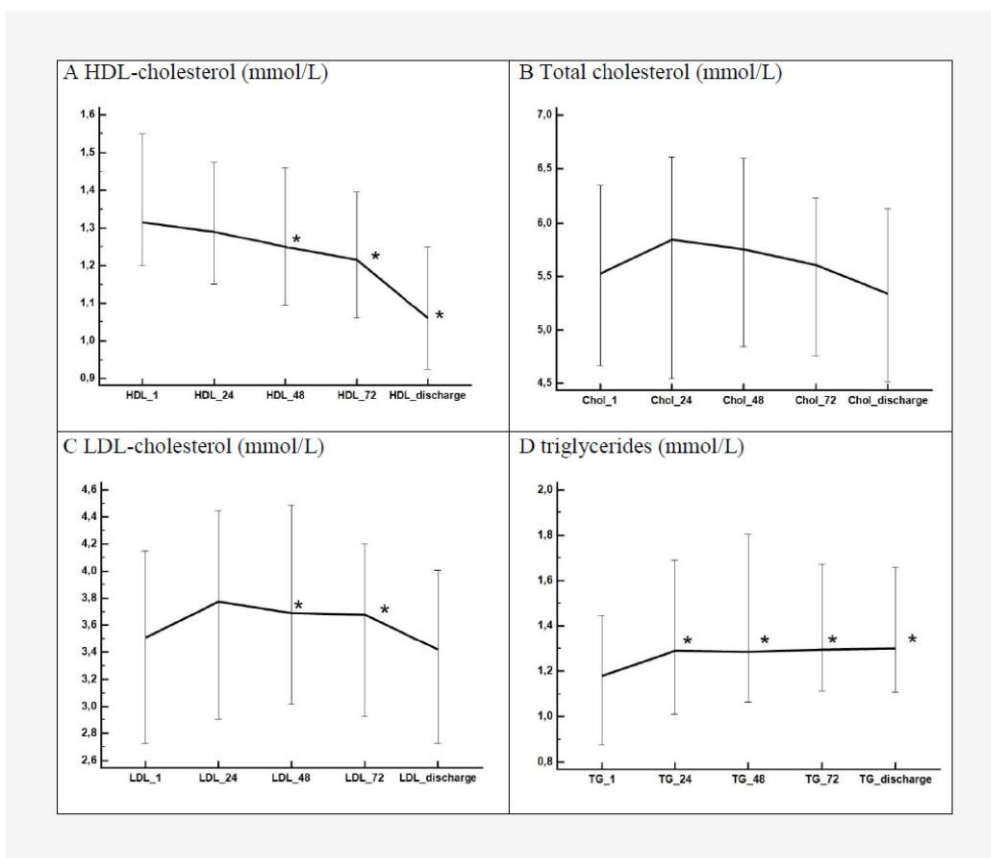


Figure 1. Short term changes in serum lipids in acute ischemic stroke patients (n = 52) measured at admission (point 1) and at 24, 48, 72 hours, and at discharge.

A) HDL-cholesterol, B) Total cholesterol, C) LDL-cholesterol, D) Triglycerides. Difference between serial measurements was tested by using the Friedman test where values measured at admission were considered as a reference point. Significant difference is marked with an asterisk.

of values within 3 months from ictus [26,27]. However, none of the studies so far has identified the initial rise in cholesterol concentration within the first 24 hours of stroke onset with an immediate drop within the next 24 hours.

The decline of the concentration of total cholesterol, LDL-cholesterol, and HDL-cholesterol could be at least partially explained by the redistribution of lipoprotein particles between the intra- and extravascular space, due to the increased membrane permeability, impairment in the conversion of VLDL lipoproteins to LDL particles, increased removal from the circulation caused by lipid scavenging by acute phase proteins like C-reactive protein, and some others [28,29,30,31].

Based on our results, HDL-cholesterol measured at 48 hours and at discharge is of prognostic significance. At both time points, low HDL-cholesterol was associated with poor patient outcome. In line with our observations, in their large study on 1568 Chinese ischemic stroke patients, Tian et al. also found that low HDL cholesterol measured within 24 hours after admission was associated with poor patient outcome (poor outcome was defined as NIHSS > 10 at discharge or death) [32]. In our study, patients with large infarct volume had higher concentrations of total cholesterol and LDL-cholesterol throughout the study follow-up. We believe that this does not support any causal relationship of total cholesterol and LDL-cholesterol with the stroke volume. What it may indicate is the fact that patients with large artery occlusions who also have larger stroke volumes had a greater degree of underlying dyslipidaemia prior to stroke onset. Our sample size was unfortunately too small to test this hypothesis. Contrary to our findings, in their study, Woo et al. have found that low cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, and Apo B concentrations were associated with poor stroke outcome [29], whereas some authors have reported the opposite or even did not reveal any association between serum lipids and stroke outcome [33,34]. Although triglycerides have been previously reported to be associated with stroke outcome by our group as well as by some other authors, in the present study we were not able to confirm these findings [35,36].

This is the first study which describes short term lipid changes early after the onset of acute ischemic stroke. Although the decrease of cholesterol and increase of triglycerides was known earlier, we herein for the first time report the initial fall of total and HDL-cholesterol. Due to the observed pattern, it is now questionable when to measure serum lipids and which concentration actually reflects the patient baseline values. Until more data are collected, a firm and valid conclusion about that cannot be made.

There are several possible limitations of this study. We had no knowledge about previous use of lipid lowering drugs by our patients. This could be considered as a possible limitation to this work, as statins could have affected the baseline and longitudinal lipid measurements. Moreover, our last sampling for all patients was done at

patient discharge. Unfortunately, the length of stay in our stroke cohort varied in length and these last measurements might not be quite comparable.

CONCLUSION

With this study we were able to demonstrate the existence of a characteristic pattern of lipid changes in acute stroke patients. Early after the stroke onset there is a short increase in total and LDL-cholesterol followed by a subsequent fall. HDL-cholesterol decreases and triglycerides increase immediately after the stroke onset. Decreased HDL-cholesterol at 48 hours after stroke onset and at discharge is associated with poor patient functional outcome. Patients with larger stroke volume also had higher concentrations of total cholesterol and LDL-cholesterol at several time points during the study follow-up.

Declaration of Interest:

We wish to confirm that there are no known conflicts of interest associated with this publication.

