

Povezanost pojedinih dijagnostičkih parametara metaboličkoga sindroma s težinom i ishodom ishemijskoga moždanoga udara

Kern, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:288754>

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

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



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Kern

**Povezanost pojedinih dijagnostičkih
parametara metaboličkoga sindroma s
težinom i ishodom ishemijskoga
moždanoga udara**

DISERTACIJA



Zagreb, 2022.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Kern

**Povezanost pojedinih dijagnostičkih
parametara metaboličkoga sindroma s
težinom i ishodom ishemijskoga
moždanoga udara**

DISERTACIJA

Zagreb, 2022.

Disertacija je izrađena u Zavodu za intenzivnu neurologiju i cerebrovaskularne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditeljica rada: prof. dr. sc. Zdravka Poljaković

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Zdravki Poljaković na nepogrešivom osjećaju za vrijeme i doziranje pružanja izuzetne stručne pomoći, nesebičnom dijeljenju vlastitog znanja izgrađenog na dugotrajnom kliničkom iskustvu te ljudskosti i smirenosti u ključnim trenucima stvaranja ovog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima na životnoj mudrosti, čistoj ljubavi, razumijevanju i stalnoj podršci u ostvarivanju mojih životnih ciljeva.

SADRŽAJ

1.	UVOD I SVRHA RADA.....	1
1.1.	Metabolički sindrom.....	1
1.1.1.	Koncept metaboličkog sindroma	1
1.1.2.	Incidencija i prevalencija metaboličkog sindroma	2
1.1.3.	Definicija i klasifikacija metaboličkog sindroma	3
1.2.	Glavna obilježja sindroma.....	7
1.2.1.	Inzulinska rezistencija	8
1.2.2.	Visceralna pretilost	9
1.2.3.	Aterogena dislipidemija.....	10
1.2.4.	Disfunkcija endotela	11
1.3.	Ishemijski moždani udar	13
1.3.1.	Etiologija ishemijskog moždanog udara.....	13
1.3.2.	Akutno liječenje ishemijskog moždanog udara.....	15
1.3.3.	Rehabilitacija nakon ishemijskog moždanog udara	16
1.4.	Povezanost metaboličkog sindroma i ishemijskog moždanog udara	27
2.	HIPOTEZA	30
3.	CILJEVI RADA	31
4.	ISPITANICI I METODE.....	32
4.1.	Ispitanici	32
4.2.	Prikupljanje podataka	34
4.2.1.	Redoslijed prikupljanja podataka	34
4.2.2.	Osnovni podaci	35
4.2.3.	Procjena težine ishemijskog moždanog udara.....	36
4.2.4.	Metoda liječenja	37
4.2.5.	Mjere ranog ishoda moždanog udara.....	39
4.2.6.	Mjere kasnog ishoda moždanog udara	41
4.3.	Statističke metode.....	44

5.	REZULTATI	45
6.	RASPRAVA	59
7.	ZAKLJUČAK.....	67
8.	SAŽETAK	68
9.	SUMMARY	69
10.	POPIS LITERATURE	70
11.	ŽIVOTOPIS.....	100

POPIS OZNAKA I KRATICA

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ASŽ	aktivnosti svakodnevnog života
BH ₄	<i>tetrahydrobiopterin</i>
CA	karotidna arterija
CABG	premoštenje koronarnih aterijskih presatkom (engl. <i>coronary artery bypass graft</i>)
CETP	<i>cholesterol ester transport protein</i>
CI	interval pouzdanosti (engl. <i>confidence interval</i>)
CRP	C-reaktivni protein
CT	kompjuterizirana tomografija
CTA	angiografija kompjuterizirane tomografije
DALY	<i>Disability-adjusted life year</i>
EGIR	<i>European Group for the study of Insulin Resistance</i>
EHIS	<i>European Health Interview Survey</i>
Enos	endotelna sintaza dušičnog monoksida
ET-1	endotelin-1
FAD	flavin adenine dinukleotid (engl. <i>flavin adenine dinucleotide</i>)
FFA	slobodne masne kiseline
FMN	<i>flavin mononucleotide</i>
GLUT 4	glukozni transporter tip 4 (engl. <i>glucose transporter type 4</i>)
HDL	lipoproteini visoke gustoće (engl. <i>high-density lipoprotein</i>)

HR	omjer ugroženosti (engl. <i>hazard ratio</i>)
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
ICF	<i>International Classification of Functioning</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IFG	poremećaj glukoze natašte (engl. <i>impaired fasting glucose</i>)
IGT	oštećena tolerancija gukoze u plazmi (engl. <i>impaired glucose tolerance</i>)
IL-6	interleukin-6
IM	infark miokarda
IR	inzulinska rezistencija
IRS-1	<i>insulin receptor substrate-1</i>
ITM	indeks tjelesne mase
IVC	moždani udar
LDL	lipoprotein niske gustoće (engl. <i>low-density lipoprotein</i>)
MACE	<i>major adverse cardiovascular events</i>
MAP	mitogen aktivirajući protein
MetS	metabolički sindrom
MG	magnetska rezonancija
MRA	angiografija magnetske rezonancije
mRS	modificirana Rankin skala
NADPH	<i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NCEP ATP III	<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NO	dušikov monoksid

OK	opseg kukova
OS	opseg struka
PDK1	<i>3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1</i>
PERFORM	<i>Prevention of Cerebrovascular and Cardiovascular Events of Ischemic Origin With Terutroban in Patients With History of Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack</i>
PI3K	fosfoinozid 3-kinazni put
PS	ustanova za produženu skrb
RR	omjer rizika (engl. <i>risk ratio</i>)
SPARCLE	<i>Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels</i>
SR	stacionarna rehabilitacijska ustanova
T2D	šećerna bolest tip 2 (engl. <i>type 2 diabetes</i>)
TEA	trombendarterektomija
TG	trigliceridi
TIA	tranzitorna inshemijska ataka
TICI	<i>Thrombolysis in Cerebral Infarction</i>
TNF α	tumorski nekrotizirajući čimbenik α (engl. <i>tumor necrosis factor α</i>)
VA	vertebralna arterija
VCAM-1	<i>vascular cell adhesion molecules</i>
VEGF	vaskularni endotelni faktor rasta (engl. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
VLVD	lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. <i>very low density lipoprotein</i>)
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organization</i>)
WHR	omjer opsega između struka i kukova (engl. <i>waist to hip ratio</i>)

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Metabolički sindrom

1.1.1. Koncept metaboličkog sindroma

Povijesno gledano Reaven 1988. godine prvi put spominje "sindrom X", koji je kasnije preimenovan u metabolički sindrom, smatrajući ga odgovornim za razvoj koronarne bolesti srca i šećerne bolesti tipa II, uglavnom kroz tkivnu rezistenciju na inzulin. (1) Od tada su mnoge međunarodne organizacije te skupine stručnjaka poput Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), *European Group for the study of Insulin Resistance* (EGIR), *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE), *International Diabetes Federation* (IDF) te *American Heart Association* (AHA) pokušale izdvojiti parametre koji najbolje definiraju metabolički sindrom. (2)

Koncept metaboličkog sindroma ima nekoliko praktičnih primjena. Jedna od njih jest svakodnevna klinička procjena pacijenata kako bi se identificirali pacijenti s uvećanim rizikom obolijevanja od šećerne bolesti tipa II te kardiovaskularnih bolesti. Ipak, metabolički sindrom ne bi trebao biti smatran samo metodom probira pacijenata s povećanim rizikom jer druge već utvrđene metode uzimaju u obzir i neke druge važne parametre. (3) Naprimjer, nijedna definicija metaboličkog sindroma ne uzima u obzir pozitivnu obiteljsku anamnezu na šećernu bolest, što je jedan od najpotentnijih čimbenika rizika obolijevanja od šećerne bolesti tipa II. Slično, definicije metaboličkog sindroma ne uzimaju u obzir dob, spol (iako su neki parametri definirani po spolu), pušenje, LDL-kolesterol ili vrijednosti ukupnog kolesterola koji su važni kardiovaskularni rizični čimbenici. Glavna uporaba metaboličkog sindroma nije samo u identificiranju pacijenata s općim rizikom obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa II, već i identificiranje podskupine pacijenata koji dijele patofiziološka zbivanja. Metabolički sindrom kliničarima služi kao skraćenica za zajedničke biološke procese.

Metabolički sindrom ima vlastiti ICD-9 (engl. *International Classification of Diseases*) dijagnostički kod: 277.7. Unatoč tomu, postoje nesuglasice je li riječ o homogenu poremećaju ili o bolesti, odnosno je li dovoljno mjerodavan sindromu. (3–7) Važno je prepoznati da ljudi s izoliranim komponentama, koji ne zadovoljavaju kriterije za metabolički sindrom, nisu u tako velikom riziku od obolijevanja od šećerne bolesti tipa II ili kardiovaskularnih bolesti. Primjerice, ljudi s izoliranom hipertenzijom ili izoliranom hiperlipidemijom jesu rizični za

kardiovaskularne bolesti, ali manje od ljudi koji imaju multiple parametre. Ljudi s izoliranom pretilošću jesu rizični za šećernu bolest tipa II, ali manje od ljudi s metaboličkim sindromom. Iako NCEP ATP III šećernu bolest smatra kardiovaskularnim rizikom, dodatni parametri koji vode k dijagnozi metaboličkog sindroma dodatno povećavaju rizik obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti u tih pacijenata. (8)

Ako postoji metabolički sindrom, važno je motivirati ljude i njihove liječnike u poduzimanju koraka prema smanjenju rizika obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa II. To uključuje promjenu životnog stila poput poboljšanog izbora hrane, povećanja fizičke aktivnosti te adekvatnog farmakološkog liječenja pojedinih komponenti.

1.1.2. Incidencija i prevalencija metaboličkog sindroma

Četvrtina odraslih Europljana ima metabolički sindrom. (7) S obzirom na to da je metabolički sindrom približno tri puta češći nego šećerna bolest, globalna prevalencija može se procijeniti na četvrtinu odrasle svjetske populacije (preko bilijun ljudi). (9) Pretilost i fizička neaktivnost smatraju se dvama glavnim razlozima koji stoje iza sindroma. (10) U globalnom istraživanju o debljini provedenom 2015. godine u 195 zemalja svijeta utvrđeno je da je 604 milijuna odraslih te 108 milijuna djece pretilo. Od 1980. godine prevalencija se pretilosti u 73 zemlje svijeta udvostručila, dok se u ostalim zemljama svijeta povećava. (11) Prevalencija metaboličkog sindroma povećava se s rastućim godinama života, posebno nakon 30. godine života, a vrhunac doseže u dobi od 60 do 75 godina. (12)

1.1.3. Definicija i klasifikacija metaboličkog sindroma

Metabolički sindrom podrazumijeva istovremenu pojavu nekoliko poznatih kardio-vaskularnih rizičnih čimbenika poput inzulinske rezistencije, debljine, aterogene dislipidemije i hipertenzije. Ovi su čimbenici povezani te dijele zajedničke medijatore i patofiziološke mehanizme nastanka. Metabolički sindrom identificira podskupinu pacijenata slične patofiziologije koji imaju velik rizik od obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa II. Četiri najčešće korištene definicije metaboličkog sindroma prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Definicije metaboličkog sindroma. Preuzeto iz Huang PL. *A comprehensive definition for metabolic syndrome*. Dis Model Mech. 2009;2:231–7.

	NCEP ATP III (2005)	WHO (1998)	EGIR (1999)	IDF (2005)
Neizostavni parametar		Inzulinska rezistencija (IGT, IFG, T2D ili drugi znak IR)	Hiperinzulinemija[‡] (plazma inzulin > 75 percentile)	Centralna pretilost (opseg struka [§]): ≥ 94 cm (M), ≥ 80 cm (Ž)
Kriteriji	Bilo koja tri od pet parametra dolje	Inzulinska rezistencija ili dijabetes, plus dva od pet parametra dolje	Hiperinzulinemija, plus dva od četiri parametra dolje	Pretilost, plus dva od četiri parametra dolje
Pretilost	Opseg struka: > 102 cm (M), > 88 cm (Ž)	Omjer opsega struka/kukova: > 0,90 (M), > 0,85 (Ž); ili ITM > 30 kg/m ²	Opseg struka: ≥ 94 cm (M), ≥ 80 cm (Ž)	Centralna pretilost je neizostavni parametar
Hiperglikemija	Glukoza natašte ≥ 100 mg/dl (5,5 mmol/l) ili Rx	Inzulinska rezistencija je neizostavni parametar	Inzulinska rezistencija je neizostavni parametar	Glukoza natašte ≥ 100 mg/dl (5,5 mmol/l)
Dislipidemija	TG ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) or Rx	TG ≥ 150 mg/dl ili HDL-C: < 35 mg/dl (0,9 mmol/l) (M), < 39 mg/dl (1 mmol/l) (F)	TG ≥ 177 mg/dl (2 mmol/l) ili HDL-C < 39 mg/dl (1 mmol/l)	TG ≥ 150 mg/dl ili Rx
Dislipidemija (drugi, zasebni parametar)	HDL-C: < 40 mg/dl (1,04 mmol/l) (M), < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) (Ž), ili Rx			HDL-C: < 40 mg/dl (1,04 mmol/l) (M), < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) (Ž), ili Rx
Hipertenzija	> 130 mmHg sistolički ili > 85 mmHg dijastolički ili Rx	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg ili Rx	> 130 mmHg sistolički ili > 85 mmHg dijastolički ili Rx
Drugi parametri		Mikroalbuminurija ^a		

Skraćenice: [‡]IGT – *impaired glucose tolerance*, poremećena tolerancija glukoze; IFG – *impaired fasting glucose*, poremećena glukoza natašte; T2D – *type II diabetes*, šećerna bolest tipa II; IR – inzulinska rezistencija; kao dokaz se koristi i *euglycemic clamp studies* – metoda kvantifikacije inzulinske sekrecije i rezistencije. ^aIzlučivanje albumina urinom ≥ 20 µg/min ili omjer albumini/kreatinin ≥ 30 mg/g. [‡]Pouzdanost samo u pacijenata bez šećerne bolesti tipa II. [§]Kriteriji za centralnu pretilost (opseg struka) specifični su za svaku populaciju; dane vrijednosti vrijede za muške i ženske Europljane. Rx – farmakološko liječenje, M – muški, Ž – ženski spol, ITM – indeks tjelesne mase.

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) prva je definirala metabolički sindrom 1998. godine. (13) S obzirom na to da se tada inzulinska rezistencija smatrala središtem patofiziologije metaboličkog sindroma, dokazi o postojanju inzulinske rezistencije nužni su za definiciju Svjetske zdravstvene organizacije. Oni mogu biti poremećena vrijednost glukoze natašte (engl. *impaired fasting glucose*, IFG) definirana kao vrijednost glukoze natašte iznad 100 mg/dl [5,5 mmol/l]) ili oštećena tolerancija glukoze u plazmi (engl. *impaired glucose tolerance* IGT), definirana vrijednošću glukoze iznad 140 mg/dl [7,7 mmol/l] tri sata nakon unosa 75 g glukoze tijekom oralnog testa tolerancije na glukozu. Alternativno, druge mjere mogu poslužiti kao dokaz inzulinske rezistencije, poput povišene HOMA-IR vrijednosti (engl. *homeostatic model assessment of insulin resistance*) koja je proporcionalna umnošku vrijednosti inzulina natašte i glukoze natašte. Konačno, euglikemijske hiperinzulinemijske studije proizvodnje inzulina mogu se koristiti kao dokaz inzulinske rezistencije. Uz postojanje inzulinske rezistencije dva dodatna parametra od ponuđena četiri moraju biti prisutna: pretilost, dislipidemija, hipertenzija i mikroalbuminurija.

Definicija Svjetske zdravstvene organizacije prva je povezala ključne komponente poput inzulinske rezistencije, pretilosti, dislipidemije i hipertenzije. Definicija zahtjeva prisutnost inzulinske rezistencije; bez nje, čak i ako su prisutni svi ostali parametri, pacijent neće imati metabolički sindrom. S obzirom na to da se neka mjerenja ne provode rutinski, poput euglikemijskih studija proizvodnje inzulina, ova definicija nije lako primjenjiva niti u kliničkom radu niti za provođenje velikih, epidemioloških studija gdje je nužna brza i jednostavna procjena.

Skupina stručnjaka koja djeluje pod akronimom EGIR (engl. *European Group for the Study of Insulin Resistance*) 1999. godine predložila je modifikaciju definicije Svjetske zdravstvene organizacije. (14) Smatraju također da je inzulinska rezistencija u središtu patofizioloških zbivanja metaboličkog sindroma, stoga je neophodna za definiciju. U njihovu slučaju inzulinska rezistencija definirana je vrijednošću inzulina u plazmi većom od 75. percentile kada je osoba natašte. Uporaba vrijednosti inzulina u plazmi natašte kao odraz inzulinske rezistencije pojednostavljuje definiciju, ali također znači da pacijentima sa šećernom bolesti tipa II ne može biti dijagnosticiran metabolički sindrom jer inzulina natašte nije pouzdana mjera inzulinske rezistencije u takvih pacijenata. Slično definiciji Svjetske zdravstvene organizacije EGIR-ova definicija traži dodatna dva parametra od ponuđena tri: pretilost, hipertenziju i dislipidemiju. Parametar pretilosti pojednostavljen je mjerom opsega struka, dok definicija

Svjetske zdravstvene organizacije koristi izbor između omjera opsega struka naspram kukova i indeksa tjelesne mase. Mikroalbuminurija je uklonjena kao dijagnostički parametar.

Godine 2001. NCEP ATP III (engl. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) daje definiciju metaboličkog sindroma koju 2005. godine nadopunjuju dva društva: *American Heart Association* i *National Heart Lung and Blood Institute*. (4) Prema NCEP ATP III definiciji metabolički je sindrom prisutan ako su prisutna tri ili više od ponuđenih pet parametara: opseg struka veći od 102 cm (muškarci) te 88 cm (žene), arterijski tlak veći od 130/85 mmHg, trigliceridi natašte veći od 150 mg/dl (1,7 mmol/l), HDL kolesterol natašte manji od 40 mg/dl (1,04 mmol/l) za muškarce ili 50 mg/dl (1,29 mmol/l) za žene te glukoza natašte veća od 100 mg/dl (5,5 mmol/l).

Definicija metaboličkog sindroma propisana od strane NCEP ATP III najšire je prihvaćena te obuhvaća ključne karakteristike poput: hiperglikemije/inzulinske rezistencije, visceralne pretilosti, aterogene dislipidemije i hipertenzije. Koristi mjerenja i laboratorijske pretrage koji su dostupni svim liječnicima pospješujući time kliničku i epidemiološku primjenjivost. Definicija je jednostavna te lako pamtljiva. Važno je naglasiti da nije potreban niti jedan specifični parameter, već samo da budu prisutna najmanje tri od pet parametara. Time definicija ne pretpostavlja unaprijed ležeći uzrok metaboličkog sindroma – inzulinsku rezistenciju ili pretilost.

Godine 2005. zbirna organizacija preko 230 nacionalnih dijabetičkih društava diljem 160 zemalja svijeta IDF (engl. *International Diabetes Foundation*) objavljuje kriterije za metabolički sindrom. (15) Iako uključuje iste opće parametre kao i druge definicije, traži da pretilost, ne nužno inzulinska rezistencija, bude prisutna. Vrijednosti za pretilost različite su u različitim populacijama. To znači da različite populacije stanovništva, etničke i nacionalne, imaju različite normative za tjelesnu masu i opseg struka. Također, prepoznaje da se odnosi tih vrijednosti i rizika obolijevanja od šećerne bolesti tipa II te kardiovaskularnih bolesti razlikuju od populacije do populacije. Primjerice, stanovništvo južne Azije ima povećan rizik obolijevanja od šećerne bolesti tipa II kod manjih opsega strukova koji ne bi ispunili kriterij pretilosti u zapadnjačkoj populaciji (Tablica 2).

Tablica 2. Opsezi struka kao mjera centralne pretilosti po etničkim skupinama. Preuzeto iz Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. *The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition*. J Atheroscler Thromb. 2005;12:295–300.

ETNIČKA SKUPINA	OPSEG STRUKA
Europljani	
Muškarci	≥ 94 cm
Žene	≥ 80 cm
Južni Azijati	
Muškarci	≥ 90 cm
Žene	≥ 80 cm
Kinezi	
Muškarci	≥ 90 cm
Žene	≥ 80 cm
Japanci	
Muškarci	≥ 85 cm
Žene	≥ 90 cm
Etnički južni i središnji Amerikanci	
Muškarci	Koristiti preporuke za južne Azijate dok ne budu dostupni specifični podaci.
Žene	
Sub-Saharski Afrikanci	
Muškarci	Koristiti podatke za Europljane dok ne budu dostupni specifični podaci.
Žene	
Stanovništvo istočnog Mediterana te srednjeistočni Arapi	
Muškarci	Koristiti podatke za Europljane dok ne budu dostupni specifični podaci.
Žene	

Iako je prema definiciji IDF-a visceralna pretilost prepoznata kao važan čimbenik, definicija je doživjela kritike zbog naglaska u patofiziologiji na pretilosti umjesto na inzulinskoj rezistenciji. (6)

1.2. Glavna obilježja sindroma

Sukladno mudroj izreci Alberta Einsteina: "Sve bi trebalo napraviti što je moguće jednostavnije – no ne i jednostavnije od toga.", definicija metaboličkog sindroma može se podijeliti u četiri ključne karakteristike: inzulinska rezistencija, visceralna pretilost, aterogena dislipidemija i disfunkcija endotela. Od gore navedenih, prve dvije smatraju se apsolutno potrebnima za metabolički sindrom. U pacijenata gubitak tjelesne mase može voditi istovremenom poboljšanju u nekoliko drugih parametara. Obratno, postoje pacijenti koji su pretili, ali ne manifestiraju druge komponente metaboličkog sindroma, stoga se zajedno metabolička predispozicija inzulinskoj rezistenciji i pretilost smatraju nužnima za ekspresiju fenotipa metaboličkog sindroma. Aterogena dislipidemija nastaje iz inzulinske rezistencije i pretilosti, a definicijom je zadana kao povišene serumske vrijednosti TG te snižene vrijednosti HDL-kolesterola. Disfunkcija endotela također nastaje iz inzulinske rezistencije združene s adipokinima te slobodnim masnim kiselinama koje otpušta masno visceralno tkivo. Endotelna disfunkcija povezana je i s parametrom hipertenzije u definiciji. Aterogena dislipidemija i endotelna disfunkcija zajedno mehanički doprinose razvoju ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti.

Zaključno, četiri glavna obilježja – inzulinska rezistencija, visceralna pretilost, aterogena dislipidemija i endotelna disfunkcija čine najjednostavniju kompleksnu definiciju metaboličkog sindroma koja ne bi trebala biti dodatno pojednostavljena. Iako se prateći nalazi, poput sistemske upale, hiperkoagulabilnosti i mikroalbuminurije, čine važnima za patofiziologiju, nisu dio definicije zato što ovi parametri nisu neophodni kao samostalni.

1.2.1. Inzulinska rezistencija

Inzulin je hormon koji proizvodi gušterača kao odgovor na hiperglikemiju i koji potiče različitu uporabu glukoze u različitim tkivima. Skeletni mišići, jetra i masno tkivo jesu tkiva koja najviše koriste glukozu iz krvnog optjecaja. U skeletnim mišićima i masnom tkivu inzulin potiče unos glukoze putem translokacije GLUT4 glukoznog transportera na površinu stanice. U skeletnim mišićima i jetri inzulin potiče sintezu glikogena iz glukoze te inhibira glikogenolizu. U jetri inzulin također smanjuje jetrenu glukoneogenezu sprečavajući otpuštanje nove glukoze u krvotok. U masnom tkivu inzulin inhibira raspadanje masti, tj. lipolizu te potiče unos glukoze. Ukupni učinak svih ovih procesa jest povećani unos glukoze, smanjenje koncentracije cirkulirajuće glukoze te povećanje pretvorbe glukoze u spojeve za pohranjivanje poput glikogena i masti. (16) Kod inzulinske rezistencije masno tkivo, mišići i jetra ne odgovaraju na inzulin, zbog čega cirkulirajuća koncentracija glukoze ostaje visoka, što vodi u patologiju. To dodatno pojačava deregulacija mehanizama povratne sprege.

Stopa odstranjivanja glukoze pomoću inzulina varira u populaciji do šest puta. Neke od varijacija postoje zbog adipoziteta odnosno dobrog fizičkog stanja, dok su neke uvjetovane genetski. Inzulinska rezistencija pojavljuje se kad postoji smanjeni odgovor perifernih tkiva (skeletnih mišića, masti i jetre) na učinke inzulina. Inzulinska rezistencija snažan je prediktor šećerne bolesti tipa II, a hiperinzulinemija je surogatni marker inzulinske rezistencije.

Fiziološki gledano inzulinska signalizacija započinje vezanjem inzulina za inzulinski receptor, ligand-aktivirajuću tirozin kinazu. Vezanje inzulina rezultira fosforilacijom tirozina te aktivacijom dvaju paralelnih puteva: fosfoinozid 3-kinazni put (PI3K) i mitogen-aktivirajući protein (MAP) kinazni put. Aktivacija PI3K dalje vodi k aktivaciji PDK1 (engl. *3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1*) i Akt-kinaze. PI3K-Akt put odgovoran je za mnoge metaboličke učinke inzulina. U vaskularnim endotelnim stanicama Akt-kinaza fosforilizira i aktivira endotelnu sintazu dušičnog oksida (eNOS). U skeletnim mišićima i masnom tkivu Akt-kinaza potiče translokaciju inzulinski ovisnog transportera glukoze GLUT4 na površinu stanice što vodi povećanom unosu glukoze.

Put MAP-kinaze potiče proizvodnju entotelin-1 (ET-1) što vodi k vazokonstrikciji, izražavanju VCAM-1 (engl. *vascular cell adhesion molecules*) i E-selektina što omogućava još veću interakciju leukocita s endotelom te rast i mitogenezu stanica glatkih mišića krvnih žila.

U inzulinskoj rezistenciji zahvaćen je PI3K-Akt put, dok put MAP-kinaze nije. Tako dolazi do promjene u ravnoteži između dva paralelna fiziološka puta. Inhibicija PI3K-Akt puta vodi k smanjenju proizvodnje endotelnog dušičnog monoksida (NO) rezultirajući endotelnom disfunkcijom i smanjenju GLUT4 translokacije, što vodi smanjenom unosu glukoze u skeletne mišiće i masno tkivo. Suprotno tomu, MAP kinazni put nije zahvaćen, postoji kontinuirana proizvodnja ET-1, ekspresija adhezivnih molekula na vaskularnim stanicama i mitogeni poticaj glatkim mišićnim stanicama krvnih žila. Ovim putevima inzulinska rezistencija dovodi do vaskularnih abnormalnosti koje predisponiraju razvoju ateroskleroze.

Inzulin povećava lokalni protok krvi tkivima putem aktivacije eNOS pomoću dva odvojena učinka. (16–17) Kapilarni dotok krvi povećava se unutar par minuta dok dilatacija krvnih žila s većim otporom povećava perfuziju tijekom 30 minuta do dva sata. Oba učinka posljedica su vazodilatacije te se njom povećava dostavljanje glukoze i inzulina do tkiva. Vaskularni učinci inzulina doprinose homeostazi glukoze putem krvotoka te doprinose metabolizmu glukoze tijekom fizioloških koncentracija inzulina. Farmakološka inhibicija proizvodnje NO smanjuje raspoloživost glukoze za 40%.

Inzulinska signalizacija utječe na perifernu uporabu glukoze, vaskularni tonus te protok krvi. Stoga uobičajeni mehanizmi koji doprinose inzulinskoj rezistenciji mogu utjecati i na vaskularnu funkciju, a uključuju: hiperglikemiju, produkte glikacije, toksičnost nezasićenih masnih kiselina, pretilost, dislipidemiju te druga proupalna stanja.

1.2.2. Visceralna pretilost

Visceralna pretilost uzrokuje smanjenje inzulinom posredovanog unosa glukoze te je jasno povezana s inzulinskom rezistencijom. Mehanizmi kojima je to posredovano uključuju adipokine koje proizvodi masno tkivo. Oni moduliraju međusobne učinke između metabolizma i vaskularne funkcije. (18) Ovdje su uključeni TNF α (engl. *tumor necrosis factor α*) i IL-6 (interleukin-6) koji su proupalni citokini te doprinose inzulinskoj rezistenciji i vaskularnoj disfunkciji. Reninski angiotenzinski je sustav također aktiviran u masnom tkivu što vodi prema hipertenziji i inzulinskoj rezistenciji. Suprotno tomu, adiponektin je zaštitni adipokin koji doprinosi inzulinskoj osjetljivosti pomoću metabolizma energije. Koncentracije adiponektina jesu u pretilosti, šećernoj bolesti tipa II i metaboličkom sindromu smanjene. Dodatno učinku

adipokina, slobodne masne kiseline koje otpušta masno visceralno tkivo s bioaktivnim lipidima posreduju oštećenju PI3K-Akt puta te povećavaju oksidativni stres.

1.2.3. Aterogena dislipidemija

Ključna značajka aterogene dislipidemije visoka je koncentracija triglicerida (TG) u plazmi, snižena koncentracija HDL-kolesterola te povećanje LDL-a. Inzulinska rezistencija i pretilost povezane su s aterogenom dislipidemijom. (19)

Inzulinska rezistencija vodi k aterogenoj dislipidemiji na nekoliko načina. Prvo, inzulin normalno zaustavlja lipolizu u adipocitima, stoga oštećeno inzulinsko signaliziranje povećava lipolizu rezultirajući povećanjem koncentracije slobodnih masnih kiselina (FFA). U jetri FFA služe kao supstrat za sintezu TG. FFA stabiliziraju proizvodnju apoB, glavnog lipoproteina u skupini lipoproteina vrlo niske gustoće VLDL (engl. *very low density lipoprotein*) rezultirajući u povećanoj proizvodnji VLDL-a. Drugo, inzulin normalno razgrađuje apoB putem PI3K, stoga inzulinska rezistencija direktno povećava proizvodnju VLDL-a. Treće, inzulin regulira aktivnost lipoproteinske lipaze koja je glavni posrednik u klirensu VLDL.

Hipertrigliceridemija u inzulinskoj rezistenciji rezultat je povećanja sinteze VLDL-a te smanjenja klirensa VLDL. VLDL se rastavlja na ostatke lipoproteina i lipoproteine male gustoće LDL-a od kojih oboje mogu poticati stvaranje ateroma. TG iz VLDL-a pretvaraju se u HDL pomoću CETP-a (engl. *cholesterol ester transport protein*) u zamjenu za estere kolesterola rezultirajući u trigliceridima obogaćenima HDL-om i česticama VLDL-a obogaćenima kolesterolskim esterima. Trigliceridima obogaćeni HDL bolji su supstrat za jetrenu lipazu, stoga su brzo uklonjeni iz krvotoka ostavljajući nekoliko HDL-a da sudjeluju u obrnutom transportu kolesterola iz krvotoka.

1.2.4. Disfunkcija endotela

Endotelna disfunkcija završni je zajednički put između mnogih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika i razvoja ateroskleroze. (16, 20–21) Endotelne stanice oblažu unutarnju stijenku krvnih žila i imaju važne mehaničke i biološke funkcije. Endotel prima i odgovara kako na fiziološke tako i na patološke podražaje proizvodeći vazoaktivne tvari poput: NO, prostaciklina i endotelina. Endotelna ekspresija adhezijskih molekula upravlja interakcijom pomoću cirkulirajućih leukocita i monocita utječući na upalu, a putem cirkulirajućih trombocita utječe na hemostazu i trombozu. Endotel također modulira odgovor glatkih mišićnih stanica krvnih žila koje doprinose stvaranju nakupina u unutarnjem sloju krvnih žila tijekom stvaranja aterosklerotskog plaka. Normalna endotelna funkcija štiti krvne žile od ovih procesa dok je endotelna disfunkcija centralna u patogenezi razvoja aterosklerotske lezije.

Endotelna disfunkcija se, široko gledajući, događa kada endotel izgubi svoje normalne fiziološke i zaštitne mehanizme. Razlozi disfunkcije mogu ležati u oštećenju ili manjku endotela, kao što nalazimo u ogoljenom endotelu koronarnih arterija koje su podvrgnute angioplastici. Može se dogoditi kada je zahvaćen normalan odgovor endotela, naprimjer tijekom oksidativnog stresa, hiperglikemije, pod utjecajem kasnih produkata glikacije, slobodnih masnih kiselina, upalnih citokina i adipokina. Uobičajeno obilježje endotelne disfunkcije jest smanjena bioraspoloživost dušičnog monoksida (NO) u krvnim žilama.

Nekoliko je mehanizama endotelne disfunkcije. (21) Najvažniji su: smanjenje fosforilacije eNOS na S1177 (22–23) i brza reakcija NO sa superoksidom gdje nastaje anion peroksinitrita. (24) Dodatno, ADMA (engl. *asymmetric dimethylarginine*) se može natjecati s argininom da smanji proizvodnju NO. eNOS za svoj rad treba enzimske kofaktore poput: FAD (engl. *flavin adenine dinucleotide*), FMN (engl. *flavin mononucleotide*), NADPH (engl. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) i BH₄ (engl. *tetrahydrobiopterin*). U odsustvu BH₄ transport elektrona putem eNOS postaje nepotpun rezultirajući proizvodnjom superoksida od strane eNOS. Superoksid, bilo da je nastao djelovanjem NADPH oksidaze ili nepotpunim djelovanjem eNOS, reagira s NO izrazito brzo, difuzijski ograničenom reakcijom u kojoj nastaje anion peroksida koji ima vlastite toksične učinke.

Fosforilacija eNOS na S1177 čini se ključnim procesom njezine enzimske aktivnosti. S1177 fosforilacija rezultira povećanim protokom elektrona kroz domenu reduktaze te smanjenom disocijacijom kalmodulina. Kao rezultat toga eNOS postaje aktivniji i proizvodi

više NO, čak i pri koncentraciji kalcija kakva se nalazi u odmoru. eNOS fosforilacija smanjena je u dijabetesu, hiperkolesterolemiji i aterosklerozi. Fiziološki, inzulin signalizira povećanje eNOS fosforilacije pomoću PI3K-Akt puta. Estrogeni, statini, VEGF (engl. *vascular endothelial growth factor*) i leptin povećavaju fosforilaciju eNO putem Akt-kinaze. Adiponektin, protektivni adipokin, povećava fosforilaciju eNOS putem AMP-kinaze. Činjenica je da različiti signalni putevi zahvaćaju različite kinaze koje imaju isti cilj, a to je modulirati eNOS aktivnost pomoću fosforilacije. Navedeno nas dovodi do zaključka da je to zajednička, integracijska točka ispod koje leži endotelna disfunkcija uzrokovana različitim uzrocima. Fosforilacija eNOS na S1177 ključni je korak u regulaciji eNOS aktivnosti, potencijalno dobro mjesto za liječenje endotelne disfunkcije. (21, 25)

Inzulinska rezistencija uzrokuje endotelnu disfunkciju smanjujući aktivnost Akt-kinaze, što rezultira smanjenom fosforilacijom eNOS, a time i smanjenom aktivnošću enzima. Fosforilacija eNOS na S1177 potrebna je za hemodinamske učinke inzulina te će njezin izostanak rezultirati smanjenim dotokom krvi u skeletne mišiće zatvarajući tako začarani krug u kojem endotelna disfunkcija pogoršava inzulinsku rezistenciju. Dodatno, inzulinom posredovana ekspresija ET-1 i mitogeni učinak na glatkim mišićima krvnih žila nisu zahvaćeni inzulinskom rezistencijom pogoršavajući endotelnu disfunkciju.

Visceralna pretilost uzrokuje disfunkciju endotela djelovanjem rezistina, IL-6 i TNF α na fosforilaciju eNOS. TNF α osim što blokira aktivaciju IRS-1(engl. *insulin receptor substrate-1*), direktno aktivira NADPH oksidazu povećavajući proizvodnju superoksida. TNF α također potiče lipolizu kojom se oslobađaju slobodne masne kiseline. Suprotno tomu, adiponektin, koji potiče fosforilaciju eNOS, snižene je koncentracije u metaboličkom sindromu. U visceralnom masnom tkivu rezistencija na leptin također pospješuje proizvodnju reaktivnih spojeva kisika. Slobodne masne kiseline doprinose endotelnoj disfunkciji kombinacijom smanjene PI3K-Akt signalizacije porastom koncentracije reaktivnih kisikovih spojeva i povećanim stvaranjem ET-1.

1.3. Ishemijski moždani udar

1.3.1. Etiologija ishemijskog moždanog udara

Moždani je udar jedan od vodećih globalnih zdravstvenih problema obuhvaćajući 81,0 % izgubljenih godina zdravog života uslijed invaliditeta ili smrti (engl. *Disability-adjusted life year*, DALY). (26) Globalni teret moždanog udara u postotku od 87 % pripisuje se ishemijskom moždanom udaru, što je heterogeni poremećaj s više od sto patoloških zbivanja koja se odnose na njegovu patogenezu. (27) Sukladno navedenom, pouzdana i precizna etiološka klasifikacija ove bolesti veoma je važna za svakodnevnu kliničku praksu i za znanstvena istraživanja. (28–30)

Etiološke podskupine ishemijskog moždanog udara opisao je prvi put 1958. godine *National Institute for Neurological Disorders and Blindness*. Tada su postojale sljedeće etiološke podskupine ishemijskog moždanog udara:

- tromboza i ateroskleroza
- moždana embolija
- ostali uzroci
- moždani infarkt nepoznata uzroka

Glavni cilj etiološke klasifikacije bio je razjasniti pitanja vezana uz cerebrovaskularne bolesti, oformiti prihvatljivu klasifikaciju te utvrditi kriterije za postavljanje dijagnoze. (31) Do ranih 1970-ih godina klasifikacija ishemijskog moždanog udara uglavnom se temeljila na kliničkoj osnovi i obdukcijским nalazima. Sedamdesete godine dvadesetog stoljeća obilježene su početkom primjene kompjuterizirane tomografije mozga, sve češćom upotrebom angiografskog katetera uz dobro znano opisivanje Miller Fischerovih lakunarnih sindroma. (32–34) Grupa autora pod vodstvom J. P. Mohra i L. R. Caplana 1978. godine razvila je harvardski registar zvan *Harvard Cooperative Stroke Registry*. Harvardski registar bio je prvi prospektivni, kompjuterski registar u medicini.

Prema harvardskom registru bolesnici s ishemijskim moždanim udarom podijeljeni su u tri podskupine (35–36):

- tromboza velike arterije
- lakunarni infarkti
- embolija

Nagli rast interesa i znanja o moždanom udaru bio je omogućen razvojem ehokardio-
grafije, prijenosnih monitoriranja srčanog ritma, B-modom, kontinuiranom i pulsnom Doppler-
tehnologijom, intrakranijalnim ultrazvukom koji se razvijaju 1980-ih godina. Na temelju novih
saznanja napredne dijagnostike grade se kriteriji za etiološku klasifikaciju ishemijskog moždanog
udara TOAST (engl. *Trial of ORG 10172 in Acute Ischemic Stroke*). (37)

TOAST klasifikacija (Tablica 3) najšire je upotrebljavan sustav za utvrđivanje etiologije
ishemijskog moždanog udara. Osmislio ju je Adams sa suradnicima 1993. godine. (38) Korištena
je za epidemiološka i intervencijska istraživanja (39–40), procjenu rizičnih čimbenika (41–42)
prognoze (43) te istraživanja moždanog udara i tranzitornih ishemijskih ataka (44). Istraživanja
važnih rizičnih čimbenika za nastajanje ishemijskog moždanog udara (44–45), pojave ranog i
kasnog ponavljajućeg moždanog udara (46), kao i preživljenja (45), ukazala su na razlike među
podskupinama TOAST klasifikacije. Svojom jednostavnošću korištenja mogu je upotrebljavati i
kliničari i znanstvenici.