References:

- Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, et al. Forecasting the Future of Stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2361-75 (PMID: 23697546).
- Demaerschalk BM, Hwang HM, Leung G. US cost burden of ischemic stroke: a systematic literature review. *Am J Manag Care* 2010 Jul;16(7):525-33 (PMID: 20645668).
- Lackland DT, Roccella EJ, Deusch AF, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(1):315-53 (PMID: 24309587).
- Krstačić G, Ivanuša M, Šlerk V. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in the Participants of the Public Health initiative on the Occasion of the 2014 World Heart Day in Zagreb. *Cardiol Croat* 2014;9(11-12):558-62. DOI: 10.15836/ccar.2014.558
- Budincevic H, Tiu C, Bereczki D, et al. Management of ischemic stroke in Central and Eastern Europe. *Int J Stroke* 2015 Oct;10 Suppl A100:125-7 (PMID: 26179030).
- Simundic AM, Basic V, Topic E, et al. Soluble adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Clin Invest Med* 2004 Apr;27(2):86-92 (PMID: 15202827).
- Kassner SS, Kollmar R, Bonaterra GA, Hildebrandt W, Schwab S, Kinscherf R. The early immunological response to acute ischemic stroke: differential gene expression in subpopulations of mononuclear cells. *Neuroscience* 2009;160(2):394-401 (PMID: 19258025).
- Martinic-Popovic I, Simundic AM, Dukic L, et al. The association of inflammatory markers with cerebral vasoreactivity and carotid atherosclerosis in transient ischemic attack. *Clin Biochem* 2014;47(16-17):182-6 (PMID: 25046654).

Changes of Lipids in Acute Stroke

9. Yan B, Parsons M, McKay S, et al. When to measure lipid profile after stroke? *Cerebrovasc Dis* 2005;19(4):234-8 (PMID: 15731554).
10. Chiarla C, Giovannini I, Giulianti F, et al. Severe hypocholesterolemia in surgical patients, sepsis, and critical illness. *J Crit Care* 2010;25(2):361.e7-361.e12 (PMID: 19828282).
11. Ryder RE, Hayes TM, Mulligan IP, Kingswood JC, Williams S, Owens DR. How soon after myocardial infarction should plasma lipid values be assessed? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289(6459):1651-3 (PMID: 6439361).
12. Barth JH, Jackson BM, Farrin AJ, et al. Change in serum lipids after acute coronary syndromes: secondary analysis of SPACE ROCKET study data and a comparative literature review. *Clin Chem* 2010;56(10):1592-8 (PMID: 20729301).
13. Allan H Ropper, Robert H Brown. *Adams & Victor's Principles of Neurology*, 8th ed. McGraw-Hill Professional, New York 2005: 668-704 pp. ISBN: 0-07-141620-X.
14. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Position statement executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(6):1419-23 (PMID: 21617111).
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52 (PMID: 14656957).
16. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(7):864-70 (PMID: 2749846).
17. Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, et al. TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definition for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24(1):35-41 (PMID: 7678184).
18. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337(8756):1521-6 (PMID: 1675378).
19. Simundic AM, Comes M, Grankvist K, Lippi G, Nybo M. Standardization of collection requirements for fasting samples: for the Working Group on Preanalytical Phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chim Acta* 2014;432:33-7 (PMID: 24269503).
20. Simundic AM. Practical recommendations for statistical analysis and data presentation in *Biochimica Medica* journal. *Biochem Med* 2012;22(1):15-23 (PMID: 22384516).
21. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trials. *Stroke* 1999;30(8):1538-41 (PMID: 10436097).
22. Woo J, Lam CW, Kay R, Wong HY, Teoh R, Nicholls MG. Acute and long-term changes in serum lipids after acute stroke. *Stroke* 1990;21(10):1407-11 (PMID: 2219204).
23. Djindjic N, Jovanovic J, Djindjic B, Jovanovic M, Jovanovic JJ. Associations between the occupational stress index and hypertension, type 2 diabetes mellitus, and lipid disorders in middle-aged men and women. *Ann Occup Hyg* 2012;56(9):1051-62 (PMID: 22986427).
24. Silvennoinen R, Escola-Gil JC, Julve J, et al. Acute psychological stress accelerates reverse cholesterol transport via corticosterone-dependent inhibition of intestinal cholesterol absorption. *Circ Res* 2012;111(11):1459-69 (PMID: 22931956).
25. Svensson KLG, Lithell H, Hällgren R, Selinus I, Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. *Arch Intern Med* 1987;147(11):1912-6 (PMID: 3675091).
26. Aull S, Lalouschek W, Schnider P, Sinzinger H, Uhl F, Zeiler K. Dynamic changes of plasma lipids and lipoproteins in patients after transient ischemic attack or minor stroke. *Am J Med* 1996;101(3):291-8 (PMID: 8873491).
27. Russman AN, Schultz LR, Zaman IF, et al. A significant temporal and quantitative relationship exists between high-density lipoprotein levels and acute ischemic stroke presentation. *J Neurol Sci* 2009;279(1-2):53-6 (PMID: 19195663).
28. Sonoda M, Sakamoto K, Miyauchi T, et al. Changes in serum lipoprotein (a) and C4B-binding protein levels after acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1992;56(12):1214-20 (PMID: 1479646).
29. Stubbe I, Gustafson A, Nilsson-Ehle P. Alterations in plasma proteins and lipoproteins in acute myocardial infarction: effects on activation of lipoprotein lipase. *Scand J Clin Lab Invest* 1982;42(5):437-44 (PMID: 7156856).
30. de Beer FC, Soutar AK, Baltz ML, Trayner IM, Feinstein A, Pepys MB. Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein. *J Exp Med* 1982;156(1):230-42 (PMID: 7086355).
31. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med* 1999;340(6):448-54 (PMID: 9971870).
32. Xu T, Zhang JT, Yang M, et al. Dyslipidemia and outcome in patients with acute ischemic stroke. *Biomed Environ Sci* 2014;27(2):106-10 (PMID: 24625400).
33. von Büdingen HC, Baumgartner RW, Baumann CR, Rousson V, Siegel AM, Georgiadis D. Serum cholesterol levels do not influence outcome or recovery in acute ischemic stroke. *Neurol Res* 2008;30(1):82-4 (PMID: 17767806).
34. Putaala J, Strbian D, Mustanoja S, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Functional outcome in young adult ischemic stroke: impact of lipoproteins. *Acta Neurol Scand* 2013;127(1):61-69 (PMID: 22616937).
35. Simundic AM, Nikolac N, Topic E, Basic-Kes V, Demarin V. Are serum lipids measured on stroke admission prognostic? *Clin Chem Lab Med* 2008;46(8):1163-7 (PMID: 18590466).
36. Pikija S, Trkulja V, Juvan L, Ivanec M, Dukši D. Higher on-admission serum triglycerides predict less severe disability and lower all-cause mortality after acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(7):e15-24 (PMID: 22503299).



Diagnostic and prognostic role of resistin and copeptin in acute ischemic stroke

Edi Perovic^a, Anamarija Mrdjen^b, Mladen Harapin^c, Andrea Tesija Kuna^d and Ana-Maria Simundic^e

^aDepartment of Laboratory Diagnostics, General Hospital Zadar, Zadar, Croatia; ^bDepartment of Neurology, General Hospital Zadar, Zadar, Croatia; ^cDepartment of Radiology, General Hospital Zadar, Zadar, Croatia; ^dClinical Institute of Chemistry, University Hospital Center "Sestre Milosrdnice", Zagreb, Croatia; ^eDepartment of Medical Laboratory Diagnostics, Clinical Hospital "Sveti Duh", Zagreb, Croatia

ABSTRACT

Objectives: Our aim was to evaluate (i) whether there is a difference in the concentration of resistin and copeptin between acute ischemic stroke patients and stroke-free controls; and (ii) if there is any prognostic value of resistin and copeptin in predicting stroke infarct volume, stroke severity, and outcome.