Tablica 3. TOAST klasifikacija

GRUPA MOŽDANOG UDARA	
1	ATEROSKLEROZA VELIKE ARTERIJE
2	KARDIOEMBOLIJA
3	OKLUZIJA MALE KRVNE ŽILE
4	OSTALA UTVRĐENA ETIOLOGIJA
5	NEUTVRĐENA ETIOLOGIJA Dva ili više uzroka Negativna procjena Nekompletna procjena

1.3.2. Akutno liječenje ishemijskog moždanog udara

Novi dokazi visoke kvalitete razlog su velikih promjena u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara temeljenom na dokazima, od vremena nakon izdavanja smjernica za rano zbrinjavanje bolesnika s ishemijskim moždanim udarom iz 2013. godine (47) Značajan broj novih dokaza uvršten je u ažurirane podatke udruženja *American Heart Association* (AHA), smjernice ili znanstvene izjave koje se odnose na specifične teme vezane uz liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara od 2013. godine. (48) Svrha je novih smjernica iz 2019. godine osigurati u jednom dokumentu najnovije, sveobuhvatne preporuke za kliničare koji sudjeluju u liječenju akutnog arterijskog moždanog udara. Smjernice za akutno liječenje ishemijskog moždanog udara organizirane su u šest dijelova pisanih na 72 stranice, a obuhvaćaju sljedeća poglavlja:

- 1) Zbrinjavanje prije bolničkog liječenja i organizacija sustava
- 2) Hitna procjena i liječenje
- 3) Akutno liječenje te opća potporna terapija (uključuje liječenje intravenoznim i intraarterijskim terapijama)
- 4) Akutno bolničko zbrinjavanje bolesnika
- 5) Akutno bolničko zbrinjavanje – liječenje komplikacija
- 6) Sekundarno preventivne mjere (koje su obično započete tijekom inicijalnog bolničkog liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara)

Smjernice iz 2019. godine ograničene su na odraslu populaciju i na mjere sekundarne prevencije koje su primijenjene u prva dva tjedna od pojave ishemijskog moždanog udara.

1.3.3. Rehabilitacija nakon ishemijskog moždanog udara

Potreba za učinkovitom rehabilitacijom nakon preboljenog moždanog udara ostat će nužan dio kontinuirane skrbi za bolesnika. (49) Prema podacima Buntina i suradnika iz 2010. godine više od dvije trećine preživjelih nakon moždanog udara uključeno je u neki oblik rehabilitacije. (50) Unatoč velikom broju izvora posvećenih rehabilitaciji i skrbi nakon moždanog udara, samo je nekoliko velikih kliničkih studija iz ovog područja koje su provedene u zadnjih deset godina. Određeni rehabilitacijski postupci nakon moždanog udara dobro su utvrđeni u kliničkoj praksi, podrazumijevaju standard skrbi za bolesnika te nije vjerojatno da će biti testirani nasumičnim kliničkim istraživanjima kao što je, primjerice, provođenje fizikalne terapije u preživjelih nakon akutnog moždanog udara s oštećenom funkcijom hoda.

Smjernice za rehabilitaciju odraslih nakon preboljenog moždanog udara iz 2016. godine podijeljene su na pet velikih rehabilitacijskih područja:

- 1) Rehabilitacijski program koji uključuje sistemske razine organizacije
- 2) Sprječavanje i medicinsko zbrinjavanje komorbiditeta (npr. hipertenzija)
- 3) Procjena s naglaskom na tjelesnu funkciju / strukturnu razinu prema ICF-u (engl. *International Classification of Functioning, Disability and Health*) (51)
- 4) Senzomotorička oštećenja i aktivnosti (liječenje/intervencija) s naglaskom na razinu aktivnosti prema ICF-u
- 5) Prijelaz prema rehabilitaciji u zajednici s naglaskom na razinu sudjelovanja prema ICF-u

Moždani udar kronično je stanje, stoga se promatra cijeli rehabilitacijski put od ranih postupaka poduzetih tijekom akutnog bolničkog liječenja do reintegracije u zajednici. Završetak formalne rehabilitacije (obično nakon tri do četiri mjeseca od preboljenog moždanog udara) ne treba značiti kraj oporavka. U mnogim slučajevima moždani je udar medicinski liječen kao privremeno i prolazno stanje umjesto kao kronično stanje za koje je nužno praćenje bolesnika nakon akutnog događaja. Danas postoji potreba za djelovanjem u mnogim područjima ljudskog života poput socijalne reintegracije, kvalitete života, održavanja razine aktivnosti bolesnika i samoučinkovitosti (npr. vjerovanje u vlastitu sposobnost izvršenja zadatka). Apatija je prisutna kod više od 50 % preživjelih jednu godinu nakon moždanog udara (52); umor je uobičajen, ali

ograničavajuć simptom u kroničnom moždanom udaru (53); dnevna je fizička aktivnost niska (54), a pojavnost je simptoma depresije visoka (55). Četiri godine nakon moždanog udara kod više od 30 % preživjelih postoje stalna ograničenja sudjelovanja u svakodnevnim aktivnostima. (56)

REHABILITACIJSKI PROGRAM

Rehabilitacijske procedure primarni su mehanizam pomoću kojeg se stječe funkcionalni oporavak i postiže neovisnost bolesnika. (49) Najpovoljnije je da rehabilitacijske procedure pruža multidisciplinarni tim medicinskih djelatnika iz područja neurologije, rehabilitacijske njege, fizikalne terapije, radne terapije te logopedске terapije. Takve timove vodi specijalist fizikalne i rehabilitacijske medicine (fizijatar) ili neurolog sa specijalizacijom iz rehabilitacijske medicine. Ostali profesionalni suradnici koji imaju važne uloge u rehabilitacijskom procesu jesu socijalni radnici, psiholozi, psihijatri te savjetnici. (57)

Zdravstvena skrb tijekom akutnog bolničkog liječenja usredotočena je primarno na akutnu stabilizaciju stanja bolesnika, primjenu akutnog liječenja moždanog udara te na započinjanje profilaktičkih i sekundarno preventivnih mjera. Iako primjena rehabilitacijskih terapija (fizikalne, radne i logopedске terapije) nije prioritet, podaci iz literature ukazuju na njezin povoljan utjecaj. Ako ju bolesnik tolerira, rehabilitaciju bi trebalo započeti što je ranije moguće. (57)

Sukladno Smjernicama za rehabilitaciju iz 2016. godine preporuke za organizaciju rehabilitacije nakon akutnog moždanog udara prikazane su u Tablici 4. Primjeri gdje je potrebnaiskusna medicinska njega bolesnika jesu: nefunkcionalnost mokraćnog ili probavnog sustava, oštećenje kože, nepokretnost, ovisnost u aktivnostima svakodnevnog života (ASŽ), nemogućnost primjene lijekova i veliki rizik od prehrambenih deficita. Primjeri gdje je potreban redovni kontakt s liječnikom jesu: medicinski komorbiditeti koji nisu optimalno regulirani (npr. šećerna bolest, arterijska hipertenzija), kompleksna rehabilitacijska pitanja (npr. ortotika, spazam, mokraćni mjehur / crijeva) te regulacije boli. Primjeri za višestruke terapijske intervencije jesu: umjereni do teški motorički/senzorički, kognitivni i komunikacijski deficiti. (49)

Tablica 4. Preporuke za organizaciju rehabilitacije nakon moždanog udara

	KLASA	RAZINA DOKAZA
Preporuka je da bolesnici koji su kandidati za postakutnu rehabilitaciju nakon moždanog udara dobiju organiziranu, koordiniranu, interprofesionalnu uslugu.	I	A
Preporuka je da preživjeli koji su kvalificirani i imaju pristup stacionarnoj rehabilitacijskoj ustanovi (SR) nakon moždanog udara dobiju SR s prednošću pred ustanovom za produženu skrb (PS).	I	B
Organizirana, interprofesionalno koordinirana rehabilitacija u zajednici preporučena je za ambulantne bolesnike ili kućno liječenje.	I	C
Rani otpust u zajednicu prihvatljiv je za osobe s blagim do umjerenim nesposobnostima.	I Ib	B

Skraćenice: SR – stacionarna rehabilitacijska ustanova, PS- ustanova za produženu skrb

Razlika između stacionarne rehabilitacijske ustanove (SR) i ustanove za produženu skrb (PS) jest u primjeni rehabilitacijskih procedura. U SR-u očekivana je primjena minimalno tri sata rehabilitacijskih terapija dnevno tijekom pet dana u tjednu. Liječničke vizite obavljaju su svakodnevno. Liječnik i medicinske sestre specijalizirani su u rehabilitacijskom području. Ustanove za produženu skrb osiguravaju profesionalnu medicinsku njegu osam sati dnevno i drže se liječničkih uputa iako nije nužna liječnička vizita na dnevnoj bazi.

SPRJEČAVANJE I MEDICINSKO ZBRINJAVANJE KOMORBIDITETA

Hemipareza, ispadi osjeta te promjenjiva stanja svijesti stvaraju kod bolesnika nakon preboljenog moždanog udara rizik za nastankom kontraktura zglobova te oštećenja kože. Preporučivo je minimalno trljati kožu, smanjiti pritisak, osigurati primjerene potporne površine, izbjegavati pretjeranu vlagu te osigurati ispravnu prehranu i hidraciju kože. (58) Specifične mjere uključuju redovito okretanje bolesnika (najmanje svaka dva sata), dobru higijenu, upotrebu posebno prilagođenih madraca za spavanje te sjedišta u invalidskim kolicima koja sprječavaju ozljede kože. (57) Tijekom bolničkog liječenja i stacionarne rehabilitacije preporučuje se redovna procjena kože objektivnom ljestvicom za procjenu rizika od oštećenja poput Bradenove ljestvice (klasa I, razina C dokaza). (58, 49)

Preživjeli bolesnici nakon akutnog ishemijskog moždanog udara pod velikim su rizikom od nastanka duboke venske tromboze i plućne embolije. (59) Sprječavanje duboke venske tromboze i plućne embolije provođeno je farmakološkim liječenjem i mehaničkim metodama. Profilaktična doza potkožno primijenjenog niskomolekularnog heparina treba biti primijenjena tijekom stacionarne rehabilitacije ili dok bolesnici ne steknu mobilnost. (60, 49) Nakon ishemijskog moždanog udara ne preporučuje se primjena elastičnih kompresivnih čarapa. (61)

Urinarna i fekalna inkontinencija česti su problemi nakon moždanog udara. Životna dob, kognicija i motorička oštećenja rizični su čimbenici za urinarnu inkontinenciju. Prema istraživanju Thomasa L. H. i suradnika godinu dana nakon moždanog udara 15 % bolesnika ostat će inkontinentno. (62) Životna dob i funkcionalna oštećenja rizični su čimbenici za fekalnu inkontinenciju tijekom bolničkog prijema nakon akutnog moždanog udara. (62) Zbog rizika od oštećenja kože i socijalne stigmatizacije s kojom se zbog inkontinencije suočavaju bolesnici, zbrinjavanje urinarne i fekalne kontinencije vrlo je važan dio rehabilitacijskog procesa. Preporučivo je ukloniti trajni urinarni kateter kod svih bolesnika na bolničkom liječenju unutar 24 sata s ciljem sprječavanja infekcija urinarnog sustava. (63) Procjena retencije urina slikovno (npr. ultrazvukom) ili intermitentnom kateterizacijom nakon mokrenja uz bilježenje volumena izmokrenog urina preporučivo je za sve bolesnike s urinarnom inkontinencijom ili retencijom (klasa I, razina B dokaza). (49)

Procjena, sprječavanje i liječenje bolnog, hemiplegičnog ramena važno je zbog visoke prevalencije koja iznosi od 5 do 84 %. (64) Istraživanja ukazuju na incidenciju pojave bolnog ramena u prvoj godini između 1 i 22 %. (65, 66) Razvoj bolnog ramena nakon moždanog udara povezan je sa subluksacijom ramena i motoričkom slabošću. (67) Ipak, motorička slabost nije predviđajući čimbenik intenziteta boli hemiplegičnog ramena. Postupci za sprječavanje nastanka i liječenje bolnog ramena uključuju: ispravno pozicioniranje, održavanje opsega pokretljivosti ramena te motoričku reedukaciju. Osobama u invalidskim kolicima preporučuje se koristiti pladnjeve za krilo i podloške za ruku s ciljem smanjenja subluksacije i boli. (49)

Centralna bol posljedica je oštećenja somatosenzoričkog sustava, različite patofiziologije od periferne nociceptivne ili psihogene boli. (68, 69) Simptomi centralne boli najčešće su opisani kao žareća, paleća bol uz alodiniju povezanu s dodirrom, hladnoćom ili pokretom. (70–73) Incidencija centralne boli nakon moždanog udara procijenjena je na sedam do osam posto, tipično se javlja nekoliko dana nakon moždanog udara, a bolesnici većinom postaju simpto-

matski unutar mjesec dana. (70–72) Upotreba dijagnostičkih kriterija za postavljanje dijagnoze centralne boli preporučuje se nakon što su isključeni drugi uzroci boli. (69) Izbor farmakološkog lijeka treba biti individualiziran prema potrebama bolesnika prateći odgovor na terapiju te nuspojave. Amitriptilin i lamotrigin lijekovi su prvog izbora (klasa II a, razina B dokaza). Interprofesionalni pristup liječenju centralne boli koristan je uz farmakološko liječenje (klasa Iia, razina C dokaza). (49)

Sprječavanje padova bolesnika nakon moždanog udara zahtijeva posebnu pozornost. (74) Podaci ukazuju da 70 % bolesnika nakon moždanog udara padne tijekom šest mjeseci nakon otpusta iz bolnice. (75) Također, rizični su za ponavljajuće padove te zadobivanje ozljeda povezanih s padom. (75) U bolesnika nakon moždanog udara veći je broj prijeloma kuka ili zdjelice (27 %) u odnosu na opću populaciju (< 10 %). (76) Padovi ostavljaju psihičke posljedice, što je vidljivo iz istraživanja Anderssena i sur. gdje je od 30 do 80 % bolesnika nakon moždanog udara razvilo strah od padova i mobilnosti općenito. (77) Preporuka je da bolesnici nakon moždanog udara, koji su otpušteni iz bolnice u zajednicu, sudjeluju u programima vježbanja s naglaskom na vježbe ravnoteže kako bi se smanjila učestalost padova (klasa I, razina B dokaza). (49)

Sekundarna je prevencija od ponavljajućeg moždanog udara ključna. Moždani udar dijeli mnoge rizične čimbenike s drugim kardiovaskularnim bolestima poput: arterijske hipertenzije, pušenja, hiperlipidemije i neaktivnosti. (78) Budući da je bolničko liječenje nakon moždanog udara kratko, posebno je važan naglasak na sekundarnoj prevenciji ponavljajućeg moždanog udara i drugih kardiovaskularnih bolesti tijekom ostatka života.

Depresija nakon moždanog udara povezana je s povećanom smrtnošću i slabijim funkcionalnim ishodima liječenja. (79–86) Postoje dokazi koji potkrepljuju da je pojavnost depresije veća ako je moždani udar teži (87), ali mehanizmi nastanka depresije nakon moždanog udara nisu posve razjašnjeni. Depresija se javlja u 33 % preživjelih nakon moždanog udara u usporedbi s 13 % kontrola iste dobi i spola. (88) Čimbenici koji upućuju na pojavu depresije jesu: povijest bolesti pozitivna na depresije, teška nesposobnost, kognitivno oštećenje, prethodni moždani udar, pozitivna obiteljska anamneza na psihijatrijske bolesti te ženski spol. (88–92) Preporučiva je primjena strukturiranih upitnika za depresiju (npr. *Patient Health Questionnaire-2*) prilikom rutinske procjene pojave depresije u bolesnika nakon moždanog udara (klasa I, razina B dokaza). Bolesnici trebaju biti educirani o moždanom udaru. Trebaju im biti osigurane informacije, savjeti i prilika za razgovor o utjecaju same bolesti na njihove živote (klasa I,

razina B dokaza). Bolesnici s dijagnosticiranom depresijom nakon moždanog udara trebaju biti liječeni antidepresivima ako nema kontraindikacija za primjenu takvih lijekova, uz praćenje učinkovitosti terapije (klasa I, razina B dokaza). (49)

Nadalje, bolesnici nakon preboljenog moždanog udara imaju veći rizik od nastanka osteoporoze, poglavito na paretičnoj strani. (93) Rizik od osteoporotičnih prijeloma također je veći u osoba nakon moždanog udara. (94) Preporuka je da se bolesnicima nakon moždanog udara procijeni razina kalcija i vitamina D tijelu radi nadomjesne terapije (klasa I, razina A dokaza). Povećana razina fizičke aktivnosti vjerojatno doprinosi smanjenju rizika nastanka teške osteoporoze nakon moždanog udara (klasa II a, razina B dokaza). (49)

PROCJENA S NAGLASKOM NA TJELESNU FUNKCIJU / STRUKTURNU RAZINU PREMA ICF-u

Moždani udar utječe na brojne aspekte živčanih funkcija i struktura. Klinički se većina oštećenja iskazuje kao slabost uz druga specifična oštećenja poput afazije, neglekta, ispada vidnih polja, kognitivne promjene poput oštećenja izvršnih funkcija ili gubitka pamćenja, depresije, senzoričkih oštećenja, dizatrije te problema s koordinacijom. (57, 95–96) Danas su dostupne mnoge metode koje mjere gubitak tjelesne funkcije / strukture. Glavna je metoda klinički pregled. Tijekom akutnog zbrinjavanja moždanog udara naglasak je na mjerama tjelesnih funkcija, dok se prema kroničnoj fazi zbrinjavanja naglasak premješta na participaciju u svakodnevnim životnim aktivnostima. (57) Neovisno o dimenziji prema ICF klasifikaciji formalno standardizirane i validirane mjere trebale bi se koristiti gdje god je to moguće. (49)

SENZOMOTORIČKA OŠTEĆENJA I AKTIVNOSTI (LIJEČENJE/INTERVENCIJA) S NAGLASKOM NA RAZINU AKTIVNOSTI PREMA ICF-u

Disfagija je učestala nakon moždanog udara zahvaćajući od 42 do 67 % bolesnika unutar tri dana od nastupa moždanog udara. Od tih bolesnika polovica aspirira hranu dok trećina razvije upalu pluća. (97) Disfagija i aspiracija vode k upali pluća, pothranjenosti, gubitku tjelesne mase te smanjenju kvalitete života. Aspiracija može biti „tiha“ ili „okultna“ bez jasne kliničke manifestacije. Rano prepoznavanje disfagije kroz probir može smanjiti rizik od aspiracije, upale pluća, pothranjenosti, dehidracije i drugih komplikacija. (97) Procjena gutanja prije započinjanja hranjenja, pijenja ili uzimanja lijekova na usta jest preporučiva (klasa I, razina B dokaza). (49)

Oštećenja iz područja kognicije poput pažnje, brzine obrade podataka, izvršnih funkcija, verbalne i vidne memorije, jezika i percepcije događaju se nakon moždanog udara. Moždani udar udvostručava rizik za demenciju (uključivši Alzheimerovu demenciju). (98) Nefarmakološko liječenje kognitivnih oštećenja uključuje primjenu obogaćenog okoliša koji povećava uključenost bolesnika u kognitivne aktivnosti (klasa I, razina A dokaza).

Farmakološko liječenje kognitivnih oštećenja, uključujući deficit pažnje, prema dostupnim znanstvenim dokazima nije dobro utvrđeno, a razmatrana je uporaba: donepezila (99), rivastigmina (100), antidepresiva (101), deksidroamfetamina (102) i metilfenidata (103).

Apraksija udova smanjenje je ili poteškoća izvođenja svrsishodnih, složenijih pokreta koje ne može biti pripisano hemiplegiji ili manjku truda. (104) Češće se pojavljuje nakon moždanog udara lijeve hemisfere nego desne hemisfere mozga. (105) Apraksija smanjuje neovisnost u izvođenju aktivnosti svakodnevnog života (ADŽ). (106–108)

Hemispacijalno zanemarivanje (engl. *neglect*) neuropsihologijsko je stanje u kojem nakon ozljede jednog dijela moždane hemisfere nastaje manjak pažnje i svijesti jednog dijela prostora. Ovi simptomi nisu pripisivi oštećenju u primarnoj senzoričkoj ili motoričkoj moždanoj kori; tipično se pojavljuju na suprotnoj strani od ozljede mozga. Hemispacijalno zanemarivanje često je nakon moždanog udara (109) i značajno oštećuje sposobnost učinkovitog sudjelovanja u rehabilitaciji. (110) Iako se simptomi prostornog zanemarivanja popravljaju s vremenom, oni ipak dugo utječu na svakodnevno funkcioniranje nakon moždanog udara. (111–113) Terapije razvijene za smanjenje zanemarivanja dijele se u dvije opće kategorije: pristup „odozdo-gore“ koji osvještava lijevu stranu prostora i unutarnje poimanje prostora te pristup „odozgo-dolje“

kojem je cilj učiti bolesnika strategijama za kompenzaciju zbog zanemarivanja. (114) Većina studija provedenih o zanemarivanju jesu rađene metodologijom niske kvalitete te na malom uzorku bolesnika.

Komunikacijski poremećaji povezani su s kognitivnim oštećenjem i česti su nakon moždanog udara, a uključuju afaziju, kognitivne komunikacijske poremećaje, dizatriju te govornu apraksiju. Prisutnost komunikacijskih poremećaja može imati negativan utjecaj na sudjelovanje u društvenim zbivanjima, psihosocijalno dobrostanje te kvalitetu života. Logoped uobičajeno provodi procjenu i terapiju komunikacijskih poremećaja. Ciljevi logopedске terapije jesu poticanje oporavka komunikacije i pomaganje bolesniku u razvoju kompenzacijske strategije za komunikacijske poremećaje. Uz navedeno, cilj je terapije savjetovanje i edukacija ljudi u bolesnikovu okruženju vezano uz korištenje sredstava za potpomognutu komunikaciju s ciljem poticanja komunikacije, smanjenja izolacije bolesnika te ostvarivanja ljudskih potreba i želja. (49)

Spazam je definiran kao otpor istezanju mišića, ovisan o brzini, a dio je sindroma oštećenja gornjeg motoneurona. Spazam je povezan s ograničenjem aktivnosti povezanih s izvođenjem osobne higijene, odijevanjem te boli. Ta ograničenja aktivnosti povećavaju teret njege bolesnika nakon moždanog udara i smanjuju kvalitetu života. (115) Incidencija spazma gornjih udova tijekom prva tri mjeseca nakon moždanog udara u bolesnika primljenih na rehabilitaciju jest 33 %. (56) Najveći prediktor umjerenog do teškog spazma (Ashworth ljestvica ≥ 2) značajna je slabost proksimalnih i distalnih mišićnih skupina uda tijekom akutnog bolničkog liječenja ili kod prijema na rehabilitaciju. (116–120) Ciljane injekcije botulinum-toksina u lokalizirane mišiće gornjih udova preporučuju se za smanjenje spazma, poboljšanje pasivnog ili aktivnog opsega pokretljivosti, odijevanja, izvođenja higijene te pozicioniranja ruku (klasa I, razina A dokaza). Ciljane injekcije botulinum-toksina u donje udove preporučuju se za smanjenje spazma koji ometa stajanje ili hod (klasa I, razina A dokaza). Oralni lijekovi protiv spazma mogu biti korisni za generalizirani spazam, ali mogu rezultirati sedacijom ili drugim nuspojavama (razina A dokaza). Primjena ortoza u mirovanju ili kineziotapinga nije preporučiva za sprječavanje spazma ručnih zglobova ili prstiju nakon moždanog udara. (49)

Ispadi ravnoteže (uključujući oštećenje posturalne kontrole) česti su nakon moždanog udara. (121–123) Ravnoteža ovisi o vidnim, vestibularnim i somatosenzoričkim osjetnim podražajima. Ti osjetni podražaji združeni su i korišteni za kontrolu reaktivnog, motoričkog

odgovora kod posturalnih smetnji. Procjena ravnoteže dio je rutinske kliničke prakse kod bolesnika nakon moždanog udara. Ako se problemi s ravnotežom zanemare, ispadi ravnoteže kaskadno vode k ozbiljnim, neželjenim i ukupnim događajima. (124–125) Preporuka je da bolesnici s ispadima ravnoteže, niskim samopouzdanjem radi ispada ravnoteže, strahom od padova te pod rizikom od padova provode trening ravnoteže (razina A dokaza). Bolesnici nakon moždanog udara trebaju biti opskrbljeni ortozama ako im one poboljšavaju ravnotežu (razina A dokaza). Posturalni trening i terapija usmjerena zadatku mogu se primijeniti za rehabilitaciju ataksije (razina C dokaza). (49)

Gubitak sposobnosti kretanja jedna je od najgorih posljedica moždanog udara. Preduvjet kretanja jest ponovno stjecanje mogućnosti sjedenja, ustajanja, stajanja, hodanja, kretanja po stubama, okretanja, transfera (npr. iz kreveta u kolica ili iz kreveta na stolicu), korištenja invalidskih kolica, brzog hoda te hoda do točno određenih udaljenosti. (126) Ključni trenažni parametri za poboljšanje vertikalizacije nakon moždanog udara jesu funkcionalni zadaci usmjereni aktivnostima koji s vremenom postaju progresivno teži i izazovniji; vježba koja je dovoljno jakog intenziteta, učestalosti ponavljanja i trajanja. (127–128) Primjena ortoza za nožne zglobove i stopala opravdana je u osoba s nemogućnošću dorzifleksije nožnih zglobova (razina A dokaza). (49)

Većina bolesnika nakon moždanog udara ima poteškoće s rukom, najčešće je riječ o parezi zahvaćene ruke. (129–130) Manjina bolesnika ostvari potpuni oporavak pareze ruke nakon moždanog udara dok većina ima dugotrajna oštećenja, ograničenje aktivnosti te smanjeno sudjelovanje u životu. (131–132) Nemogućnost korištenja ruke u svakodnevici može voditi ka gubitku neovisnosti u svakodnevnim životnim aktivnostima te važnim životnim vještinama (poput upravljanja automobilom ili obavljanja vlastitog posla) te može voditi k institucionalizaciji. Preporučeni su funkcionalni zadaci prilagođeni mogućnostima svakog bolesnika: ponavljajući, progresivno sve teži kako bolesnik postaje bolji te često izvođeni (nivo A dokaza). Svi bolesnici trebaju povoditi vježbe aktivnosti svakodnevnog života (ASŽ). Vježbe ASŽ-a trebaju biti prilagođene potrebama svakog bolesnika pojedinačno te okolnostima koje će nastupiti nakon otpusta bolesnika (klasa I, nivo B dokaza). (49)

Bolesnici prebole akutni moždani udar imajući smanjenu kardiorespiratornu spremu, što je izraženo izmjerenim vršnim vrijednostima volumena kisika (V_{O_2}) od 8 do 22 mL O_2 kg⁻¹min⁻¹ (što u prosjeku iznosi 53 % vrijednosti kontrolne populacije jednake dobi i spola). (133) Znajući da je 15 do 18 mL O_2 kg⁻¹min⁻¹ potrebno za samostalan život, stanje nakon moždanog udara

značajno je pitanje zdravlja, funkcionalnosti te kvalitete života. (133) Ovakav rezultat kardiorespiratorne spremne tijela posljedica je trajnog dekondicioniranja koje dalje vodi k fizičkoj neaktivnosti, smanjenoj socijalizaciji te povećanom riziku od daljnjih kardiovaskularnih događaja, uključujući ponavljajući moždani udar. Doživotni rizik obolijevanja od ponavljajućeg moždanog udara u bolesnika nakon moždanog udara jest 30 %, a rizik od umiranja uzrokovanog vaskularnim događajem, izuzev moždanog udara, ili srčanim udarom jest oko dva posto. (134) Ponavljanje moždanog udara različito je između spolova: 24 % žena te 42 % muškaraca ima ponavljajući moždani udar promatrajući pet godina od pojave prvog moždanog udara. (135–136) Nakon uspješnog probira preporučeno je provođenje individualno kreiranog programa vježbanja radi povećanja kardiorespiratorne spremne s ciljem smanjenja rizika od ponavljajućeg moždanog udara (klasa I, razina A dokaza za poboljšanje spremne; nivo B dokaza za ponavljanje moždanog udara). Završetkom formalne rehabilitacije nakon moždanog udara preporučeno je sudjelovanje u programu vježbanja kod kuće ili u zajednici (klasa I, razina A dokaza). (49)

Terapija oštećenja vida nakon moždanog udara podijeljena je u tri područja: abnormalnosti pokreta očiju, ispadi vidnog polja te vidno-prostorne poteškoće ili poteškoće percepcije. (137–140) Preporučive su vježbe akomodacije oka (razina A dokaza). Multimodalni slušno-vidno-prostorno istraživački pristup terapijama čini se učinkovitijim od primjene samo vidno-prostornog istraživanja te se preporučuje za poboljšanje vida (razina B dokaza). (141, 49)

Gubitak sluha čest je u bolesnika nakon moždanog udara pri čemu je komunikacija značajno narušena. Ovo oštećenje nužno je razmotriti prilikom komunikacije s bolesnikom nakon moždanog udara. Oštećenja sluha povezana su sa starošću. Većina je bolesnika imala određeno oštećenje i prije samog moždanog udara te je procijenjeno da od 67 do 90 % bolesnika nakon moždanog udara tijekom akutnog bolničkog liječenja ima blago ili teže oštećenje sluha. (142)

PRIJELAZ PREMA REHABILITACIJI U ZAJEDNICI S NAGLASKOM NA RAZINI SUDJELOVANJA PREMA ICF-u

Otpust bolesnika s bolničkog liječenja nakon moždanog udara može biti težak za njegovatelje i bolesnike. One bolesnike kojima je i dalje potrebna rehabilitacija trebaju pratiti stručnjaci koji se bave neurološkom rehabilitacijom nakon moždanog udara kad god je to moguće. Razumno je organizirati prijelaz iz bolnice prema kućnom liječenju pojedinačno

za svakog bolesnika (razina B dokaza). Bilo bi poželjno razmotriti alternativne metode komunikacijske podrške poput telemedicine za bolesnike u ruralnim sredinama (razina B dokaza). (49)

Imajući na umu složenost moždanog udara, oštećenja i nesposobnosti koje nosi sa sobom te promjene koje donosi u svakodnevni život, njegovatelji i obitelj dijelom su planiranja kućnog liječenja. U životima njegovatelja bolesnika javlja se velika promjena, tako da od 12 do 55 % njegovatelja ima emocionalni distres (81), najčešće depresiju (143). U Koreji je povećanje tereta njegovateljima predstavljala depresija samih bolesnika, kao i manjak potpore sustava. S druge strane, prema istraživanjima u Americi razlog povećanog tereta njegovatelja nedostatak je vremena za ispunjavanje vlastitih potreba. (144) Rastući broj istraživanja usredotočen je na kvalitetu života njegovatelja te strategije liječenja kojima će se zadovoljiti potrebe bolesnika, ali i njegovatelja.

Istraživanja pokazuju da je njegovateljima važno znati gdje se nalaze dostupni izvori pomoći i podrške. (145) Nužno je da bolesnici nakon moždanog udara i njihovi njegovatelji budu aktivni oko donošenja odluka i zbrinjavanja kasnih komplikacija moždanog udara. Metaanaliza 21 studije pokazala je da dostupnost informacija bolesnicima i njegovateljima, uključujući i lokalne izvore, može poboljšati zadovoljstvo samih bolesnika, povećati znanje o moždanom udaru te smanjiti depresiju. (146)

Prema rezultatima dviju studija, Battersbyja i suradnika te Harringtona i suradnika, organizirana rehabilitacija i programi za tjelovježbu osigurani u zajednici nakon otpusta s bolničkog liječenja mogu poboljšati kardiovaskularno zdravlje vodeći k povećanom kratkoročnom preživljenju nakon moždanog udara. (147–148) Studija Thorsena i suradnika pokazala je da ostale intervencije organizirane u zajednici osiguravaju veću pokretljivost bolesnika, povećavaju mogućnost samozbrinjavanja te veću funkcionalnu neovisnost. (149)

Pitanja kojima se bavi rehabilitacija u zajednici također su i pitanja seksualne funkcije, rekreacije, slobodnog vremena, povratka na posao te upravljanja automobilom.

1.4. Povezanost metaboličkog sindroma i ishemijskog moždanog udara

Metabolički sindrom povezan je s povećanim rizikom za nastanak ishemijskog moždanog udara i vaskularnih događaja. (150–153) Prilagođen omjer rizika (engl. *risk ratio*, *RR*) za incidenciju ishemijskog moždanog udara u osoba s metaboličkim sindromom u prospektivnim studijama iznosi od 2,1 do 2,47, a omjer ugroženosti (engl. *hazard ratio*, *HR*) jest 5,15. (154–157) Prema istraživanju Boden-Albale i suradnika prisutnost metaboličkog sindroma povećava rizik obolijevanja od moždanog udara više u žena ($HR = 2,0$; 95 % CI, od 1,3 do 3,1) nego u muškaraca ($HR = 1,1$; 95 % CI, od 0,6 do 1,9). (151) Ipak, istraživanja drugih autora nisu utvrdila povezanost spola, dobi i etničke skupine s većim rizikom od nastanka ishemijskog moždanog udara u osoba s metaboličkim sindromom. (154–155) Procijenjeno je da bi sprječavanje razvoja metaboličkog sindroma rezultiralo smanjenjem pojavnosti moždanog udara od 19 %. (150)

S obzirom na to da su u podlozi metaboličkog sindroma inzulinska rezistencija, visceralna pretilost, aterogena dislipidemija i hipertenzija, Tuttolomondo i suradnici procjenjivali su krutost arterijskih stijenki u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom i metaboličkim sindromom u odnosu prema TOAST klasifikaciji moždanog udara. Njihovi rezultati potvrđuju važnu ulogu malih krvnih žila i ateroskleroze u patogenezi nastanka krutosti arterijskih stijenki u kliničkoj slici metaboličkog sindroma. (158)

Rizik pojavnosti moždanog udara raste s većim brojem prisutnih čimbenika koji čine metabolički sindrom, od kojih je svaki pojedinačni čimbenik povezan s povećanim rizikom nastanka moždanih ishemijskih zbivanja. (156–157)

Arterijska hipertenzija najprisutniji je rizični čimbenik za moždani udar gledajući podatke iz 30 kliničkih istraživanja te je zabilježena u 64 % bolesnika s moždanim udarom. (159–160) Prema podacima epidemioloških studija provedenih u siromašnijim zemljama, prisutnost je rizičnih čimbenika, pa tako i hipertenzije, niža, no zabilježena je najveća smrtnost tijekom akutnog bolničkog liječenja. Navedeno je pripisano odgođenom pružanju medicinskog liječenja, razlikama u organizaciji zdravstvenog sustava te općenito različitim mjerama akutnog zbrinjavanja moždanog udara. (161) Uzroci moždanog udara kao i hemodinamske posljedice heterogeni su uzevši u obzir podtipove ishemijskog moždanog udara te vrijeme nastupa same bolesti. Prema tome, pristup liječenju arterijske hipertenzije složen je te zahtijeva točnu dijagnozu i precizno definiranje terapijskih ciljeva. (162–166)

Prema istraživanju Dubowa i Finka iz 2011. godine još nije razjašnjeno koje vrijednosti arterijskog tlaka nakon ishemijskog moždanog udara rezultiraju najboljim ishodom. (167) Sustavnim preglednim člankom trideset dvaju kliničkih ispitivanja iz 2004. godine dokazana je povezanost povišenog srednjeg arterijskog tlaka te povišenog sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka sa smrću ili ovisnošću o pomoći druge osobe nakon ishemijskog moždanog udara. Praćenje bolesnika u ovim trideset dvama kliničkim ispitivanjima variralo je od šest dana do šest godina, no najčešće je rezultat zabilježen pri otpustu iz akutnog bolničkog liječenja. (168)

Debljina je sljedeći utvrđeni rizični čimbenik za razvoj cerebrovaskularnih bolesti i moždanog udara. (169) Prekomjerna tjelesna masa i debljina definirane su kao prekomjerno nakupljanje masnog tkiva koje znači rizik za zdravlje. (170) Populacijska mjera određivanja prekomjerne tjelesne mase i debljine jest indeks tjelesne mase (ITM) koji se računa kao omjer tjelesne mase u kilogramima i kvadrata tjelesne visine u metrima. Osoba s ITM-om nižim ili jednakim $18,5 \text{ kg/m}^2$ smatra se pothranjenom, ITM u rasponu od $18,5$ do $24,9 \text{ kg/m}^2$ označava normalnu tjelesnu masu, raspon od $25,0$ do $29,9 \text{ kg/m}^2$ oznaka je prekomjerne tjelesne mase, dok osoba s debljinom ima ITM viši ili jednak $30,0 \text{ kg/m}^2$. (170) Metaanalizom iz 2010. godine prikupljeni su podaci za više od 2,2 milijuna sudionika s ciljem utvrđivanja odnosa između prekomjerne tjelesne mase i pojavnosti moždanog udara. (169) Prekomjerna tjelesna masa i debljina značajno su povezane s progresivno rastućim rizikom od ishemijskog moždanog udara. (169) Dokazano je da je svaka jedinica povećanja indeksa tjelesne mase (ITM) povezana sa šest posto većim prilagođenim relativnim rizikom za moždani udar (171), povezanost između ITM-a i rizika od ishemijskog moždanog udara linearna je (169, 171–174) i podjednaka u muškaraca i žena neovisno o pripadajućoj rasi (169, 172, 174–175).

Ipak, utjecaj prekomjerne tjelesne mase na prognozu vaskularnih bolesti kontroverzan je. Nekoliko studija ukazuje na to da bolesnici s prekomjernom tjelesnom masom i debljinom koji su preboljeli zatajenje srca imaju značajno manju stopu kardiovaskularne i sveukupne smrtnosti u usporedbi s vršnjacima normalne tjelesne mase. Smrtnost tijekom bolničkog liječenja za bolesnike s dekompenziranim zatajenjem srca utvrđena je deset posto nižom za svako povećanje ITM-a od pet jedinica. (176). Metaanalizom 40 studija uključivši 250 152 bolesnika s koronarnom bolesti srca, prikazana je najmanja opća i kardiovaskularna smrtnost među bolesnicima s prekomjernom tjelesnom masom. (177) Također, mnoge studije sugeriraju bolji ishod za bolesnike s ostalim bolestima i intervencijama poput: kroničnog srčanog zatajenja, koronarne

revaskularizacije, kroničnog bubrežnog zatajenja, reumatoidnog artritisa, kronične opstruktivne bolesti pluća ili uznapredovalih karcinoma. (178–183) Smanjenje smrtnosti u bolesnika s debljinom nazvano je u literaturi “paradoksom debljine”. (184–186)

Hiperglikemija također ima utjecaj na razvoj i ishod moždanog udara. Istraživanja grupe autora vođenih Lindsbergom ukazuju da je akutno povišena, stresom izazvana hiperglikemija povezana sa slabijim funkcionalnim ishodom ishemijskog moždanog udara. Bolesnici sa stresom izazvanom hiperglikemijom više su ovisni o pomoći drugih, a i češće razvijaju intracerebralno krvarenje. (187) Brojna stručna literatura ukazuje na to da je prisutnost hiperglikemije pri prijemu na bolničko liječenje povezana sa slabijim ishodom što je potvrđeno i u preglednom sustavnom članku koji je obuhvatio 33 studije. (188)

Patološke serumske vrijednosti triglicerida (TC), lipoproteina LDL-C te HDL-C pokazale su se neovisnim rizičnim čimbenicima za lošiji ishod akutnog ishemijskog moždanog udara. U ovoj je studiji rani negativni ishod liječenja pri otpustu nakon akutnog bolničkog liječenja izražen NIHSS ljestvicom, definiran vrijednošću NIHSS > 10 ili smrću, dok se dobrim ishodom smatrala vrijednost NIHSS ljestvice < 10. (189). Prisutnost aterogene dislipidemije bila je povezana s većim ostatnim kardiovaskularnim rizikom u bolesnika nakon preboljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA) koji su bili uključeni u klinička ispitivanja PERFORM i SPARCL tijekom kojih se ispitivala učinkovitost statina. (190) Istraživanja Kumrala i suradnika potvrdila su ove rezultate povezujući dislipidemiju s recidivirajućim ishemijskim moždanim udarom pet godina nakon inicijalnog moždanog udara. Ovakav je rizik bio posebno istaknut kod bolesnika s ishemijskim moždanim udarom nastalim uslijed aterosklerotske bolesti velikih krvnih žila. (191)

2. HIPOTEZA

Osobe s metaboličkim sindromom imaju težu kliničku sliku i lošiji ishod moždanog udara nego bolesnici istih karakteristika, ali bez metaboličkog sindroma.

3. CILJEVI RADA

OPĆI CILJ: Istražiti povezanost pojedinih dijagnostičkih parametara metaboličkog sindroma s težinom i lošijim ishodom moždanog udara.