Methods: Our case-control study has recruited 112 acute ischemic stroke patients admitted within 24 h after the stroke onset. We have also included 63 age and gender matched stroke-free controls. Resistin and copeptin levels were measured by a commercial ELISA kits. Stroke severity was assessed according to the modified National Institute of Health Stroke Scale (mNIHSS) and the degree of disability was assessed using Barthel index (BI). Stroke infarct volume was determined by the volumetric estimation.

Results: Resistin concentrations were significantly higher in patients (3.2 mg/L; IQR: 1.9–6.4) than in stroke-free controls (2.5 mg/L; IQR: 1.4–5.2; $p = 0.024$) whereas the concentration of copeptin did not differ between patients and controls. Copeptin concentrations were significantly higher in patients with poor functional outcome (Barthel index <60) ($p = 0.021$). There was a significant negative correlation between copeptin and BI score ($\rho = -0.309$, $p = 0.020$).

Discussion: Resistin, but not copeptin levels are higher in acute ischemic stroke patients early after the stroke onset, than in age and gender matched stroke-free controls. Moreover, higher copeptin concentrations are predictive of poor short term functional outcome after ischemic stroke. If confirmed in larger prospective studies, resistin and copeptin could improve clinical diagnosis of stroke and effective management of patient recovery.

ARTICLE HISTORY

Received 27 March 2017
 Accepted 5 August 2017

KEYWORDS

Acute ischemic stroke;
 resistin; copeptin

1. Introduction

Ischemic stroke is the fifth leading cause of death but still represents the leading cause of long-term disability in USA and other developed countries.^{1,2} Acute ischemic stroke represents more than two-thirds of the total acute strokes including acute cerebral infarction, cerebral embolism, and subarachnoid hemorrhage.³ The clinical diagnosis of the ischemic stroke in emergency departments can be demanding unless computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) is available to exclude various stroke mimics as well as to exclude hemorrhagic stroke. Fast and accurate diagnosis is the key to successful stroke therapy and recovery. Since MRI and CT are expensive, time demanding and not universally available, there is an ongoing search for identification of plasma biomarkers and their application in the clinical setting of acute ischemic stroke.

In the last decade several investigators have studied a variety of biomarkers of stress, inflammation, thrombosis and brain tissue injury in stroke patients but their results were contradictory with limited predictive value.⁴

It has been suggested that plasma resistin is associated with an increased risk of acute ischemic stroke with a significant incremental and additive predictive value.⁵ Resistin is adipocytokine produced by immunocompetent cells of adipose tissue and it

was shown as a promising prognostic biomarker in lacunar and atherothrombotic ischemic stroke.^{6,7} Pro-atherogenic potential of resistin relies in activation of the endothelial vascular cells via downregulation of the nitric oxide expression, upregulation of the endothelial permeability and expression of adhesion molecules.⁸ Recently published meta-analysis which has included 1829 acute ischemic stroke patients and 1557 healthy controls, from 10 studies published from 2007 to 2013 has demonstrated that resistin is higher in acute ischemic stroke patients than in healthy controls. It has therefore been hypothesized that serum resistin may be reflecting initiation and progression of acute infarction of cerebral tissue. Due to the substantial heterogeneity and small number of included studies, this meta-analysis has a limited power and the exact role of resistin in acute ischemic stroke patients still remains to be elucidated.³

Copeptin has been proposed by many authors to have a prognostic role in various pathological conditions.⁹ Copeptin is the 39 amino-acid peptide, C-terminal portion of pro-vasopressin, neurohormone in arginine-vasopressin (AVP) system.¹⁰ A recent randomized controlled trial (RCT) has confirmed that combined testing of troponin and copeptin may be a useful strategy to rule out acute myocardial infarction, leading to the early patient discharge and shortening the length of stay in the emergency

CONTACT Edi Perovic  perovic.edi@gmail.com

© 2017 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

department.¹¹ It has also been hypothesized that copeptin may be adding some prognostic value during the assessment of acute ischemic stroke patients.¹² Results from a recently published meta-analysis which has included 13 eligible studies with a total of 2,746 acute stroke patients suggest that early measurement of plasma copeptin has prognostic potential in predicting a patient functional outcome and mortality.¹³ Unfortunately, majority of the studies included in this meta-analysis were from China, which significantly limits the generalizability and applicability of the study findings to the Western population. Moreover, some additional limitations about the potential of copeptin to serve as a biomarker in differential diagnosis between ischemic stroke, transient ischemic attack and stroke-mimics have recently been reported.¹⁴ Therefore, the value of copeptin measurement in acute ischemic stroke patients is still to be explored.

In this study we evaluated the possible value of resistin and copeptin in: (i) differentiating between stroke and stroke-free controls, and (ii) predicting stroke severity and short term functional outcome.

2. Materials and methods

2.1. Patient clinical and demographic data

Our study is an observational, case-control study. Stroke cases ($N = 112$) were part of the larger prospective study which has examined the temporal changes of lipids and some other biochemistry parameters in acute ischemic stroke, carried out from July 2011 to September 2012.¹⁵ Controls ($N = 63$) were age and gender-matched stroke-free control individuals, who were recruited for the purpose of this investigation. Stroke patients were admitted to the Department of the Neurology at General Hospital Zadar within 24 h after the stroke onset. The stroke was diagnosed and confirmed by an experienced neurologist based on the patient history, clinical examination and computed tomography (CT) scan results.¹⁶ Computed tomography (CT) scans were done for 84 patients with Somatom Sensation 16, computed tomography scanner with 16-row detector layer, (Siemens, Erlangen, Germany). Missing data for 25 patients are due to the fogging phenomenon and other artifacts. Volume of stroke lesion was derived from the summed area of hypoattenuation of each CT slice and slice thickness. Volume of the stroke infarct lesion was carried out as the volumetric estimation by experienced neuroradiologist. Neurological deficit, in other words, stroke severity was assessed for 107 patients according to the modified National Institute of Health Stroke Scale (mNIHSS),¹⁷ two foreign patients missed their mNIHSS score because of inaccuracy of speech and language estimation. The degree of disability was assessed for 56 patients using Barthel index (BI) scale by the physiotherapist at patient discharge. The median length of hospitalization before the discharge was 10 days. Data for the 13 patients are missing due to death during the study, and for the rest of missing data there were no physiotherapists on duty at the time of discharge. Exclusion criteria for patients were if patient had an acute hemorrhagic stroke or transitory ischemic attack (TIA), malignant disease and if the exact time of ictus was not known. We have also excluded all patients with a history of acute myocardial infarction and those who had a major surgery within the last 3 months. A control group ($N = 63$) consisted of age and gender-matched

stroke-free outpatients who were recruited during their regular health check-up at the General Hospital Zadar, Department of Laboratory Diagnostics, Outpatient Division. Exclusion criteria for controls were the presence of other neurological disorders, diabetes mellitus, malignant disease, atrial fibrillation, personal history of stroke, acute myocardial infarction and major surgery within the last 3 months. All patients or their closest relatives gave written informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committees of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, Croatia and by the General Hospital Zadar, Croatia.

2.2. Blood sampling

Venous blood samples were obtained from all patients and controls by the standard blood sampling procedure¹⁸ into serum tubes with clot activator (BD, Franklin Lakes, NJ, USA). The samples taken on patient admission to the stroke center were in non-fasting state. The venous blood from the control group was taken in the morning, between 7:00 and 9:00 h, in the fasting state.¹⁹ After being left to clot for 30 min blood samples were centrifuged at 1370 g for 10 min at room temperature. The sera were removed from cells immediately after centrifugation and were frozen at -20 °C until analysis. Since previous reports have shown there is no significant difference between copeptin measured in serum and different types of plasma,²⁰ we have used serum for copeptin measurements. Resistin and copeptin were analyzed by commercial Human Resistin ELISA Kit and Human Copeptin ELISA Kit (Cusabio, Wuhan, China) according to the manufacturer's protocols. Coefficients of variation for the intra-assay and inter-assay precision declared by the manufacturer for copeptin are < 8 and $< 10\%$ at 2000 ng/L, respectively. Reference interval for copeptin, as declared by the manufacturer of Human Copeptin ELISA kit is 0–100 ng/L. Coefficients of variation for the intra-assay and inter-assay precision declared by the manufacturer for resistin are < 8 and $< 10\%$ at 1 mg/L, respectively, and manufacturer reference values for resistin assessed with this ELISA kit are 1.25–10 mg/L.

2.3. Statistical analysis

The normality of distribution of the quantitative variables was assessed by D'Agostino-Pearson test. In our study we have used non-parametric tests and summary measures (median and interquartile range) to analyze our data because our data sets were not normally distributed. Age was presented as median and range and categorical variables were presented as counts and ratios.²¹ Barthel index was used to define the short-term stroke outcome. BI was dichotomized into $BI \geq 60$ for good outcome and $BI < 60$ for bad outcome on patient discharge, as recommended by Sulter et al.²² Severity of stroke was categorized into two categories, with a mNIHSS score ≥ 16 as a cut-off limit^{23,24} Mann-Whitney rank sum test was performed to test the differences between two groups and for differences between parameters relative to stroke outcome. For not-normally distributed parameters Kruskal-Wallis test was used to assess the differences between laboratory parameters respective to the stroke infarct volume subgroups. Spearman's rank correlation was used to analyze the association between the studied parameters.

Our study had a minimum power of 80% at the level of significance of 0.05 to detect the observed differences in resistin (0.7 mg/L).

The values $p < 0.05$ were considered statistically significant. Statistical analysis was performed using MedCalc 13. 1. 2. 0. statistical software (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

3. Results

Out of 112 acute ischemic stroke patients initially recruited into the study, 109 of them have completed the study. 3 patients were excluded from the study due to insufficient quality of the sample (hemolysis). There was no statistically significant difference in the age and gender distribution between stroke patients and stroke-free controls. Whereas the concentration of copeptin did not differ between patients and controls, resistin was significantly higher in patients than in controls ($p = 0.024$), Table 1. There was not a significant difference of resistin level either between patient subgroups with different functional outcome, or between patient subgroups with different neurological deficit. Copeptin was significantly higher in patients with poor functional outcome (Barthel index < 60) ($p = 0.021$), but there was no difference between subgroups with the different stroke severity, Table 2. We further looked for the correlation between copeptin and resistin with mNIHSS, BI score and stroke lesion volume. There was a significant negative correlation between copeptin and BI score ($\rho = -0.309$, $p = 0.020$), whereas there was no correlation between resistin with mNIHSS, BI score and stroke volume at

$p < 0.05$ ($\rho = 0.174$, $p = 0.073$; $\rho = 0.059$, $p = 0.665$ and $\rho = 0.043$, $p = 0.701$, respectively). BI score was also negatively correlated with NIHSS and stroke volume ($\rho = -0.519$; $p < 0.001$; $\rho = -0.436$, $p = 0.004$, respectively). In order to evaluate the possible association between copeptin and resistin level and stroke volume in patients we divided patients into subgroups respective to brain infarction volume as proposed by Katan et al.³³: small infarct volume—volume < 10 mL; medium stroke volume—volume 10–100 mL; large stroke volume—volume > 100 mL. The concentration of copeptin and resistin did not differ statistically significant between the patient subgroups according to the stroke infarct volume ($p = 0.525$, $p = 0.846$, respectively), Table 3.

4. Discussion

The present study confirms previously described association of higher resistin levels with acute ischemic stroke. Moreover, our results point to the putative role of increased copeptin concentration in predicting poor functional outcome in acute ischemic stroke patients.

As already pointed in the Introduction, the role of resistin in acute ischemic stroke patients is not yet fully understood. Weikert et al. have reported that plasma resistin levels are associated with an increased risk on myocardial infarction but not with risk of ischemic stroke.²⁵ However, many subsequent studies have found that increased resistin levels are associated with acute ischemic stroke, which is in line with our observations.^{26–28}

There are several possible underlying mechanisms which could provide explanation for the increased resistin concentration in the acute ischemic stroke. The increase of plasma resistin concentration shortly after the onset of stroke, is most probably reflecting the early inflammatory response to the acute cerebral tissue injury. Resistin has also been shown to be increased in patients with acute coronary syndrome.²⁹ Resistin is known to upregulate the IL-6 and TNF- α concentration in peripheral blood mononuclear cells through the nuclear factor- κ B pathway.³⁰ Moreover, endothelial cell activation through the upregulation of adhesion molecules such as VCAM-1, endothelin-1 and ICAM-1 is also induced by resistin.³¹ Positive association with atherosclerosis and consecutively, acute cerebrovascular infarction is promoted by expression of cytokines, cell adhesion molecules and cell proliferation which leads to the endothelial dysfunction, a key role in atherosclerosis.³²

Our results point to the possible predictive role of copeptin. Patients with poor functional outcome (Barthel index < 60) had higher concentrations of copeptin. Higher values of copeptin were associated with lower BI scores. Copeptin is a stress-related molecule which directly reflects intracerebral processes. Activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis is

Table 1. Demographic data for study participants.

	Stroke patients, $N = 109$	Controls, $N = 63$	p
Age (median, min–max)	78 (69–84)	75 (70–77)	0.069
Male sex (N , ratio)	46 (0.41)	26 (0.41)	0.982
Resistin, mg/L (median, IQR)	3.2 (1.9–6.4)	2.5 (1.4–5.2)	0.024
Copeptin, ng/L (median, IQR)	337.0 (199.3–619.2)	383.4 (192.1–592.0)	0.863
mNIHSS (median, IQR), $N = 107$	13 (7–18)	–	–
Barthel index scale (median, IQR), $N = 56$	68 (20–92)	–	–
Infarct volume, mL (median, IQR), $N = 84$	24.1 (2.4–101.1)	–	–

Note: IQR – interquartile range.

Table 2. Differences of resistin and copeptin between patient subgroups with different stroke outcome (Barthel index < 60 = poor outcome) and stroke severity (NIHSS > 16 = severe stroke).