SPECIFIČNI CILJEVI:

- I. Istražiti povezanost metaboličkog sindroma s razvojem ukupnih komplikacija tijekom akutnog bolničkog liječenja.
- II. Istražiti povezanost metaboličkog sindroma s ishodom rekanalizacijskog liječenja, odnosno s izravnim učinkom endovaskularnog zahvata (rekanalizacije okludirane moždane arterije).
- III. Istražiti povezanost pojedinih dijagnostičkih parametara metaboličkog sindroma s ishodom nakon moždanog udara.

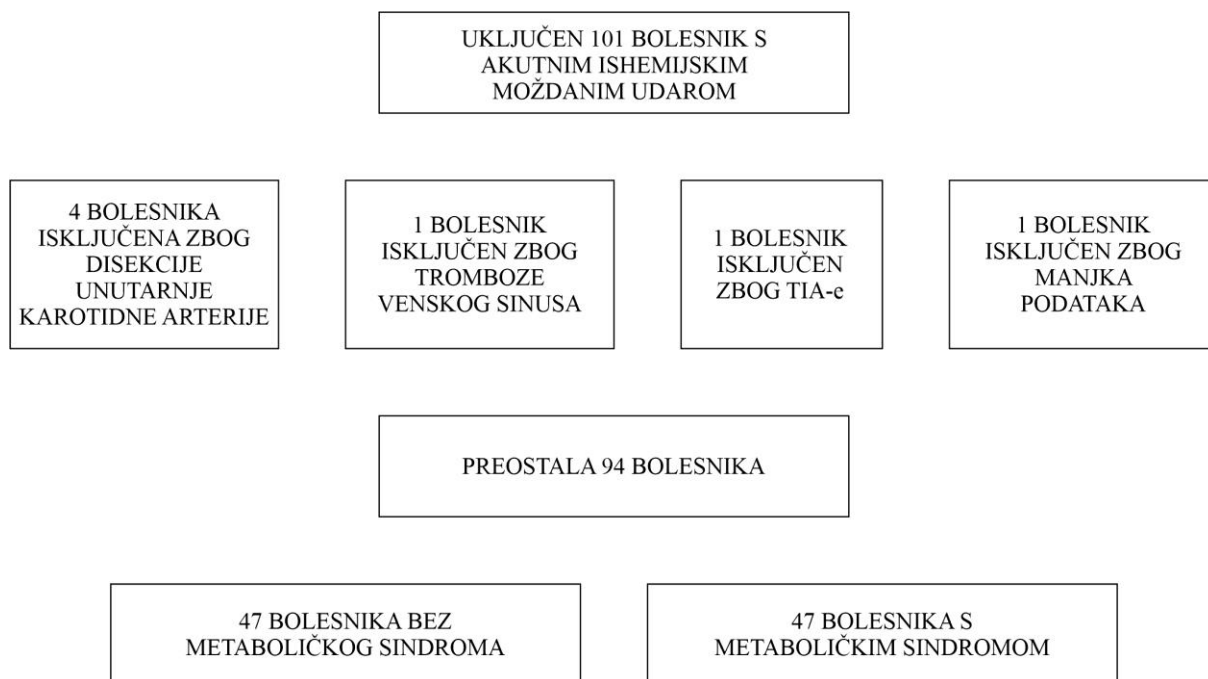
4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Ovim prospektivnim, monocentričnim znanstvenim istraživanjem, koje je poslužilo kao temelj doktorskom radu, obuhvaćen je 101 bolesnik s akutnim ishemijskim moždanim udarom u dobi od 37 do 90 godina. Bolesnici su hospitalizirani u Zavodu za intenzivnu neurologiju i cerebrovaskularne bolesti Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb od veljače 2017. godine do veljače 2018. godine te su potom praćeni godinu dana. Provođenje istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Od svakog ispitanika ili njihova zakonskog skrbnika prikupljen je potpisani informativni pristanak.

Kriteriji za uključanje u istraživanje bili su: 1) prijem u Zavod za intenzivnu neurologiju i cerebrovaskularne bolesti, 2) akutni neurološki deficit koji traje duže od 24 sata, 3) prikupljenost svih podataka predviđenih za ovo istraživanje. Sve podatke prikupili su iskusni medicinski djelatnici Centra za moždani udar. Isključni kriteriji bili su: 1) hemoragijski moždani udar, 2) tromboza cerebralne vene, 3) disekcija unutarnje karotidne arterije, 4) tranzitorna ishemijska ataka (TIA), 5) cerebralni tumor. Ukupno sedam ispitanika isključeno je iz istraživanja; četiri zbog disekcije unutarnje karotidne arterije, jedan zbog tromboze venskog sinusa, jedan zbog tranzitorne ishemijske atake te jedan zbog manjka prikupljenih podataka (Slika 1).

Slika 1. Prikaz kretanja bolesnika



4.2. Prikupljanje podataka

4.2.1. Redoslijed prikupljanja podataka

Bolesnici s akutnim ishemijskim udarom zaprimljeni na bolničko liječenje podijeljeni su u dvije skupine: s metaboličkim sindromom (MetS) (N = 47) i bez njega (N = 47). Bolesnicima je dijagnosticiran MetS ako su imali tri ili više od pet navedenih parametara: 1) opseg struka u muškaraca ≥ 102 cm te opseg struka u žena ≥ 88 cm, 2) arterijski tlak $\geq 130/85$ mmHg ili uzimanje antihipertenziva, 3) koncentracija triglicerida (TG) ≥ 1.7 mmol/l ili uzimanje lijeka za snižavanje triglicerida u krvi 4) koncentracija HDL (engl. *high density cholesterol*) < 1.04 mmol/l u muškaraca te HDL < 1.29 mmol/l u žena ili uzimanje lijeka za povišenje HDL u krvi, 5) koncentracija glukoze natašte ≥ 5.5 mmol/l ili uzimanje antihiperglikemika. (8) Dvije skupine bolesnika uspoređene su po osnovnim parametrima i težini moždanog udara. Nakon zaprimanja u bolnicu rani ishod moždanog udara iskazan je pomoću pojavnosti velikih kardiovaskularnih događaja kao i brojem ukupnih komplikacija tijekom akutnog bolničkog liječenja, stupnjem neovisnosti iskazanim kroz modificiranu Rankin skalu (mRS), funkcionalnom procjenom plegične ruke, procjenom hoda, mogućnošću samozbrinjavanja te brojem dana provedenih na fizikalnoj terapiji.

Podaci su prikupljeni kliničkim pregledom, zapisima iz medicinske dokumentacije te telefonski u razgovoru sa samim bolesnikom, članovima obitelji, obiteljskim liječnicima ili specijalistima koji su liječili bolesnike.

4.2.2. Osnovni podaci

Osnovnim podacima obuhvaćeni su: demografski podaci, antropometrijske mjere, anamnestički podaci o postojanju zasebnih parametara metaboličkog sindroma, pušenju, zlouporabi alkohola, postojanju atrijske fibrilacije, prethodno preboljelog srčanog udara (IM), moždanog udara (IVC), značajnoj stenozi vertebralne arterije (VA) ili karotidne arterije (CA), prethodno učinjenoj tromboendarterektomiji karotidne ili vertebralne arterije, ugradnji STENT-a te operaciji koronarnog premoštenja začepljenih arterija presatkom (CABG).

Antropometrijske mjere uključile su: opseg struka (OS), opseg kukova (OK), omjer opsega struka i kukova (engl. *waist to hip ratio*, WHR) i indeks tjelesne mase (ITM). ITM je izračunan dijeljenjem tjelesne mase izražene u kilogramima s kvadratom tjelesne visine izražene u metrima (kg/m^2). OS je mjereno u sredini između najnižih rebara i ilijačnih grebena. Opseg kukova mjereno je između oba velika trohantera natkoljениčnih kostiju. WHR je izračunan dijeljenjem opsega struka s opsegom kukova, oboje izmjenjenih u centimetrima. Povišena vrijednost WHR-a za centralnu pretilost definirana je od strane Svjetske zdravstvene organizacije kao $\text{WHR} \geq 0,85$ u žena te $\text{WHR} \geq 0,90$ u muškaraca. (13)

4.2.3. Procjena težine ishemijskog moždanog udara

Težina ishemijskog moždanog udara procijenjena je klinički korištenjem *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) te neuroslikovno angiografijom magnetske rezonancije (MRA) ili angiografijom kompjuterizirane tomografije (CTA). Formalne ljestvice za procjenu moždanog udara kao što je NIHSS izvide se brzo, pokazale su korisnost te ih može provoditi s točnošću i pouzdanošću široki spektar zdravstvenih radnika. (192–193). Upotreba standardizirane ljestvice kvantificira stupanj neurološkog oštećenja, potiče komunikaciju, pomaže odabrati bolesnike za fibrinolitičku terapiju ili mehaničku intervenciju, osigurava objektivno mjerenje kliničkog statusa koji se mijenja i ukazuje na bolesnike s većim rizikom od komplikacija poput intracerebralnog krvarenja. (194–197).

Medicinski sustav trebao bi biti organiziran tako da se neuroslikovne studije mogu učiniti što je brže moguće kod bolesnika koji su kandidati za intravensku fibrinolizu, mehaničku trombektomiju ili oboje. (48) Nakon prijema na akutno bolničko liječenje, unutar 4,5 sata od pojave znakova moždanog udara, bolesnicima je učinjena kompjuterizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonancija (MR) uz angiografiju. Analizirano je postoji li proksimalna okluzija ili značajno suženje moždanih arterija kao i broj okludiranih ili suženih arterija u svakog bolesnika. (198) Suženje moždanih arterija smatrano je značajnim ako je bilo veće od 70 %. (199) Nekontrastna kompjuterizirana tomografija učinkovita je kako bi se isključilo intrakranijalno krvarenje prije fibrinolitičke terapije alteplazom. (48). Osjetljivost CTA i MRA u usporedbi sa zlatnim standardom kateter angiografije kreće se od 87 % do 100 %, pri čemu CTA ima veću preciznost od MRA. (200–201) Sva ključna istraživanja vezana uz trombektomiju zahtijevala su CTA ili MRA dijagnostiku okluzije velikih moždanih arterija kao uključni kriterij.

Od laboratorijskih podataka prikupljene su koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) u krvi. Bolesnici su prema težini kliničke slike podijeljeni u tri skupine: blagi moždani udar ($\text{NIHSS} \leq 8$); srednje teški moždani udar ($\text{NIHSS} 9 - 15$) te teški moždani udar ($\text{NIHSS} \geq 16$). (202)

4.2.4. Metoda liječenja

Trombolizirani bolesnici (N = 53) liječeni su alteplazom (engl. *recombinant tissue-type plasminogen activator*, rtPA) intravenozno standardnim načinom liječenja u jedinici za liječenje moždanog udara. (203) Liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara s alteplazom (engl. *tissue-type plasminogen activator*) dokazano je učinkovito za odabrane bolesnike do 4,5 sata nakon početka nastanka simptoma. (204–205). Podaci iz nasumičnih kliničkih studija pokazuju da je učinkovitost najveća kad se liječenje alteplazom primijeni ubrzo nakon početka moždanog udara te opada s vremenom. (206) Analizom rezultata iz pet nasumičnih kliničkih studija koje su uspoređivale endovaskularnu terapiju s terapijom lijekovima bez endovaskularne terapije u kojima je većina bolesnika liječena unutar šest sati od nastanka simptoma, pokazano je da mogućnost oporavka nakon 90 dana mjerena modificiranom Rankin skalom (mRS) opada proporcionalno duljem vremenu mjerenom od nastanka simptoma do uboda igle. (207) Bolesnici podobni za liječenje alteplazom trebaju primiti intravenozno alteplazu čak i ako se razmatra liječenje mehaničkom trombektomijom (48). Liječenje ishemijskog moždanog udara intravenoznom primjenom alteplaze prikazano je u Tablici 5.

Bolesnici s potvrđenom okluzijom velike moždane krvne žile nakon trombolize ili izravno, ovisno o vremenu nastanka simptoma, poslani su na trombektomiju. Rutinski je u većini slučajeva korištena *stent-retriever* tehnika, dok je tehnika aspiracije ugruška korištena samo u iznimnim slučajevima. (48) Sam zahvat rađen je u budnosti. Kako bi se osiguralo da najvećem udjelu podobnih bolesnika prezentiranih u prozoru od šest sati do 24 sata od nastanka simptoma bude osigurana mehanička trombektomija, klinička procjena i liječenje trebaju se učiniti što je moguće brže. (48)

Za izvođenje trombektomije nužno je da je bolesnik u iskusnom centru za liječenje moždanog udara s brzim pristupom moždanoj angiografiji, kvalificiranim neurointervencijskim radiolozima i složenom periproceduralnom timu. Bolesnici trebaju primiti mehaničku trombektomiju *stent-retriever* tehnikom ako ispunjavaju sljedeće kriterije: 1.) rezultat mRS od 0 do 1; 2.) dokazana okluzija unutarnje karotidne arterije ili MCA segmenta 1 (M1); 3.) dob ≥ 18 godina; 4.) NIHSS rezultat ≥ 6 ; 5.) ASPECTS ≥ 6 ; i 6.) liječenje može biti započeto (punkcija prepone) unutar šest sati od početka simptoma. (48) Rezultati liječenja bolesnika trebaju biti praćeni. (208)

Tablica 5. Intravenozna primjena alteplaze. Preuzeto iz Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K i sur. *Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke. 2019;50:12:e344-e418.

Infuzija 0,9 mg/kg (maksimalna doza 90 mg) tijekom 60 minuta tako da je 10 % doze dano kao bolus tijekom jedne minute.
Primiti bolesnika u jedinicu intenzivne skrbi ili u jedinicu za liječenje moždanog udara radi nadgledanja vitalnih funkcija.
Ako bolesnik razvije jaku glavobolju, akutnu hipertenziju, mučninu, povraćanje ili ima pogoršanje u neurološkom statusu, prekinuti infuziju (ako je intravenozno primijenjena alteplaza) i učiniti hitni CT glave.
Mjeriti krvni tlak i učiniti neurološku procjenu svakih 15 minuta tijekom i nakon iv infuzije alteplaze tijekom dva sata, potom svakih 30 minuta tijekom šest sati, a zatim svaki sat tijekom 24 sata nakon iv alteplaze.
Povećati učestalost mjerenja tlaka ako je sistolički tlak > 180 mm Hg ili dijastolički > 105 mm Hg; dati antihipertenzivnu medikamentoznu terapiju kako bi krvni tlak ostao ispod navedenih vrijednosti.
Odgoditi postavljanje nazogastrične sonde, trajnog urinarnog katetera te katetera za intraarterijsko mjerenje tlaka ako bolesnik može biti liječen bez njih.
Snimiti kontrolni CT ili MR 24 sata nakon iv alteplaze prije započinjanja liječenja antikoagulacijskim lijekovima.

Skraćenice: iv – intravenozno, mm – milimetri, Hg – živa, CT – kompjuterizirana tomografija
MR – magnetska rezonanca

4.2.5. Mjere ranog ishoda moždanog udara

Prilikom procjene težine ishemijskog moždanog udara koristi se *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS). NIHSS najčešće je korištena ljestvica u modernoj neurologiji. Svako kliničko ispitivanje u vaskularnoj neurologiji (vezano uz prevenciju, akutno liječenje, oporavak) zahtijeva procjenu težine, a NIHSS ljestvica postala je zlatni standard za procjenu težine moždanog udara nakon prvog, uspješnog kliničkog ispitivanja u akutnom liječenju moždanog udara, takozvanog NINDS r-tP (engl. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue-type plasminogen activator for Acute Stroke Trial*) koje je objavljeno 1995. godine. (204) Tada su kreirane detaljne i rigorozne trenažne i certifikacijske procedure za NIHSS s ciljem poticanja šire upotrebe ljestvice i izvan samog kliničkog istraživanja. (193) Ljestvica obuhvaća trinaest stavki kojima su procijenjeni: stupanj svijesti, pitanja vezana uz stupanj svijesti, izvršavanje naredbi, pokreti očiju, ispitivanje vidnog polja, facijalna pareza, motorika ruku, motorika nogu, ataksija, ispad osjeta, govor, dizartrijska gubitak pažnje. NIHSS ljestvica pouzdana je ako ju koriste osobe koje su prošle trening, a nisu nužno neurolozi. (209–210) Jedna od mjera ranog ishoda ishemijskog moždanog udara jest NIHSS nakon 24 sata i nakon sedam dana.

TICI ljestvica (engl. *Thrombolysis in Cerebral Infarction*) bila je primijenjena za ocjenu rezultata rekanalizacijskog zahvata. TICI ljestvicu prvi je put opisao Higashida sa suradnicima 2003. godine kao alat za procjenu odgovora trombolitičke terapije u liječenju ishemijskog moždanog udara. U neurointervencijskoj radiologiji ovo je često korištena ljestvica za bolesnike nakon endovaskularne rekanalizacije. Detaljan prikaz stupnja rekanalizacije TICI ljestvicom prikazan je u Tablici 6. Rezultati TICI 2b i TICI 3 smatrani su uspješnom rekanalizacijom. (48, 211). Kako bi se osigurala uspješnost liječenja, reperfuziju do mTICI ocjene 2b/3 treba postići što je moguće brže unutar terapijskog prozora. (48)

Dodatna mjera ranog ishoda je rana modificirana Rankin skala (mRS).

Komplikacije tijekom akutnog bolničkog liječenja uključivale su: recidiv moždanog udara, tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), kardiogeni šok, srčano zatajenje, mehaničku ventilaciju, zahvat na krvnim žilama i smrt.

Tablica 6. Stupanj rekanalizacije prikazan TICI ljestvicom. Preuzeto iz Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Dillon W i sur; *Technology Assessment Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke*. Stroke. 2003;34:e109 –137.

OCJENA REKANALIZACIJE	VASKULARNA PERFUZIJA
0	Nema perfuzije. Nema antegradnog protoka dalje od mjesta okluzije.
1	Prodiranje s minimalnom perfuzijom. Kontrastni materijal prolazi dalje od mjesta opstrukcije, ali ne opacifira moždanu krvnu žilu distalno od mjesta opstrukcije tijekom trajanja angiografije.
2	Parcijalna perfuzija. Kontrastni materijal prolazi dalje od opstrukcije i opacifira arteriju distalno od opstrukcije. No, brzina ulaženja kontrasta u krvnu žilu distalno od opstrukcije i/ili brzina čišćenja kontrasta uočljivo su sporije od usporednih područja koja ne opskrbljuje prethodno okludirana krvna žila, npr. suprotna moždana arterija ili arterija proksimalna opstrukciji.
2a	Samo je parcijalno punjenje (< 2/3) cijelog vaskularnog područja vidljivo.
2b	Kompletno je punjenje cijelog vaskularnog područja vidljivo, ali punjenje je sporije nego normalno.
3	Potpuna perfuzija. Antegradni protok u arteriju distalno od opstrukcije događa se pravovremeno s protokom u mjesto opstrukcije te je čišćenje kontrastnog materijala iz zahvaćene arterije jednako brzo kao i u neokludiranom dijelu iste arterije ili suprotne moždane arterije.

4.2.6. Mjere kasnog ishoda moždanog udara

Mjere kasnog ishoda rađene su 12 mjeseci nakon ishemijskog moždanog udara, a uključuju: modificiranu Rankin skalu (mRS), funkcionalnu procjenu paretične ruke, procjenu hoda, mogućnost samozbrinjavanja, broj dana provedenih na fizikalnoj terapiji te pojavnost velikih kardiovaskularnih događaja.

Modificirana Rankin skala jest skala za procjenu stupnja smanjene sposobnosti i ovisnosti o pomoći u aktivnostima svakodnevnog života bolesnika koji su doživjeli moždani udar ili neko drugo stanje koje je izazivalo neurološko oštećenje. Danas se smatra najčešće korištenom skalom za mjerenje ishoda u kliničkim znanstvenim radovima nakon moždanog udara. (212) Modificirana verzija skale (Tablica 7) razlikuje se od originalne koju je 1957. godine osmislio dr. John Rankin iz Glasowa (214) po dodavanju ocjene „0“ koja označava manjak simptoma te ocjene „6“ koja označava smrtni ishod. (214)

Tablica 7. Modificirana Rankin skala. Preuzeto iz Wilson JT, Hareendran A, Hendry A, Potter J, Bone I, Muir KW. *Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview*. Stroke. 2005;36(4):777–81. DOI:10.1161/01.STR.0000157596.13234.95.

STUPANJ	NESPOSOBNOST
0	BEZ SIMPTOMA
1	BEZ ZNAČAJNE NESPOSOBNOSTI
2	BLAGA NESPOSOBNOST nemogućnost izvršavanja svih dosadašnjih aktivnosti uz mogućnost brige o sebi bez pomoći
3	UMJERENA NESPOSOBNOST zahtjeva pomoć uz očuvan hod bez pomoći
4	UMJERENO TEŠKA NESPOSOBNOST nemogućnost hodanja bez pomoći, za njegu je potrebna pomoć
5	TEŠKA NESPOSOBNOST vezanost za krevet, inkontinencija, zahtjeva stalnu njegu i skrb
6	SMRT

Paretična ruka zahvaćena moždanim udarom funkcionalno je kategorizirana na sljedeći način:

- nefunkcionalna ako njome bolesnik nije mogao obavljati zadatke iz svakodnevnog života poput držanja čaše, pranja zuba, hranjenja priborom za jelo i slično
- funkcionalna uz uporabu pomagala
- funkcionalna bez uporabe pomagala.

Pod pomagalicama se smatraju: zadebljana drška jedaćeg pribora, adaptirana čaša, produženi držač četkice za zube, jedaći pribor i slično. Adaptivna i asistivna pomagala trebaju se koristiti radi sigurnosti i funkcionalnosti ako druge metode za izvođenje zadataka/aktivnosti nisu dostupne, ne mogu biti naučene ili dovode u pitanje sigurnost bolesnika. (49)

Hodanje je kategorizirano kao:

- nemogućnost hoda
- hodanje uz pomagalo na udaljenosti kraćoj od 10 metara
- hodanje uz pomagalo na udaljenosti dužoj od 10 metara
- hodanje bez pomagala.

Pod pomagalicama su smatrani: štap za hodanje, podlakatne štake, potpazušne štake te hodalice. Ortopedska pomagala koja pomažu hodanju poput štapa, podlakatnih štake i hodalice trebaju se koristiti kao pomoć za postizanje bolje posture i ravnoteže, veće učinkovitosti kretanja i sigurnosti tijekom hodanja. (49)

Veliki kardiovaskularni događaji (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) uključuju: ponavljajući moždani udar, restenozu cerebralne arterije, hospitalizaciju zbog oštećenja mozga, hospitalizaciju zbog srčanih zbivanja, smrt te ukupan broj velikih kardiovaskularnih događaja.

4.3. Statističke metode

Podaci su prikazani tablično i grafički. Priprema podataka izvršena je pomoću računalnog tabličnog kalkulatora Microsoft Office Excel. Kolmogorov-Smirnovljevim testom analizirana je raspodjela kontinuiranih numeričkih vrijednosti te su se sukladno dobivenim podacima primijenili odgovarajući neparametrijski testovi. Kategorijske i nominalne vrijednosti prikazane su odgovarajućim frekvencijama i udjelima te su se razlike među pojedinim skupinama analizirale χ^2 testom, odnosno Fisherovim egzaktnim testom u slučajevima kada su pojedine frekvencije unutar tabličnih polja bile manje od 10, a tablice su bile formata 2x2 dok se za veće formate koristio Fisher Freeman-Haltonov egzaktni test. Kontinuirane vrijednosti prikazane su kroz medijane i interkvartilne raspone, a razlike između skupina s metaboličkim sindromom i bez metaboličkog sindroma su analizirane Mann-Whitney U testom. Povezanost pojedinih dijagnostičkih odrednica metaboličkog sindroma s težinom i lošijim ishodom moždanog udara analizirana je Spearmanovim koeficijentima korelacije rho te Kendalovim tau_b koeficijentima (u slučajevima ordinalno – nominalnih usporedbi). Načinjena je Kaplan-Meier krivulja preživljenja u odnosu na skupine ispitanika s metaboličkim sindromom i bez metaboličkog sindroma, a razlika između pojedinih krivulja analizirana je log-rank testom.

P-vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima. U analizi se koristila licencirana programska podrška IBM SPSS Statistics, verzija 25,0 (<https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software>).

5. REZULTATI

Demografska obilježja, zasebni parametri za dijagnozu metaboličkog sindroma (MetS), antropometrijske mjere te anamnestički podaci ispitanika (N = 94) prikazani su u Tablicama 8. i 9. Metabolički sindrom imalo je 47 ispitanika (50,0 %). Muškaraca je bilo nešto više u odnosu na žene (57,4 % naprema 42,6 %) te je većina ispitanika 87 (92,6 %) imalo hipertenziju. Hiperglikemiju je imalo 34 (36,2 %) ispitanika, povišene trigliceride njih 17 (18,1 %), sniženi HDL-C 34 (36,2 %) a kriterij debljine OS $\geq$ 88/102 cm njih 60 (63,8 %).

Tablica 8. Spol i čimbenici metaboličkog sindroma kod uključenih ispitanika (N = 94) prikazani kroz kategorijske varijable

		N	%
Metabolički sindrom (NCEP 2005)	Ne	47	50,0 %
	Da	47	50,0 %
Spol	Muški	54	57,4 %
	Ženski	40	42,6 %
Arterijska hipertenzija	Ne	7	7,4 %
	Da	87	92,6 %
Hiperglikemija	Ne	60	63,8 %
	Da	34	36,2 %
Povišeni TG	Ne	77	81,9 %
	Da	17	18,1 %
Sniženi HDL-C	Ne	60	63,8 %
	Da	34	36,2 %
Kriterij debljine, OS $\geq$ 88/102 cm	Ne	34	36,2 %
	Da	60	63,8 %

Skraćenice: TG – trigliceridi, HDL-C *high density lipoprotein cholesterol*, OS – opseg struka

Tablica 9. Osnovni podaci: demografski podaci, zasebni parametri za MetS, antropometrijske mjere te anamnestički podaci bolesnika (N = 94)

Metabolički sindrom (NCEP 2005)						
		Ne		Da		P
		N = 47		N = 47		
		N	%	N	%	
Spol [‡]	Žene	16	34,0 %	24	51,1 %	0,144
	Muškarci	31	66,0 %	23	48,9 %	
Dob (godine) [§]		70 (37–90)		73 (50–88)		0,043
Arterijska hipertenzija [‡]		40	85,1 %	47	100 %	0,012
Hiperglikemija [‡]		6	12,8 %	28	59,6 %	< 0,001
Povišeni TG [‡]		1	2,1 %	16	34,0 %	< 0,001
Sniženi HDL-C [‡]		5	10,6 %	29	61,7 %	< 0,001
OS ≥ 88/102 cm [‡]		19	40,4 %	41	87,2 %	< 0,001
OS (cm) [§]		94 (75–136)		107 (84–150)		< 0,001
OK (cm) [§]		100 (88–117)		105 (91–125)		< 0,001
WHR ≥ 0.85/0.90 [‡]		31	66,0 %	40	85,1 %	0,031
ITM (kg/m ²) [§]		25,39 (20,36–37,46)		29,99 (23,29–49,95)		< 0,001
Pušenje [‡]		14	29,8 %	6	12,8 %	0,076
Alkohol [‡]		9	19,1 %	6	12,8 %	0,574
Fibrila cija atrijsa [‡]		16	34,0 %	22	46,8 %	0,293
Prethodni IM [‡]		7	14,9 %	6	12,8 %	1,000
Prethodni moždani udar [‡]		6	12,8 %	7	14,9 %	1,000
Značajna stenoza AC/AV [‡]		11	23,4 %	15	31,9 %	0,490
TEA [‡]		0	0,0 %	4	8,5 %	0,117
STENT [‡]		4	8,5 %	6	12,8 %	0,740
CABG [‡]		1	2,1 %	0	0,0 %	1,000

Skraćenice: TG – trigliceridi, HDL-C *high density lipoprotein cholesterol*, OS – opseg struka, OK – opseg kukova, WHR – *waist to hip ratio*, omjer opsega kukova i struka, ITM – indeks tjelesne mase, IM – infarkt miokarda, AC – karotidna arterija, AV – vertebralna arterija, TEA – trombendarerektomija, CABG – premoštenje koronarnih arterija presatkom. Statistički značajna razlika $P < 0,05$. [‡]Podaci izraženi u apsolutnim brojevima uspoređeni su χ^2 testom, odnosno Fisherovim egzaktnim testom. [§]Podaci izraženi medijanima i interkvartilnim rasponom, a razlike su analizirane Mann-Whitney U testom.

Metabolički sindrom prema NCEP klasifikaciji imalo je točno 47 (50,0 %) ispitanika. Od čimbenika metaboličkog sindroma najzastupljeniji su arterijska hipertenzija u 87 (92,6 %) i debljina u 60 (63,8 %) ispitanika. Kako je i očekivano, čimbenici metaboličkog sindroma poput arterijske hipertenzije ($P = 0,012$), hiperglikemije ($P < 0,001$), povišenih triglicerida ($P < 0,001$), sniženih HDL-C ($P < 0,001$) i opsega struka $\geq 88/102$ cm ($P < 0,001$) statistički su značajno češći u ispitanika s metaboličkim sindromom. Sukladno neparametrijskoj raspodjeli većine kontinuiranih varijabli, kao mjeru centralne tendencije koristili su se medijani i interkvartilni rasponi (IQR). Medijan dobi iznosio je 71 (64,8 – 80,0) godina, WHR 0,96 (0,90 – 1,04), tjelesna težina 79,5 (70,0 – 90,0) kg, a indeks tjelesne mase 27,3 (24,5 – 31,3). Prema podacima skupina bolesnika s metaboličkim sindromom starija je (medijan 73 prema 70 godina, $P = 0,043$). Ispitanici s metaboličkim sindromom imali su: veći OS i OK ($P < 0,001$), veći omjer opsega struka i kukova ($P = 0,031$) te veći ITM ($P < 0,001$).

Pušilo je 20 (23,1 %) ispitanika dok je alkohol pilo 15 (16,0 %) ispitanika. Fibrilaciju atriya imalo je 38 (40,4 %) ispitanika, prethodni srčani udar 13,8 %, kao i prethodni moždani udar, bez statističkih značajnih razlika između dvije skupine bolesnika. Ostali promatrani parametri bili su podjednako zastupljeni.

Tablica 10. Klinički i neuroradiološki podaci ispitanika vezani uz težinu moždanog udara (N = 94)

KLINIČKI ZNAKOVI		N	%
Svijest	Bez svijesti	5	5,3 %
	Sopor	2	2,1 %
	Somnolentan	19	20,2 %
	Uredan nalaz	68	72,3 %
Govor	Ne govori	10	10,6 %
	Afatičan	36	38,3 %
	Dizartičan	30	31,9 %
	Uredan	18	19,1 %
Ruka	Plegija	39	41,5 %
	Vidljiva ili palpabilna kontrakcija / bez pokreta	12	12,8 %
	Kontrakcija koja ne svladava gravitaciju	8	8,5 %
	Kontrakcija koja svladava gravitaciju	8	8,5 %
	Snaga manja od pune	20	21,3 %
	Puna snaga	7	7,4 %
Noga	Plegija	29	30,9 %
	Vidljiva ili palpabilna kontrakcija / bez pokreta	13	13,8 %
	kontrakcija koja ne svladava gravitaciju	9	9,6 %
	Kontrakcija koja svladava gravitaciju	17	18,1 %
	Snaga manja od pune	14	14,9 %
	Puna snaga	12	12,8 %
NIHSS prijem	Lakši NIHSS ≤ 8	12	25,5 %
	Srednje teški NIHSS 9 – 15	13	27,7 %
	Teški NIHSS ≥ 16	22	46,8 %
NEURORADIOLOŠKI PODACI		N	%
Broj okluzija	0	31	33,0 %
	1	45	47,9 %
	2	16	17,0 %
	3	1	1,1 %
	4	1	1,1 %
Proksimalna okluzija	Ne	31	33,0 %
	Da	63	67,0 %

Klinički i neuroradiološki podaci ispitanika vezani uz težinu moždanog udara prikazani su u Tablici 10. Uredni nalaz svijesti imalo je najviše ispitanika – njih 68 (72,3 %), dizartičan govor 30 (31,9 %), plegiju ruke 39 (41,5 %), a plegiju noge 29 (30,9 %) ispitanika. Teški NIHSS rezultat pri prijemu imalo je 22 (46,8 %) ispitanika, a proksimalnu okluziju 63 (67,0 %) ispitanika.

Tablica 11. Procjena težine, metode liječenja te mjera ranog ishoda liječenja ishemijskog moždanog udara

Metabolički sindrom (NCEP 2005)						
		Ne		Da		P
		N = 47		N = 47		
TEŽINA MOŽDANOG UDARA		N	%	N	%	
Klinička prezentacija NIHSS N (%) [‡]	NIHSS ≤ 8	12	25,5 %	16	34,0 %	0,436
	NIHSS 9 – 15	13	27,7 %	15	31,9 %	
	NIHSS ≥ 16	22	46,8 %	16	34,0 %	
Neuroradiološki	0	18	38,3 %	13	27,7%	0,508
Broj proksimalnih okluzija N (%) [‡]	1	20	42,6 %	25	53,2 %	
	2	8	17,0 %	8	17,0 %	
	3	0	0,0 %	1	2,1 %	
	4	1	2,1 %	0	0,0 %	
Laboratorijski	CRP (mg/L) [§]	2,19 (0,00 – 75,20)		4,80 (0,30 – 70,90)		0,017
METODA LIJEČENJA						
Tromboliza N (%) [‡]		31	66,0 %	22	46,8 %	0,096
Trombektomija N (%) [‡]		19	40,4 %	17	36,2 %	0,832
MJERE RANOG ISHODA LIJEČENJA						
Akutne bolničke komplikacije N (%) [‡]	Recidiv moždanog udara	2	4,3 %	5	10,6 %	0,435
	TIA	1	2,1 %	0	0,0 %	1,000
	Kardiogeni šok	2	4,3 %	3	6,4 %	1,000
	Srčano zatajenje	2	4,3 %	3	6,4 %	1,000
	Mehanička ventilacija	6	12,8 %	3	6,4 %	0,486
	Vaskularni zahvat	3	6,4 %	2	4,3 %	1,000
	Smrt	5	10,6 %	10	21,3 %	0,159
Broj akutnih bolničkih komplikacija N (%) [‡]	0	35	74,5 %	33	70,2 %	0,260
	1	4	8,5 %	7	14,9 %	
	2	7	14,9 %	3	6,4 %	
	3	1	2,1 %	4	8,5 %	
TICI skala N (%) [‡]	< 2a	5	26,3 %	6	35,3 %	0,721
	2b, 3	14	73,7 %	11	64,7 %	

Skraćenice: NIHSS – *National Institute of Health Stroke Scale*, CRP – C reaktivni protein, TIA – tranzitorna ishemijska ataka, TICI – *Thrombolysis in Cerebral Infarction*. Statistički značajna razlika $P < 0,05$. [‡]Podaci izraženi apsolutnim brojevima, uspoređeni su χ^2 testom, odnosno Fisherovim egzaktnim testom. [§]Podaci izraženi medijanima i interkvartilnim rasponom, a razlike su analizirane Mann-Whitney U testom.

Ispitanici s metaboličkim sindromom imali su veći CRP ($P = 0,017$). Razlika u ostalim promatranim mjerama ranog ishoda liječenja nije bilo između bolesnika s MetS i onih bez njega (Tablica 11).

Mjere kasnog ishoda liječenja prikazane su u Tablici 12. Značajne su razlike zabilježene u funkciji ruke ($P = 0,027$) koja je bila funkcionalna bez pomagala češće kod ispitanika bez MetS, samostalnom hodu koji je bio značajno češći kod ispitanika bez MetS ($P = 0,020$), mogućnošću samozbrinjavanja koja je također bila značajno češća u ispitanika bez MetS ($P = 0,031$) te u broju dana provedenih na fizikalnoj terapiji koji je bio veći u ispitanika s MetS ($P = 0,043$). Nije zabilježena razlika u pojavnosti velikih kardiovaskularnih događaja između dvije skupine bolesnika.

Tablica 12. Mjere kasnog ishoda liječenja ishemijskog moždanog udara

		Metabolički sindrom (NCEP 2005)				P
		Ne		Da		
		N = 47		N = 47		
		N	%	N	%	
Modificirana Rankin skala[‡] N (%)	0 – Bez simptoma	2	4,3 %	0	0,0 %	0,354
	1 – Bez značajnije nesposobnosti	7	14,9 %	2	4,3 %	
	2 – Blaga nesposobnost	11	23,4 %	8	17,4 %	
	3 – Umjerena nesposobnost	7	14,9 %	9	19,6 %	
	4 – Umjereno teška nesposobnost	3	6,4 %	4	8,7 %	
	5 – Teška nesposobnost	2	4,3 %	4	8,7 %	
	6 – Smrt	15	31,9 %	20	42,6 %	
		N = 32		N = 27		
Funkcionalna procjena plegične ruke[‡] N (%)	Afunkcionalna	7	21,9 %	6	22,2 %	0,027
	Funkcionalna uz pomagalo	3	9,4 %	10	37,0 %	
	Funkcionalna bez pomagala	22	68,8 %	11	40,7 %	
Hod[‡] N (%)	Nemogućnost	2	6,3 %	4	14,8 %	0,020
	Uz pomagalo < 10m	3	9,4 %	3	11,1 %	
	Uz pomagalo > 10m	1	3,1 %	7	25,9 %	
	Bez pomagala	26	81,3 %	13	48,1 %	
Samozbrinjavanje[‡] N (%)	Mogućnost	24	75,0 %	12	44,4 %	0,031
	Nemogućnost	8	25,0 %	15	55,6 %	
Broj dana fizikalne terapije[§] N (%)		16,5 (0 – 147)		30,0 (0 – 230)		0,043
MACE[‡] N (%)	Recidiv moždanog udara	1	2,4 %	4	10,8 %	0,180
	IM	0	0,0 %	0	0,0 %	NP
	Restenoza	0	0,0 %	1	2,7 %	0,468
	Moždana hospitalizacija	5	11,9 %	5	13,5 %	1,000
	Srčana hospitalizacija	3	7,1 %	4	10,8 %	0,700
Broj MACE[‡] N(%)	0	26	61,9 %	20	54,1 %	0,255
	1	13	31,0 %	13	35,1 %	
	2	3	7,1 %	1	2,7 %	
	3	0	0,0 %	3	8,1 %	

Skraćenice: MACE – Major Adverse cardiovascular events, IM – infarkt miokarda, NP – nije primjenjivo. Statistički značajna razlika $P < 0,05$. [‡]Podaci izraženi apsolutnim brojevima, uspoređeni su X2 testom, odnosno Fisherovim egzaktnim testom. [§]Podaci izraženi medijanima i interkvartilnim rasponom, a razlike su analizirane Mann-Whitney U testom.

Tablica 13. Povezanost pojedinih dijagnostičkih parametara metaboličkog sindroma (NCEP 2005) s anamnestičkim podacima

		Povišena GUK	Sniženi HDL-C	Povišeni TG	Debljina	Arterijska hipertenzija	Kriterij MetS
Dob (godine)	Koeficijent korelacije	0,049	0,129	0,005	0,091	0,298	0,175
	P	0,571	0,133	0,957	0,290	0,001	0,043
Ženski spol	Koeficijent korelacije	-0,111	0,158	-0,013	0,245	0,080	0,172
	P	0,287	0,127	0,900	0,018	0,439	0,097
Pušenje	Koeficijent korelacije	-0,175	-0,013	-0,042	-0,041	0,048	-0,208
	P	0,092	0,903	0,688	0,689	0,640	0,045
Alkohol	Koeficijent korelacije	0,035	-0,207	0,022	-0,095	-0,098	-0,087
	P	0,738	0,046	0,834	0,359	0,346	0,401
Fibrilacija atrija	Koeficijent korelacije	0,102	0,057	-0,049	-0,012	0,234	0,130
	P	0,326	0,585	0,636	0,912	0,024	0,210
Prethodni IM	Koeficijent korelacije	0,212	0,083	-0,108	-0,147	-0,121	-0,031
	P	0,041	0,422	0,297	0,155	0,243	0,766
Prethodni moždani udar	Koeficijent korelacije	0,083	-0,109	0,132	-0,019	0,114	0,031
	P	0,422	0,292	0,203	0,854	0,273	0,766
Značajna stenoza AC/AV	Koeficijent korelacije	0,079	0,178	0,080	-0,029	-0,006	0,095
	P	0,446	0,086	0,439	0,776	0,956	0,359
TEA	Koeficijent korelacije	0,280	0,061	0,038	-0,061	0,060	0,211
	P	0,007	0,558	0,715	0,558	0,564	0,042
STENT	Koeficijent korelacije	0,243	0,099	-0,072	-0,099	-0,165	0,069
	P	0,019	0,338	0,485	0,338	0,112	0,506
CABG	Koeficijent korelacije	0,138	-0,078	-0,049	-0,138	0,029	-0,104
	P	0,184	0,452	0,638	0,184	0,777	0,317

Skraćenice: GUK – glukoza u krvi, TG – trigliceridi, HDL-C *high density lipoprotein cholesterol*, MetS – metabolički sindrom, IM – infarkt miokarda, AC – karotidna arterija, AV– vertebralna arterija, TEA – trombendarrektomija, CABG – premoštenje koronarnih arterija presatkom. Statistički značajna razlika $P < 0,05$.