	Good outcome, $N = 29$	Poor outcome, $N = 27$	P
	Barthel index ≥ 60	Barthel index < 60	
Resistin	3.00 (1.88–6.78)	3.30 (1.88–6.33)	0.857
Copeptin	215.2 (131.9–349.8)	416.8 (210.9–605.1)	0.021
	Severe stroke, $N = 34$	Less severe stroke, $N = 73$	
	NIHSS ≥ 16	NIHSS < 16	
Resistin	4.00 (2.20–6.50)	3.00 (2.40–3.90)	0.487
Copeptin	415.4 (177.6–816.6)	319.4 (203.3–587.0)	0.576

Table 3. Level of copeptin and resistin across the subgroups respective to the stroke infarct volume.

	Small infarct volume, $N = 29$	Medium infarct volume, $N = 32$	Large infarct volume, $N = 23$	P
	(median, IQR)	(median, IQR)	(median, IQR)	
Copeptin	281.6 (183.9–487.0)	407.5 (206.5–860.4)	446.4 (218.8–630.9)	0.446
Resistin	2.9 (1.9–6.3)	4.7 (1.8–7.3)	3.6 (2.2–6.7)	0.577

one of the first measurable physiological responses in ischemic stroke. Arginine-vasopressin (AVP) and corticotropin-releasing hormone (CRH) are synergistic hypothalamic stimulators of the HPA axis acting as secretagogues of adrenocorticotropic hormone (ACTH).³³ Since determination of circulating CRH and AVP levels is challenging due to pulsatile pattern of the releasing into circulation, instability at room temperature and they are prone to proteolytic cleavage, copeptin has emerged as promising stress marker.³⁴ Nevertheless, although one would expect that copeptin is a good early diagnostic parameter for the acute phase response, since it becomes detectable as early as within the first couple of hours after the onset of symptoms, it seems that, due to its low specificity, the diagnostic potential of copeptin is inferior to its predictive value. Markers with low specificity are good in excluding a disease (*rule-out*). For example, it is exactly the low specificity and high sensitivity what makes copeptin an excellent marker with a substantial added value to conventional cTn assays in early rule-out protocol for myocardial infarction, according to the 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment.³⁵ Several other authors have confirmed the lack of diagnostic value of copeptin in stroke patients, while emphasizing the predictive significance of copeptin over its diagnostic performance in assessment of acute ischemic stroke patients.^{36,37} Diagnostic value of copeptin was also not persuasive in discrimination of occlusive cerebrovascular disease and intracranial hemorrhagic events, as stated Aksu et al.³⁸ Furthermore, the contribution of copeptin measurement in early differentiation between stroke and stroke mimics has been disputed by several authors.^{14,39}

While diagnostic role of copeptin is disputable, the increase of copeptin concentration in acute ischemic stroke, early after the stroke onset, might be pointing to the poor functional outcome. Nevertheless, our findings are in concordance with Urwyler et al., and Zhang et al. who have demonstrated in their studies that copeptin is a strong predictor of long-term mortality and functional outcome.^{40,41} This was underlined by the recent systematic review which has confirmed copeptin as an independent prognostic marker of poor functional outcome in stroke patients.⁴² One important difference among the studies mentioned above and our study is in the time frame for the assessment of the outcome. In our study functional outcome was assessed at patient discharge while other authors have usually done this after 90 days. Thus, the novelty brought by our study is the fact that copeptin is predictive of functional outcome even if functional outcome is assessed as early as at patient discharge. Moreover, as already pointed out, ethnic origin of the majority of populations studied in this meta-analysis limits the generalizability of its findings to the developed countries in Western hemisphere.

Our study has several possible limitations. Barthel index was measured at hospital discharge and was only available in 51% of the cases for reasons mentioned above, which is certainly a limitation of our work. Moreover, as we did not collect data for other outcome measures, the predictive ability of copeptin should be taken with some caution until proven by other authors. Another possible limitation is the selection of our control group. Our control subjects were age and gender-matched with patients, who have been recruited from outpatients that came for their regular

health checkup. It is possible that some unrecognized comorbidities associated with their age as well as some risk factors have been the reason for the higher than expected concentrations of copeptin in that group. Copeptin is the marker of the individual stress response and many pathological states could increase its value such as kidney and urinary tract diseases, infections of upper respiratory tract, as well as some physiological states (e.g. fasting or thirsting).¹¹ The analysis in the stroke free controls classifying patients by the number of their risk factors and possible comorbidities could have indeed been beneficial to demonstrate a possible correlation with the biomarker levels. Unfortunately, due to the lack of such data we were not able to make any further analysis in that respect.

Finally, to the best of our knowledge, there are no data in the literature providing results of the validation of the resistin and copeptin ELISA kits used in this study. Independent studies of the accuracy and reproducibility of both kits are necessary and would certainly support the validity of our results.

5. Conclusion

To summarize, our data show that resistin, but not copeptin levels are higher in acute ischemic stroke patients early after the stroke onset, than in age and gender-matched stroke-free controls. We were also able to demonstrate that higher concentrations of copeptin in acute ischemic stroke are predictive of poor short-term functional outcome. Our study findings certainly need to be replicated in an independent cohort of patients. If confirmed in larger prospective studies, these plasma biomarkers could improve clinical diagnosis of stroke and effective management of patient recovery.

References

1. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38–e360.
2. Budincevic H, Tiu C, Bereczki D, et al. Management of ischemic stroke in Central and Eastern Europe. *Int J Stroke*. 2015;10(Suppl A100):125–127. doi:10.1111/ijss.12575.
3. Dong XL, Xu SJ, Zhang L, et al. Serum resistin levels may contribute to an increased risk of acute cerebral infarction. *Mol Neurobiol*. 2016;54(3):1919–1926. Feb 22 (Epub ahead of print). doi:10.1007/s12035-016-9751-3
4. Whiteley W, Wardlaw J, Dennis M, et al. The use of blood biomarkers to predict poor outcome after acute transient ischemic attack or ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(1):86–91. doi:10.1161/STROKEAHA.111.634089.
5. Prugger C, Luc G, Haas B, et al. Multiple biomarkers for the prediction of ischemic stroke: the prime study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:659–666. doi:10.1161/ATVBAHA.112.300109.
6. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, et al. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol*. 2012;165(3):622–632. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x.
7. Elfstathiou SP, Tsiakou AG, Tsioulos DI, et al. Prognostic significance of plasma resistin levels in patients with atherothrombotic ischemic stroke. *Clin Chim Acta*. 2007;378(1–2):78–85. doi:10.1016/j.cca.2006.10.023.
8. Hsu WY, Chao YW, Tsai YL, et al. Resistin induces monocyte-endothelial cell adhesion by increasing ICAM-1 and VCAM-1 expression in endothelial cells via p38MAPK-dependent pathway. *J Cell Physiol*. 2011;226(8):2181–2188. doi:10.1002/jcp.22555.