Povezanost pojedinih dijagnostičkih parametara metaboličkog sindroma s anamnestičkim podacima prikazana je u Tablici 13. Hiperglikemija je pozitivno povezana s prethodno preboljenim infarktom miokarda ($\tau_b = 0,212$, $P = 0,041$), TEA ($\tau_b = 0,280$, $P = 0,007$) i prethodnom ugradnjom STENT-a ($\tau_b = 0,243$, $P = 0,019$). Sniženi HDL-C negativno korelira s pijenjem alkohola ($\tau_b = -0,207$, $P = 0,046$). Debljina pozitivno korelira sa ženskim spolom ($\tau_b = 0,245$, $P = 0,018$). Arterijska hipertenzija pozitivno korelira s dobi ($\tau_b = 0,298$, $P = 0,001$) te fibrilacijom atrijske ($\tau_b = 0,234$, $P = 0,024$). Prisutnost metaboličkog sindroma prema NCEP 2005 kriterijima pozitivno korelira sa starijom dobi ($\tau_b = 0,178$, $P = 0,043$), TEA ($\tau_b = 0,211$, $P = 0,042$), dok negativno korelira s pušenjem ($\tau_b = 0,211$, $P = 0,042$). Iako je u Tablici 9. "granična razina" značajnosti $P = 0,076$, ovdje se pokazala značajnom na razini $P = 0,045$ jer je učinjena korelacija ukupnog broja parametara MetS. Ispitanici koji imaju MetS manje puše cigarete.

Povezanost pojedinih dijagnostičkih parametara metaboličkog sindroma s težinom i metodom liječenja ishemijskog moždanog udara prikazana je u Tablici 14. Sniženi HDL-C pozitivno korelira s razinom CRP-a ($\rho = 0,265$, $P = 0,002$). Povišene vrijednosti TG-a pozitivno koreliraju s većim stupnjem poremećaja svijesti ($\rho = 0,224$, $P = 0,006$). Prisutnost metaboličkog sindroma prema NCEP 2005 kriterijima pozitivno korelira s razinom CRP-a ($\rho = 0,206$, $P = 0,017$).

Tablica 14. Povezanost pojedinih dijagnostičkih parametara metaboličkog sindroma (NCEP 2005) s težinom i metodom liječenja ishemijskog moždanog udara

		Povišena GUK	Sniženi HDL-C	Povišeni TG	Debljina	Arterijska hipertenzija	Kriterij MetS
Svijest	Koeficijent korelacije	0,023	0,041	0,224	0,094	-0,007	0,105
	P	0,821	0,688	0,026	0,353	0,941	0,297
Govor	Koeficijent korelacije	-0,027	-0,023	-0,043	0,160	0,049	0,028
	P	0,778	0,810	0,657	0,094	0,606	0,768
Ruka	Koeficijent korelacije	-0,003	0,035	0,180	0,104	-0,027	0,177
	P	0,974	0,711	0,055	0,269	0,775	0,059
Noga	Koeficijent korelacije	0,043	-0,010	0,131	0,089	-0,016	0,144
	P	0,644	0,917	0,157	0,334	0,860	0,119
NIHSS prijem	Koeficijent korelacije	0,024	-0,008	-0,100	-0,149	0,021	-0,066
	P	0,783	0,928	0,248	0,085	0,806	0,447
Trajanje hospitalizacije	Koeficijent korelacije	0,040	0,084	0,115	-0,077	-0,054	0,038
	P	0,645	0,330	0,186	0,375	0,535	0,663
Broj proksimalnih okluzija	Koeficijent korelacije	0,061	-0,018	0,005	0,048	-0,047	0,076
	P	0,536	0,854	0,962	0,624	0,634	0,438
CRP	Koeficijent korelacije	0,096	0,265	0,031	0,092	0,148	0,206
	P	0,264	0,002	0,717	0,282	0,086	0,017
Tromboliza	Koeficijent korelacije	-0,186	0,037	0,023	0,052	-0,004	-0,193
	P	0,073	0,721	0,824	0,614	0,967	0,063
Trombektomija	Koeficijent korelacije	-0,138	-0,001	-0,029	-0,045	-0,110	-0,044
	P	0,185	0,993	0,779	0,667	0,289	0,673

Skraćenice: NIHSS – *National Institute of Health Stroke Scale*, GUK – glukoza u krvi, TG – trigliceridi, HDL-C *high density lipoprotein cholesterol*, MetS – metabolički sindrom, CRP – C reaktivni protein. Statistički značajna razlika $P < 0,05$.

U tablici 15. vidljiva je povezanost pojedinih dijagnostičkih parametara metaboličkog sindroma s mjerama ranog ishoda. Hiperglikemija je pozitivno povezana s pojavnošću reinzulta ($\tau_b = 0,292$, $P = 0,005$) te većim, ukupnim brojem komplikacija tijekom akutnog bolničkog liječenja ($\rho = 0,216$, $P = 0,041$). Povišene vrijednosti triglicerida pozitivno koreliraju s ponavljajućim moždanim udarom ($\tau_b = 0,395$, $P < 0,001$). Debljina negativno korelira sa stupnjem rekanalizacije prema TICI skali ($\tau_b = -0,405$, $P = 0,016$). Prisutnost arterijske hipertenzije pozitivno korelira sa stupnjem rekanalizacije (TICI skala) ($\tau_b = 0,341$, $P = 0,044$) dok negativno korelira s brojem primijenjenih vaskularnih zahvata nakon ishemijskog moždanog udara ($\tau_b = -0,294$, $P = 0,005$).

Povezanost mjera kasnog ishoda ishemijskog moždanog udara s pojedinim dijagnostičkim parametrima MetS prikazana je u Tablici 16. Hiperglikemija je pozitivno povezana s većim rezultatom modificirane Rankin skale ($\tau_b = 0,222$, $P = 0,017$) (što u pravilu znači veću nesposobnost). Povišene vrijednosti triglicerida pozitivno koreliraju s pojavnošću restenoze moždanih krvnih žila ($\tau_b = 0,255$, $P = 0,024$). Prisutnost metaboličkog sindroma, prema NCEP 2005 kriterijima, pozitivno korelira s veći brojem dana fizikalne terapije ($\tau_b = 0,228$, $P = 0,043$), te većim rezultatom modificirane Rankin skale ($\tau_b = 0,191$, $P = 0,040$). Negativno korelira sa samostalnim hodom te mogućnošću samozbrinjavanja ($\tau_b = -0,312$, $P = 0,017$), što dodatno potvrđuje rezultate prikazane u Tablici 12.

Tablica 15. Povezanost pojedinih dijagnostičkih parametara metaboličkog sindroma s mjerama ranog ishoda liječenja

		Povišena GUK	Snižen HDL-C	Povišeni TG	Debljina	Arterijska hipertenzija	Kriterij MetS
MACE: Recidiv moždanog udara	Koeficijent korelacije	0,292	0,124	0,393	0,129	-0,074	0,122
	P	0,005	0,232	0,000	0,213	0,476	0,241
TIA	Koeficijent korelacije	-0,078	-0,078	-0,049	-0,138	0,029	-0,104
	P	0,452	0,452	0,638	0,184	0,777	0,317
Kardiogeni šok	Koeficijent korelacije	0,019	0,118	0,012	-0,118	0,067	0,047
	P	0,855	0,257	0,909	0,257	0,517	0,648
Zatajenje srca	Koeficijent korelacije	0,118	0,019	-0,111	-0,118	0,067	0,047
	P	0,257	0,855	0,283	0,257	0,517	0,648
Mehanička ventilacija	Koeficijent korelacije	-0,019	-0,094	0,129	-0,131	-0,183	-0,108
	P	0,853	0,362	0,214	0,206	0,077	0,296
Vaskularni zahvat	Koeficijent korelacije	-0,080	0,019	0,012	0,080	-0,294	-0,047
	P	0,442	0,855	0,909	0,442	0,005	0,648
Ukupan broj akutnih bolničkih komplikacija	Koeficijent korelacije	0,216	-0,004	0,140	-0,041	-0,107	0,043
	P	0,030	0,968	0,160	0,678	0,280	0,662
TICI stupanj rekanalizacije	Koeficijent korelacije	0,007	0,122	-0,027	-0,405	0,341	-0,097
	P	0,965	0,470	0,873	0,016	0,044	0,565

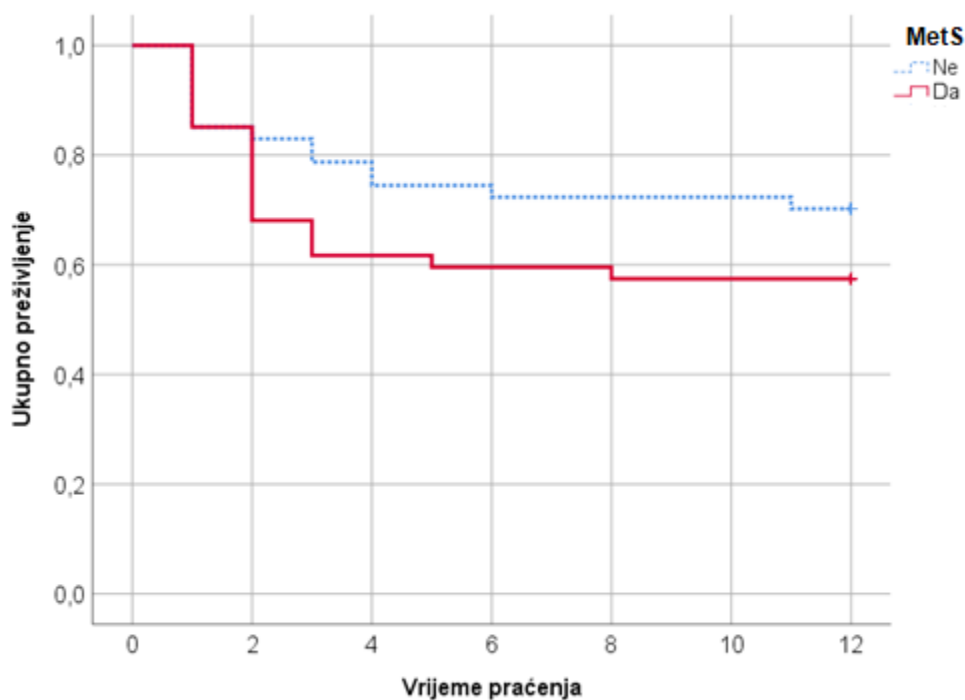
Skraćenice: GUK – glukoza u krvi, TG – trigliceridi, HDL-C *high density lipoprotein cholesterol*, MetS – metabolički sindrom, MACE – *Major Adverse Cardiovascular Event*, TIA – tranzitorna ishemijska ataka, TICI – *Thrombolysis in Cerebral Infarction*. Statistički značajna razlika $P < 0,05$.

Tablica 16. Povezanost pojedinih dijagnostičkih čimbenika metaboličkog sindroma s mjerama kasnog ishoda liječenja ishemijskog moždanog udara

		Povišena GUK	Snižen HDL-C	Povišeni TG	Debljina	Arterijska hipertenzija	Kriterij MetS
Mrs	Koeficijent korelacije	0,222	0,123	0,075	0,085	0,105	0,191
	P	0,017	0,186	0,422	0,364	0,260	0,040
Funkcionalna procjena ruke	Koeficijent korelacije	-0,227	-0,050	-0,003	-0,031	0,105	-0,202
	P	0,070	0,691	0,981	0,807	0,401	0,107
Hod	Koeficijent korelacije	-0,115	-0,148	0,039	-0,161	0,000	-0,297
	P	0,355	0,235	0,754	0,195	1,000	0,017
Mogućnost samozbrinjavanja	Koeficijent korelacije	-0,182	-0,118	0,049	-0,185	-0,039	-0,312
	P	0,166	0,367	0,708	0,159	0,767	0,017
Broj dana fizikalne terapije	Koeficijent korelacije	0,155	0,071	0,010	0,120	-0,106	0,228
	P	0,169	0,531	0,932	0,286	0,346	0,043
MACE: Restenoza	Koeficijent korelacije	-0,073	-0,084	0,255	0,086	0,032	0,121
	P	0,522	0,459	0,024	0,446	0,774	0,287
Recidiv moždanog udara	Koeficijent korelacije	0,177	0,025	-0,115	0,198	0,075	0,173
	P	0,119	0,827	0,308	0,080	0,510	0,127
Moždana hospitalizacija	Koeficijent korelacije	0,007	0,036	-0,066	0,211	-0,035	0,024
	P	0,948	0,749	0,558	0,062	0,760	0,831
Srčana hospitalizacija	Koeficijent korelacije	0,094	-0,045	-0,138	0,053	-0,079	0,064
	P	0,405	0,692	0,222	0,642	0,487	0,569
MACE ukupno	Koeficijent korelacije	0,000	0,070	0,002	0,177	0,062	0,088
	P	1,000	0,524	0,982	0,105	0,568	0,419

Skraćenice: GUK – glukoza u krvi, TG – trigliceridi, HDL-C *high density lipoprotein cholesterol*, MetS – metabolički sindrom, mRS –modificirana Rankin skala, MACE – *Major Adverse Cardiovascular Event*. Statistički značajna razlika $P < 0,05$.

Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja ispitanika u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma



	X ² test	df	P
Log Rank (Mantel-Cox)	1,233	1	0,267

MetS	Prosječno vrijeme preživljenja u godinama			
	Vrijednost	Standardna pogreška	95 % CI	
			Donji	Gornji
Bez MetS	9,28	0,67	7,96	10,59
Prisutan MetS	7,85	0,72	6,44	9,26
Ukupno	8,56	0,49	7,60	9,54

Slika 2. prikazuje Kaplan-Meierovu krivulju preživljenja s obzirom na prisutnost metaboličkog sindroma. Nisu zabilježene značajne razlike u odnosu na preživljenje iako ispitanici s metaboličkim sindromom imaju prosječno vrijeme preživljenja od 7,85 (95 % CI: 7,60 – 9,54) godine dok ispitanici bez metaboličkog sindroma imaju prosječno preživljenje 9,28 (95 % CI: 7,96 – 10,59) godina, P = 0,197.

6. RASPRAVA

Opći cilj doktorskog rada bio je istražiti povezanost dijagnostičkih čimbenika metaboličkog sindroma (MetS) s težinom i lošijim ishodom ishemijskog moždanog udara. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je 64 % svih ispitanika imalo debljinu u području abdomena što je u skladu s podacima Hrvatske zdravstvene ankete prema kojoj je 66 % muškaraca i 75 % žena s pozitivnom anamnezom moždanog udara imalo prekomjernu tjelesnu masu i debljinu (215). Pokazatelji debljine u području abdomena poput opsega struka i omjer opsega struka i kukova izmjereni ovim istraživanjem bili su veći u osoba s metaboličkim sindromom, a prema literaturi čimbenici rizika za nastanak moždanog udara u oba spola statistički su značajniji u žena. (216) Debljina u području abdomena značajno je povezana s obolijevanjem od kardiovaskularnih bolesti. (217) U ovom istraživanju debljina je pozitivno korelirala sa ženskim spolom što je sukladno istraživanju Wellsa i suradnika (218).

Mjera određivanja prekomjerne tjelesne mase i debljine – indeks tjelesne mase (ITM) izmjeran ovim istraživanjem bio je viši u osoba s metaboličkim sindromom (medijan 29,99, raspon vrijednosti 23,29 – 49,95) nego u bolesnika bez metaboličkog sindroma (medijan 25,39, raspon vrijednosti 20,36 – 37,46, $P < 0,001$). Visoki ITM povezan je s razvojem kardiovaskularnih čimbenika rizika kao što su povišeni krvni tlak, dislipidemija, inzulinska rezistencija i šećerna bolest koji posljedično dovode do razvoja kardiovaskularnih bolesti, koronarne bolesti srca i ishemijskoga moždanog udara. (219–221) Razvoj ovih bolesti proporcionalan je ITM-u i debljina se smatra statistički značajnim čimbenikom rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. (222–223)

Europska zdravstvena anketa (engl. *European Health Interview Survey*, EHIS) pokazala je da 37,7 % odraslih u Hrvatskoj ima prekomjernu tjelesnu masu dok je 18,0 % pretilo. (224) Još je više zabrinjavajuć podatak Europske zdravstvene ankete provedene u Hrvatskoj 2014./2015. godine (225) prema kojoj je prekomjernu tjelesnu masu imalo 21,5 % dječaka prema 20,3 % djevojčica. Debljina je bila zastupljena kod 17,2 % dječaka prema 10,7 % djevojčica što pokazuje da problem debljine počinje vrlo rano. Prehrana i debljina u roditelja (226–227), stil života, pušenje (228), endokrini poremećaji (229), dobivanje na tjelesnoj masi u trudnoći i gestacijska šećerna bolest (227, 230) čimbenici su rizika od nastanka debljine u djece.

Prema podacima dobivenima ovim istraživanjem debljina negativno korelira s TICI skalom ukazujući na lošiji rezultat rekanalizacijskog liječenja okludirane krvne žile trombektomijom. Sličan rezultat pokazala je Chen u svojem istraživanju objavljenom 2020. godine provedenom na uzorku od 335 trombektomiranih bolesnika nakon okluzije velike krvne žile u podlozi moždanog udara, gdje je visoki ITM povezan s lošijim funkcionalnim ishodom izraženim modificiranom Rankin skalom u rekanaliziranih bolesnika. (231) No, objavljeni su rezultati u literaturi kontroverzni. Prema istraživanju Hallana i suradnika debljina se unatoč povećanom riziku za dobivanje ishemijskog moždanog udara pokazala povezanom sa smanjenim mortalitetom u bolesnika kojima je nakon ishemijskog moždanog udara učinjena mehanička trombektomija okludirane krvne žile, za razliku od bolesnika bez debljine. (232)

Prema podacima iz ovog istraživanja debljina ne korelira značajno s mjerama kasnog ishoda nakon moždanog udara što je sukladno nekim podacima iz literature (184–186), a govori u prilog paradoksu debljine. Poznato je da debljina povećava rizik od nastanka moždanog udara. (231–234, 249) Rizik se povećava za šest posto s povećanjem indeksa tjelesne mase (ITM). (249) Unatoč tomu, u studijama Oescheve i Schenkela debljina se pokazala povezanom s nižom stopom smrtnosti u bolesnika nakon moždanog udara (235–244, 249) dok studije Dehlendorffa i Ryuja pokazuju drukčije rezultate (245–246).