9. Dobsa L, Cullen EK. Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochem Med.* 2013;23(2):172–92. doi:10.11613/BM.2013.021.
10. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, et al. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(2):43–49. doi:10.1016/j.tem.2007.11.001.
11. Möckel M, Searle J, Hamm C, et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J.* 2015;36:369–376. doi:10.1093/eurheartj/ehu178.
12. Dong X, Tao D-B, Wang Y-X, et al. Plasma copeptin levels in Chinese patients with acute ischemic stroke: a preliminary study. *Neur Sci.* 2013;34:1591–1595. doi:10.1007/s10072-013-1291-2.
13. Choi KS, Kim HJ, Chun HJ, et al. Prognostic role of copeptin after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2015;5:11665. doi:10.1038/srep11665.
14. von Recum J, Searle J, Slagman A, et al. Copeptin: limited usefulness in early stroke differentiation? *Stroke Res Treat.* 2015;2015:768401. doi:10.1155/2015/768401.
15. Perovic E, Mrdjen A, Harapin M, et al. Short term changes of serum lipids in acute ischemic stroke. *Clin Lab.* 2016;62:2107–2113. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160307.
16. Allan HR, Robert HB. *Adams & victor's principles of neurology.* 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2005:668–704.
17. Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J, NINDS rtPA Stroke Study Group. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke.* 2001;32(6):1310–1317. doi:10.1161/01.str.32.6.1310.
18. Nikolac N, Supak-Smolcic V, Simundic AM, Celap I. Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine: national recommendations for venous blood sampling. *Biochem Med.* 2013;23:242–254. doi:10.11613/BM.2013.031.
19. Simundic AM, Cornes M, Grankvist K, Lippi G, Nybo M. Standardization of collection requirements for fasting samples: for the Working Group on Preanalytical Phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chim Acta.* 2014;432:33–37. doi:10.1016/j.cca.2013.11.008.
20. Terzic D, Johansson-Fällgren AS, Ragnarsson O, Goetze JP, Hammarsten O. Evaluation of a sensitive copeptin assay for clinical measurement. *Open Clin Chem J.* 2012;5:21–26.
21. Simundic AM. Practical recommendations for statistical analysis and data presentation in *Biochemia Medica* journal. *Biochem Med.* 2012;22(1):15–23. PMID: 22384516.
22. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the barthel index and modified rankin scale in acute stroke trials. *Stroke.* 1999;30(8):1538–1541. doi:10.1161/01.STR.30.8.1538.
23. Adams H, Davis P, Hansen M, et al. Baseline NIH stroke scale score strongly predicts outcome after stroke – a report of the trial of org 10172 in acute stroke treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53(1):126–131. doi:10.1212/wnl.53.1.126.
24. Hage Ver. The NIH stroke scale: a window into neurological status. *Nurs Spectr (Greater Chicago).* 2011;24(15):44–49.
25. Weikert C, Westphal S, Berger K, et al. Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2647–2653. doi:10.1210/jc.2007-2735.
26. Kochanowski J, Grudniak M, Baranowska-Bik A, et al. Resistin levels in women with ischemic stroke. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33(6):603–607. PMID: 23160233.
27. Bienek R, Marek B, Kajdaniuk D, et al. Adiponectin, leptin, resistin and insulin blood concentrations in patients with ischaemic cerebral stroke. *Endokrynol Pol.* 2012;63(5):338–345. PMID: 23115066.
28. Osawa H, Doi Y, Makino H, et al. Diabetes and hypertension markedly increased the risk of ischemic stroke associated with high serum resistin concentration in a general Japanese population: the Hisayama study. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8(1):60. doi:10.1186/1475-2840-8-60.
29. Joksic J, Sopic M, Spasojevic-Kalimanovska V, Kalimanovska-Ostic D, Andjelkovic K, Jelic-Ivanovic Z. Circulating resistin protein and mRNA concentrations and clinical severity of coronary artery disease. *Biochemia Med.* 2015;25(2):242–251. doi:10.11613/BM.2015.02.
30. Rajpathak SN, Kaplan RC, Wassertheil-Smoller S, et al. Resistin, but not adiponectin and leptin, is associated with the risk of ischemic stroke among postmenopausal women: results from the women's health initiative. *Stroke.* 2011;42(7):1813–1820. doi:10.1161/STROKEAHA.110.607853.
31. Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation.* 2003;108:736–740. doi:10.1161/01.CIR.0000084503.91330.49.
32. Kantorová E, Jesenská L, Čierný D, et al. The intricate network of adipokines and stroke. *Int J Endocrinol.* 2015; Article ID 967698:8. doi: 10.1155/2015/967698.
33. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2009;66(6):799–808. doi:10.1002/ana.21783.
34. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly.* 2010 Sep;24(140):w13101. doi:10.4414/smw.2010.13101.
35. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267–315.
36. De Marchis GM, Weck A, Audebert H, et al. Copeptin for the prediction of recurrent cerebrovascular events after transient ischemic attack: results from the CoRisk study. *Stroke.* 2014;45(10):2918–2923.
37. Wang CW, Wang JL, Zhang Y, Li Q, Guo SX, Ji SB. Plasma levels of copeptin predict 1-year mortality in patients with acute ischemic stroke. *NeuroReport.* 2014;25(18):1447–1452.
38. Aksu F, Gurger M, Yilmaz M, et al. Copeptin levels in cerebral infarction, intracranial hemorrhage and subarachnoid hemorrhage. *Clin Lab.* 2016;62(12):2387–2393.
39. Wendt M, Ebinger M, Kunz A, et al. Copeptin levels in patients with acute ischemic stroke and stroke mimics. *Stroke.* 2015;46(9):2426–2431. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009877.
40. Urwyler SA, Schuetz P, Fluri F, et al. Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with acute stroke. *Stroke.* 2010;41(7):1564–1567. doi:10.1161/STROKEAHA.110.584649.
41. Zhang J-L, Yin C-H, Zhang Y, Zhao L-B, Fu H-J, Feng J-C. Plasma copeptin and long-term outcomes in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand.* 2013;128:372–380. doi:10.1111/ane.12132.
42. Jiao L, Chu C, Zhou S. Prognostic value of copeptin in patients with acute stroke. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(5):563–570. doi:10.1586/14737175.2015.1030734.

10. ŽIVOTOPIS

Edi Perović rođen je 10. veljače 1965. godine u Zadru. Nakon završetka srednjoškolskog obrazovanja u Gimnaziji „Juraj Baraković“ u Zadru, 1984. upisuje studij Medicinske biokemije na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Diplomirao je 1989. godine. Pripravnički staž odradio je u Službi za medicinsku biokemiju Opće bolnice Zadar, te je položio Stručni ispit 1990. godine. Sljedećih pet godina radi kao medicinski biokemičar na Odsjeku za hematologiju Odjela za laboratorijsku dijagnostiku Opće bolnice Zadar. 1995. godine započinje specijalističko usavršavanje medicinskih biokemičara u KBC Split i KBC Zagreb, tijekom kojega pohađa poslijediplomski znanstveni studij iz Medicinske biokemije na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Specijalistički ispit položio je 1998. godine. Od 2000. do 2015. godine voditelj je Odsjeka za hematologiju Odjela za laboratorijsku dijagnostiku Opće bolnice Zadar. 2008. godine upisuje Doktorski studij iz medicinske biokemije na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Radi kao predavač na Odjelu za zdravstvene studije Sveučilišta u Zadru od 2008. godine.

Sudjelovao je aktivno na brojnim simpozijima, konferencijama i kongresima u Hrvatskoj i inozemstvu. Održavao je predavanja kao pozvani predavač na tečajevima trajne edukacije u organizaciji Hrvatske komore medicinskih biokemičara.

Popis objavljenih radova:

1. Evaluation of Ves-Matic Cube 200 - an automated system for the measurement of the erythrocyte sedimentation rate. Perovic E, Bakovic L, Valcic A. *Int J Lab Hematol.* 2010; 32(1 Pt 2): 88-94. doi: 10.1111/j.1751-553X.2008.01135.x. Epub 2009 Jan 19.
2. Short Term Changes of Serum Lipids in Acute Ischemic Stroke. Perovic E, Mrdjen A, Harapin M, Simundic AM. *Clin Lab.* 2016; 62(11): 2107-2113. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160307.
3. Diagnostic and prognostic role of resistin and copeptin in acute ischemic stroke. Perovic E, Mrdjen A, Harapin M, Tesija Kuna A, Simundic AM. *Top Stroke Rehabil.* 2017; 24(8): 614-618. doi: 10.1080/10749357.2017.1367454.

Popis poglavlja u priručnicima:

1. Perović E. Dijagnostički značaj određivanja zastupljenosti hipokromnih eritrocita na analitičkom sustavu Bayer – Advia u: Getaldić B, ur. Anemije - trajni izazov dijagnostici i terapiji. Medicinska naklada, Zagreb, 2007., str. 43.
2. Perović E. Dijagnostički značaj aktivnosti mijeloperoksidaze u neutrofilnim granulocitima u: Getaldić B, ur. Analiza krvnih stanica – mogućnosti i ograničenja tehnologija. Medicinska naklada, Zagreb, 2015., str. 39.

Popis sažetaka sa skupova:

1. Batinić, Drago; Petrovečki, Mladen; Nemet, Damir; Golubić, Branka; Užarević, Branka; **Perović, Edi**; Bojanić, Ines; Mrsić, Mirando; Bogdanić, Vinko; Pisk, Mirta; Labar, Boris
CD34+ and CFU-GM content during peripheral blood CD34+ selection for autologous transplantation // Bone Marrow Transpl/ Goldman J, ur. Houndmills, UK: Stockton Press, 1999. str. 196
2. Užarević, Branka; **Perović, Edi**; Golubić, Branka; Bojanić, Ines; Plenković, Fini; Mrsić, Mirando; Nemet, Damir; Bogdanić, Vinko; Labar, Boris; Kušec, Vesna; Batinić, Drago
Dvije metode procjene CD 34+ stanica u bolesnika s zloćudnim bolestima- preliminarni rezultati // Liječnički vjesnik / Čikeš N, ur. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, 1999. str. 196.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Doktorski rad

PROUPALNI BILJEZI I METABOLIČKE PROMJENE U AKUTNOM ISHEMIJSKOM MOŽDANOM UDARU

Edi Perović

SAŽETAK

Akutni ishemijski moždani udar je najzastupljenija cerebrovaskularna bolest obilježena s visokim pobolom kod starije populacije i s visokom smrtnošću. Osim toga, akutni ishemijski moždani udar je vodeći uzrok invalidnosti što predstavlja znatan socio-ekonomski teret za društvo. Cerebrovaskularni patološki proces ostavlja za sobom karakteristični biokemijski otisak koji ima prognostički značaj. Ciljevi ovoga rada su: ispitati je li koncentracije rezistina, kopeptina, ukupnog kolesterola, LDL- i HDL-kolesterola, triglicerida, glukoze i urata koreliraju sa stupnjem neurološkog deficita i s volumenom moždane ishemijske lezije; utvrditi imaju li navedeni metabolički parametri prognostički značaj za kratkoročni funkcionalni ishod; ispitati postoji li povezanost s mortalitetom zabilježenim unutar 90 dana od pojave bolesti.

U ispitivanje je bilo uključeno 112 bolesnika zaprimljenih na Odjel za neurologiju Opće bolnice Zadar zbog nastupa akutnog moždanog udara. Odabrana je kontrolna skupina od 63 ispitanika koji su odgovarali bolesnicima po dobi i spolu. Bolesnicima je procijenjen stupanj neurološkog deficita uporabom modificirane NIHSS (engl. National Institute of Health Stroke Scale) ljestvice. Pri prijemu bolesnicima je učinjen CT (engl. computerized tomography) snimak s pomoću kojega je određen volumen ishemijskog oštećenja. Bolesnicima je pri otpustu procijenjen funkcionalni ishod određivanjem Barthel indeksa. Biokemijski parametri određeni su na automatskom biokemijskom analizatoru, broj neutrofilnih granulocita na hematološkom analizatoru, a koncentracije rezistina i kopeptina određene su enzim-imunokemijskom metodom. Za ispitivanje razlike između povezanih podataka rabio se Friedmanov test, a za ispitivanje razlike između dviju i više skupina korišteni su Mann-Whitneyev te Kruskal-Wallisov test. Za određivanje vjerojatnosti preživljenja uporabljena je Kaplan-Meierova analiza. Neovisni pretkazatelji određeni su uporabom logističke regresijske analize, a Spearmanov test korišten je za analizu korelacije. Statistička obradba napravljena je s pomoću programa MedCalc.

Koncentracije rezistina u bolesnika bile su veće nego u kontrolnoj skupini ($P = 0,024$), za razliku od kopeptina ($P = 0,863$). Kopeptin je pokazao prognostički značaj za loš kratkoročni funkcionalni ishod ($P = 0,033$). Utvrđena je negativna korelacija kopeptina s glukozom izmjerenom pri prijemu ($\rho = -0,27$; $P = 0,004$) i rezistina s preživljenjem ($\rho = -0,30$; $P = 0,004$). Veličina neurološkog deficita, određena s pomoću mNIHSS ljestvice ($P = 0,001$) i volumen ishemijske ozljede ($P = 0,042$) pokazali su se kao neovisni pretkazatelji lošeg funkcionalnog ishoda. U skupini bolesnika s težim moždanim udarima zabilježene su niže vrijednosti HDL-kolesterola određenog nakon 48 sati ($P = 0,050$), Barthel indeksa ($P = 0,001$) i preživljenja ($P < 0,001$), dok su CRP pri prijemu i nakon 24 sata ($P = 0,005$, $P = 0,042$), broj neutrofila ($P = 0,001$) i volumen moždanog infarkta ($P = 0,001$) pokazali veće vrijednosti. Koncentracije rezistina, triglicerida, urata, CRP-a, broja neutrofila, mNIHSS iznad određene vrijednosti, te ukupnog i HDL-kolesterola ispod određene vrijednosti bile su povezane s većom smrtnošću unutar 90 dana. Vrijednosti ukupnog kolesterola izmjerene nakon 24 sata ($P = 0,023$), LDL-kolesterola pri prijemu, nakon 24 sata i pri otpustu ($P = 0,043$; $P = 0,020$; $P = 0,049$), broja neutrofila ($P = 0,009$), Barthel indeksa ($P = 0,050$), mNIHSS ($P < 0,001$) i preživljenja ($P = 0,001$) značajno su se razlikovale između podskupina razdvojenih prema veličini ishemijske lezije. Statistički značajno niže vrijednosti HDL-kolesterola, Barthel indeksa i preživljenja, te više vrijednosti CRP-a, broja neutrofila i volumena ishemijske ozljede određene su u skupini bolesnika s većim neurološkim deficitom. Pojedini parametri značajno su se razlikovali između podskupina razdvojenih prema volumenu ishemijske ozljede. Više vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola, broja neutrofila i mNIHSS ljestvice, te niže vrijednosti Barthel indeksa i preživljenja bile su pronađene u skupini bolesnika s većim volumenom moždanog infarkta. Veća koncentracija kopeptina, zatim veći neurološki deficit i volumen ishemijskog oštećenja pretkazatelji su lošeg kratkoročnog funkcionalnog ishoda. Povišena koncentracija rezistina pokazala je razlikovnu sposobnost između bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom i kontrolne skupine. Veće koncentracije rezistina pokazale su značajnu povezanost s kraćim preživljenjem. Nadalje, veće koncentracije triglicerida, urata, CRP-a, broja neutrofila i vrijednosti mNIHSS ljestvice, te niže vrijednosti ukupnog i HDL-kolesterola, bile su povezane s povećanom smrtnošću unutar 90 dana od nastanka bolesti.

Rad je pohranjen u Centralnoj knjižnici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Rad sadrži: 165 stranicu, 24 slika, 11 tablica i 244 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: ishemijski moždani udar/rezistin/kopeptin/lipidi

Mentor: dr. sc. Ana-Maria Šimundić, izv. prof.

Ocjenjivači: dr. sc. Tihana Žanić-Grubišić, red. prof.; dr. sc. Lada Rumora, red. prof.; dr. sc. Vida Demarin, akademikinja

Rad prihvaćen: 11. prosinca 2019. g.

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Doctoral thesis

PROINFLAMMATORY MARKERS AND METABOLIC CHANGES IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

Edi Perović

SUMMARY

Acute ischemic stroke is the most common cerebrovascular disease characterized by high morbidity in the elderly population and with high overall mortality. In addition, acute ischemic stroke is the leading cause of disability, which represents a significant socioeconomic burden for society. The cerebrovascular pathological process leaves a characteristic biochemical imprint that comprehends a prognostic significance. The aim of this study is to examine whether concentrations of resistin, copeptin, total cholesterol, LDL- and HDL-cholesterol, triglycerides, glucose and urate correlate with the degree of the neurological deficit and the cerebral ischemic lesion volume; to determine whether these metabolic parameters consider a prognostic significance for the short-term functional outcome; to investigate whether there is a correlation of mortality observed within 90 days of the onset of the disease.

The study included 112 patients admitted to the Department of Neurology of the General Hospital of Zadar within 24 hours after stroke onset. For all patients, demographic data (age, gender) and information about vascular risk factors (diabetes mellitus, hypertension, and personal history of TIA or previous stroke) were collected. A control group of 63 participants who matched to the patients by age and gender was recruited. Diagnosis of stroke was confirmed by an experienced neurologist based on the degree of the neurological deficit which was evaluated using a modified NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale). The volume of ischemic lesions was determined using CT (computerized tomography) imaging and measured as the volumetric estimation by a neuroradiologist. Barthel index was used to define the short-term stroke outcome. The biochemical parameters were determined on the automated biochemical analyzer and the neutrophil count was determined on the haematological analyzer. Resistin and copeptin concentrations were determined by the enzyme-immunochemical method. For the study of differences between corresponding data, the Friedman test was used. Mann-Whitney and Kruskal-Wallis test were used to test the differences between the two or more groups. Kaplan-Meier analysis was employed to determine the probability of survival. Independent predictors were determined using logistic regression analysis, and the Spearman test was used for correlation analysis. Statistical analysis was conducted using MedCalc statistical software.

Resistin concentrations in the patient group were higher than in control group ($P = 0,024$), unlike it, was for copeptin ($P = 0,863$). Copeptin revealed prognostic significance for a poor short-term functional outcome ($P = 0,033$). The negative correlations of copeptin with glucose at admission ($\rho = -0,27$; $P = 0,004$), and resistin with survival ($\rho = -0,30$; $P = 0,004$) were determined. The size of the neurological deficit determined by the mNIHSS scale ($P = 0,001$) and the volume of ischemic injury ($P = 0,042$), were shown as independent predictors for a poor functional outcome. In the group of patients with severe stroke, lower values for the HDL-cholesterol at 48 hours ($P = 0,050$), Barthel index ($P = 0,001$) and survival ($P < 0,001$) were determined. In the identical group, the CRP at admission and 24 hours ($P = 0,005$; $P = 0,042$; respectively), neutrophil count ($P = 0,001$) and stroke volume ($P = 0,001$) showed higher values. Concentration of resistin, triglycerides, urates, CRPs, neutrophils, mNIHSS above a certain value, and total and HDL-cholesterol below a certain value were associated with more significant mortality within 90 days. Total cholesterol values measured at 24 hours ($P = 0,023$), LDL-cholesterol at admission, at 24 hours and at discharge ($P = 0,043$; $P = 0,020$; $P = 0,049$; respectively), neutrophil count ($P = 0,009$), Barthel index ($P = 0,050$), mNIHSS ($P < 0,001$) and survival ($P = 0,001$) differed significantly between the subgroups separated by the size of the ischemic lesion.

Statistically lower values of HDL-cholesterol, Barthel index and survival, and higher CRP values, neutrophil count and ischemic injury volume were determined in a group of patients with a severe neurological deficit. The certain parameters differed significantly between subgroups separated by the volume of ischemic injury. Higher values of the total and LDL-cholesterol, neutrophil count and mNIHSS scale, and lower levels of Barthel index and survival rates were found in a group of patients with higher stroke volume. Higher copeptin concentrations, more severe neurological deficits and ischemic injury volume are independent predictors for the short-term functional outcome. Increased resistin concentrations showed a discrimination ability between patients with acute ischemic stroke and control group. Higher resistin concentrations have indicated a significant association with shorter survival. Furthermore, more elevated levels of triglyceride, urates, CRP, neutrophil count and mNIHSS score, and lower total and HDL cholesterol levels, were associated with increased mortality within 90 days of disease.

The thesis is deposited in the Central Library of Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 165 pages, 24 figures, 11 tables and 244 references. Original is in Croatian language.

Key words: ischaemia/stroke/resistin/copeptin/lipids

Menthor: Ana-Maria Šimundić, Ph. D., Associate Professor

Reviewers: Tihana Žanić-Grubišić, Ph. D., Professor.; Lada Rumora, Ph. D., Professor.; Vida Demarin Ph. D., Academician

The thesis accepted: December 11th, 2019