Hipertenziju kao dijagnostički čimbenik metaboličkog sindroma u ovom je radu imalo 93 % od ukupnog broja uključenih bolesnika nakon ishemijskog moždanog udara, dok su svi bolesnici (100 %) u skupini s metaboličkim sindromom imali arterijsku hipertenziju. Arterijska hipertenzija najprisutniji je rizični čimbenik za moždani udar. (159–160) Sustavnim preglednim člankom 32 klinička ispitivanja iz 2004. godine pokazala se povezanost povišenog srednjeg arterijskog tlaka te povišenog sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka sa smrću ili ovisnošću o pomoći druge osobe nakon ishemijskog moždanog udara. Praćenje bolesnika u ova 32 klinička ispitivanja variralo je između šest dana i šest godina, no najčešće je rezultat zabilježen pri otpustu s akutnog bolničkog liječenja. (168)

Prisutnost arterijske hipertenzije kao samostalna čimbenika u ovom je doktorskom radu pozitivno korelirala s boljim stupnjem rekanalizacije okludiranih moždanih arterija mjerenim TICI skalom (engl. *Thrombolysis in cerebral infarction*) što znači uspješnu rekanalizaciju. Sustavnim preglednim člankom Maiera i suradnika iz 2019. godine u kojem je bilo uključeno devet studija s 1037 bolesnika pokazano je da su padovi arterijskog tlaka tijekom mehaničke

trombektomije bili povezani s najtežim ishodom dok striktno održavanje sistoličkog arterijskog tlaka između 140 i 180 mm Hg nije bilo povezano s funkcionalnim ishodom. (247)

Nadalje, istraživanjem u podlozi ovog doktorskog rada uočena je statistički značajna negativna korelacija arterijske hipertenzije i broja vaskularnih zahvata učinjenih nakon ishemijskog moždanog udara. Sama arterijska hipertenzija nije značajno korelirala s težinom kao niti ostalim mjerama ranog i kasnog ishoda nakon moždanog udara. Smjernice stručnih udruženja *American Heart Association* i *American Stroke Association* iz 2019. godine preporučuju liječenje povišenog arterijskog tlaka ako su vrijednosti iznad 180/105 mm Hg tijekom procedure mehaničke trombektomije te 24 sata nakon procedure u bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom. Smjernice također preporučuju održavanje arterijskog tlaka nižim od 180/105 mm Hg ako je učinjena uspješna trombektomija. (48) Sustavnim preglednim člankom 31 studije iz 2020. godine s uključenih 6650 bolesnika nakon akutnog ishemijskog moždanog udara kojima je učinjena mehanička trombektomija pokazana je povezanost lošijeg ishoda bolesnika s arterijskom hipertenzijom nakon tri mjeseca od trombektomije. Sami autori napominju kako nije utvrđen uzrok takve povezanosti te da su potrebna daljnja istraživanja o koristi intenzivne kontrole krvnog tlaka u bolesnika koji su kandidati za mehaničku trombektomiju nakon ishemijskog moždanog udara. (248)

Sljedeći dijagnostički čimbenik za metabolički sindrom jest hiperglikemija. Sukladno dosadašnjim istraživanjima (187) rezultati ove studije dokazali su povezanost hiperglikemije s lošijim ranim i kasnim ishodom ishemijskog moždanog udara. U ovom je radu pokazano da je hiperglikemija pozitivno korelirala s prethodnim srčanim udarom gledajući anamnestičke podatke bolesnika. Rezultati iz suradnog istraživanja *Emerging Risk Factors Collaboration* pokazali su da relativni rizik obolijevanja dijabetičara od ishemijskog moždanog udara iznosi 2,27. Od mjera ranog ishoda hiperglikemija je bila povezana s češćom pojavom ponavljajućeg moždanog udara te većim brojem ukupnih bolničkih komplikacija tijekom akutnog bolničkog liječenja moždanog udara. Prema istraživanju Parsonsa i suradnika akutna hiperglikemija povećava proizvodnju laktata i potiče pretvorbu slabije prokrvljenog, rizičnog, moždanog tkiva u infarkt, što može utjecati na ishod moždanog udara. (250) Alvarez-Sabin sa suradnicima dokazao je na uzorku od 73 bolesnika s ishemijskim moždanim udarom u podlozi kojeg je okluzija srednje cerebralne arterije da je povišena koncentracija glukoze pri prijemu bolesnika u bolnicu korelirala s lošijim neurološkim oporavkom 24 sata nakon uspješne reperfuzije trombolizom učinjenom s tPA. Lošiji neurološki oporavak bio je definiran kao pad u NIHSS

ljestvici za četiri boda ili više njih. Prema istom je istraživanju hiperglikemija bila povezana sa slabijim rezultatom modificirane Rankin skale tri mjeseca nakon moždanog udara. (251)

Hiperglikemija je, gledajući mjere kasnog ishoda moždanog udara, bila povezana sa slabijim rezultatom modificirane Rankin skale i višom smrtnošću bolesnika godinu dana nakon inicijalnog moždanog udara. Istraživač Mi i suradnici pokazali su da perzistentna hiperglikemija u nedijabetičara korelira s uvećanim rizikom smrtnosti unutar 30 dana nakon moždanog udara s hemoragijskom transformacijom. (252) Prema Lindsbergovu istraživanju bolesnici sa stresom izazvanim hiperglikemijom više su ovisni o tuđoj pomoći i češće razviju intracerebralno krvarenje. (187) Brojna stručna literatura ukazuje na to da je prisutnost hiperglikemije pri prijemu na bolničko liječenje povezana sa slabijim ishodom što je potvrđeno i u preglednom sustavnom članku koji je obuhvatio 33 studije. (188)

Dislipidemija je također dijagnostički čimbenik metaboličkog sindroma. Prema ovom istraživanju dovodi se u vezu s težom kliničkom prezentacijom ishemijskog moždanog udara. Snižene koncentracije lipoproteina HDL-C pozitivno su korelirale s višom razinom CRP-a dok su povišene koncentracije TG-a pozitivno korelirale s većim stupnjem poremećaja svijesti bolesnika pri prijemu na akutno bolničko liječenje nakon ishemijskog moždanog udara. Studija Wanga i suradnika iz 2013. godine pokazala je povezanost porasta serumskih koncentracija CRP-a s padom koncentracije lipoproteina HDL-C. Također, u toj se studiji pad koncentracije lipoproteina HDL-C pokazao neovisnim čimbenikom koji vodi ka gubitku elastičnosti arterijskih stijenki što se pripisuje protuupalnoj aktivnosti samog lipoproteina HDL-C. (253)

Dodatno, ovo je istraživanje pokazalo povezanost povišenih koncentracija TG-a s pojavom ponavljajućeg moždanog udara tijekom akutnog bolničkog liječenja ishemijskog moždanog udara doprinoseći lošijem ranom ishodu, dok je kao mjera lošijeg kasnog ishoda moždanog udara povišena koncentracija TG-a korelirala s većim brojem restenoza u bolesnika godinu dana nakon inicijalnog moždanog udara. U literaturi su se patološke serumske vrijednosti triglicerida (TC), lipoproteina LDL-C i HDL-C pokazale neovisnim rizičnim čimbenicima za lošiji ishod akutnog ishemijskog moždanog udara pri otpustu nakon akutnog bolničkog liječenja, a izražene su NIHSS ljestvicom. (189) Prisutnost aterogene dislipidemije bila je povezana s većim ostatnim kardiovaskularnim rizikom u bolesnika nakon preboljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA). (190) Istraživanja Kumrala i suradnika potvrdila su ove rezultate povezujući dislipidemiju s recidivirajućim ishemijskim moždanim udarom pet godina

nakon početnog moždanog udara. Ovakav rizik bio je posebno istaknut kod bolesnika s ishemijskim moždanim udarom nastalim uslijed aterosklerotske bolesti velikih krvnih žila. (191)

Prvi specifični cilj u podlozi istraživanja za doktorski rad bio je istražiti povezanost metaboličkog sindroma s razvojem ukupnih komplikacija tijekom akutnog bolničkog liječenja ishemijskog moždanog udara. Grupa bolesnika s metaboličkim sindromom nije se statistički razlikovala po broju ukupnih komplikacija tijekom akutnog bolničkog liječenja od grupe bolesnika bez metaboličkog sindroma. Komplikacije tijekom akutnog bolničkog liječenja uključivale su: recidiv moždanog udara, tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), kardiogeni šok, srčano zatajenje, mehaničku ventilaciju, zahvat na krvnim žilama i smrt. Zhangova studija iz 2016. godine pokazala je, procjenjujući 208 bolesnika nakon moždanog udara, da MetS može biti pokazateljem ranog neurološkog pogoršanja neovisno o povišenju upalnih biokemijskih parametara poput serumske koncentracije CRP-a i fibrinogena. Rano neurološko pogoršanje definirano je povećanjem za jedan ili više bodova u motoričkoj snazi ili za dva i više bodova u ukupnom rezultatu NIHSS skale. (254)

Drugi specifični cilj ovog doktorskog rada bio je istražiti povezanost metaboličkog sindroma s ishodom rekanalizacijskog liječenja, odnosno s izravnim učinkom endovaskularnog zahvata (rekanalizacije okludirane moždane arterije). Prema prikupljenim podacima grupa bolesnika s metaboličkim sindromom nije se statistički razlikovala u ishodu trombektomije izraženom TICI skalom od grupe bolesnika koji nemaju MetS. U istraživanju Chena i suradnika objavljenom 2020. godine također nije bilo razlike u ishodu trombektomije između bolesnika koji su imali metabolički sindrom nakon moždanog udara od onih koji ga nisu imali. (231)

Hipoteza doktorskog rada da osobe s metaboličkim sindromom imaju težu kliničku sliku i lošiji ishod moždanog udara nego bolesnici istih karakteristika, ali bez metaboličkog sindroma jest potvrđena. Bolesnici s metaboličkim sindromom imali su povišene serumske koncentracije CRP-a, što je sukladno proupalnom stanju kakvo se javlja u bolesnika s metaboličkim sindromom (2, 255). Iako nisu svi bolesnici s metaboličkim sindromom u biokemijskoj neravnoteži, većina jest. (256) Centralna pretilost smatra se ranim korakom uzimajući u obzir da visceralno masno tkivo izlučuje razne citokine koji vode k upali i patogenezi metaboličkog sindroma. (2, 257) Početkom 90-ih godina prošlog stoljeća pretpostavljeno je da u podlozi upalnog stanja leži inzulinska rezistencija inducirana debljinom. (258) Disregulacija izlučivanja citokina iz masnog tkiva u pretilih osoba doprinosi kroničnom upalnom stanju koje je povezano s debljinom. Ti citokini uključuju adipokine poput leptina,

adiponektina, rezistina i dr., kao i citokine poput tumorskog nekrotizirajućeg čimbenika α . (259) Neki od nabrojanih citokina ne dolaze samo iz adipocita, već i iz makrofaga pokazujući visoki stupanj preklapanja između metaboličkog i imunološkog odgovora. Uloga povećane koncentracije CRP-a te njegov utjecaj na ukupni ishod liječenja ishemijskog moždanog udara još treba istražiti.

Grupa bolesnika s metaboličkim sindromom bila je u prosjeku starija tri godine od bolesnika bez metaboličkog sindroma (medijan 70 prema 73 godine, $P = 0,043$). U svim epidemiološkim studijama prevalencija metaboličkog sindroma raste s porastom godina života. Ovaj se podatak objašnjava dijeljenjem biokemijskih mehanizama procesa starenja s metaboličkim sindromom i šećernom bolesti tipa II. (260) Metabolički sindrom bio je češći u žena nego u muškaraca, ali bez statistički značajne razlike, što je u skladu s drugim epidemiološkim studijama. (7, 261) Nije pronađena razlika u anamnestičkim podacima između bolesnika koji su imali i onih koji nisu imali MetS (prethodni srčani udar, prethodni moždani udar, CABG, TEA, ugradnja STENT-a), što je također u skladu s dosadašnjim istraživanjima. (262–263)

Bolesnici s metaboličkim sindromom imali su lošiji kasni ishod (nakon godinu dana) ishemijskog moždanog udara. Bolesnici bez metaboličkog sindroma postigli su samostalan hod u većem postotku nego MetS bolesnici (81,3 % prema 48,1 % preživjelih, $P = 0,020$). Povratak prijašnjoj razini funkcioniranja, poglavito samostalna pokretljivost, ostaje prioritet preživjelim nakon moždanog udara. (264) Prema istraživanju Jorgensena i suradnika (265) valjana prognoza oporavka motorički teže zahvaćenih nogu nakon pretrpljenog moždanog udara može se dati nakon šest tjedana te se 11 tjedana nakon moždanog udara ne očekuje daljnji oporavak motoričke funkcije na nogama. Njihovi su rezultati pokazali da je 64 % preživjelih nakon moždanog udara ostvarilo samostalan hod nakon, zajedno gledajući, ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara. Hendricks i suradnici preglednim su istraživanjem objavljene literature od 1966. do 2001. godine (266) zaključili da je naše znanje o motoričkom oporavku u preciznom, kvantitativnom smislu još uvijek ograničeno.

Funkcija zahvaćene ruke moždanim udarom značajno se oporavila u bolesnika koji nisu imali MetS; 68,8 % prema 40,7 % preživjelih nisu morali koristiti pomagala pri uporabi zahvaćene ruke ($P = 0,027$). Spasticitet, kontrakture i promjena u mišićima doprinose fleksijskim položajima ruku i nogu čiji je glavni uzrok loša motorička kontrola u čijoj je podlozi slabost mišića, a ne hipertonijska. (267) Nakon moždanog udara s posljedičnom hemiparezom 60 % bolesnika razvije kontrakture zglobova na zahvaćenoj strani tijela unutar prve godine, pri čemu se najčešće razvijaju kontrakture ručnih zglobova u bolesnika koji funkcionalno ne oporave

zahvaćenu ruku. (268–269) Manjina bolesnika ostvari potpuni oporavak pareze ruke nakon moždanog udara dok većina ima dugotrajna oštećenja, ograničenje aktivnosti te smanjeno sudjelovanje u životu. (131–132) Nemogućnost korištenja ruke u svakodnevnom životu može voditi ka gubitku samostalnosti u svakodnevnim životnim aktivnostima i važnim životnim vještinama poput upravljanja automobilom ili obavljanja vlastitog posla te može voditi k institucionalizaciji bolesnika.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da je 75 % pacijenata bez metaboličkog sindroma prema 44,4 % MetS pacijenata ($P = 0,031$) ostvarilo mogućnost samozbrinjavanja. Lai i kolege nakon svojeg su istraživanja (270) objavili da se samo 25 % bolesnika vrati razini svakodnevnog funkcioniranja svojih vršnjaka u zajednici koji nisu preboljeli moždani udar. Studije Gravena i Ryana dokumentirale su da šest mjeseci nakon moždanog udara od 35 % do 40 % bolesnika ima ograničenja u aktivnostima svakodnevnog života. (ASŽ). (271–272) Za bolesnike s hemiplegijom početni funkcionalni trening naglašava važnost svladavanja kompenzacijskih strategija. Uspješno učenje osobnih vještina može trajati 20 i više sati vježbanja. (273) Razina aktivnosti nakon moždanog udara pokazala se neovisnim pretkazateljem životnog zadovoljstva nakon prilagodbe demografskih varijabli i depresije. (274) Niske razine aktivnosti bolesnika zabilježene su u istraživanju Hildebranta i suradnika tijekom širokog raspona različitih kliničkih težina moždanog udara i načina njegova zbrinjavanja, čak i među bolesnicima za koje se smatralo da su preboljeli blagi moždani udar. (275)

Ovo je istraživanje pokazalo da bolesnici koji imaju metabolički sindrom trebaju provesti više dana na fizikalnoj terapiji (medijan 30,0 prema 16,5 dana, $P = 0,043$) za istu razinu oporavka kao grupa bez metaboličkog sindroma. U dostupnoj literaturi nije pronađen podatak koji bi potvrdio ili opovrgnuo naše rezultate. Istraživanja koja su proveli MacKay-Lyons i Kuys pokazala su da intenzitet terapijskog sata medicinske gimnastike nakon moždanog udara nije dovoljan da dosegne kardiovaskularni trenažni učinak (276–277), s prosjekom od 17 minuta provedenih u stojećem položaju ili hodanju (278). Dnevne su aktivnosti izvan kuće u bolesnika nakon moždanog udara prema podacima iz literature na razini od 50 % (279), odnosno na 61 % udjela aktivnosti vršnjaka bez nesposobnosti (280), tj. na nižoj razini od vršnjaka koji imaju kronične mišićno-koštane ili kardiovaskularne bolesti (281). Trebalo bi osvijestiti važnost fizičke aktivnosti i poraditi na njezinu povećanju kod bolesnika nakon moždanog udara kako ne bi došlo do daljnjeg propadanja funkcijskog kapaciteta i povećanja rizika od sekundarnih komplikacija među kojima je i padanje.

Iako nije bilo statistički značajne razlike u smrtnosti između dviju skupina bolesnika, bolesnici s metaboličkim sindromom umirali su ranije. Ukupna smrtnost bolesnika nakon moždanog udara u ovoj studiji iznosila je 37,2 %. Prema istraživanju Baltija i suradnika iz 2013. godine metabolički sindrom bio je povezan s povećanom ukupnom i kardiovaskularnom smrtnošću jednu godinu i pet godina nakon moždanog udara. (282) S druge strane, istraživanje Chena iz 2020. godine nije pokazalo statistički značajnu povezanost metaboličkog sindroma sa smrtnošću nakon ishemijskog moždanog udara. (231) Smrtnost je u ovom radu nakon tri mjeseca iznosila 19,0 %. (231)

Snaga ovog doktorskog rada jest njegov prospektivni karakter. Ovo je prva prospektivna studija o hrvatskom stanovništvu s prikazom dugoročnog rezultata (nakon 12 mjeseci praćenja bolesnika) bolesnika koji su primili ili nisu primili rekanalizacijsku terapiju (trombolizu i/ili trombektomiju). Analizom različitih pojedinačnih dijagnostičkih čimbenika za MetS pokazane su razlike u povezanosti svakog čimbenika sa završnim ishodom liječenja. Slabost istraživanja jest mali broj bolesnika u svakoj skupini ako se uzme u obzir epidemiološka važnost moždanog udara i metaboličkog sindroma.

Uzimajući u obzir pojedinačne čimbenike metaboličkog sindroma, jesu li komorbiditet te viši postotak akutnih bolničkih komplikacija povezani s hiperglikemijom ili pretilost povezana sa slabijim rezultatom TICI skale specifično utjecali na završni ishod u većoj mjeri nego li metabolički sindrom sam po sebi, ostaje razjasniti na većem broju bolesnika. Navedeni se rizični čimbenici u visokom postotku mogu liječiti te bi trebali biti agresivnije liječeni u bolesnika s metaboličkim sindromom.

7. ZAKLJUČAK

Unatoč činjenici da nije bilo statistički značajne razlike u težini moždanog udara te u stopi rekanalizacijskog liječenja između skupine bolesnika s metaboličkim sindromom (MetS) te bez njega, MetS bolesnici nakon jednogodišnjeg praćenja manje su se mogli brinuti sami o sebi, proveli su više dana na fizikalnoj terapiji te su statistički značajno više morali koristiti pomagala za funkcionalnost zahvaćene ruke. Također je važno naglasiti da su bolesnici bez metaboličkog sindroma statistički značajno više hodali bez pomoći ortopedskih pomagala.

Prema rezultatima ovog doktorskog rada bolesnici s metaboličkim sindromom povezuju se sa slabijim oporavkom funkcije ruke, mogućnošću samozbrinjavanja i hoda te zahtijevaju više dana fizikalne terapije za postizanje istog rezultata poput bolesnika iste težine ishemijskog moždanog udara, no bez metaboličkog sindroma. Nadalje, rezultati mogu sugerirati da bi neke podskupine bolesnika s metaboličkim sindromom, naprimjer oni koji imaju kombinaciju arterijske hipertenzije, hiperglikemije i pretilosti, trebale biti agresivnije liječene nakon moždanog udara, čak i nakon uspješnog, rekanalizacijskog liječenja.

8. SAŽETAK

Uvod: metabolički sindrom definiran je kao skup međusobno povezanih čimbenika koji značajno povećavaju rizik obolijevanja od srčano-žilnih bolesti, uključujući moždani udar. Cilj ovog doktorskog rada jest istražiti povezanost metaboličkog sindroma i njegovih dijagnostičkih parametara s težinom i ishodom moždanog udara nakon rekanalizacijskog liječenja.

Metode: doktorskim radom obuhvaćena su 94 bolesnika, koji su podijeljeni u dvije skupine: na one s metaboličkim sindromom ($N = 47$) i one bez metaboličkog sindroma ($N = 47$). U svakoj skupini analizirani su demografski podaci, čimbenici rizika, individualni parametri za metabolički sindrom, antropometrijske karakteristike, težina moždanog udara (klinička slika, neuroslikovna obrada, laboratorijski podaci), metoda rekanalizacijskog liječenja (tromboliza i/ili trombektomija), stupanj rekanalizacije krvnih žila i komplikacije tijekom akutnog bolničkog liječenja. Kasni ishod liječenja (tijekom 12-mjesečnog praćenja) izražen je modificiranom Rankin skalom, procjenom funkcionalnosti paretične ruke, procjenom hoda, mogućnošću samostalne brige o sebi, brojem dana provedenim na fizikalnoj terapiji te pojavom velikih srčano-žilnih događaja. Metabolički sindrom potvrđen je ako bolesnik ima tri od pet čimbenika prema smjernicama *National Cholesterol Education Program* (NCEP). P vrijednost $< 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

Rezultati: unatoč činjenici da nije bilo statistički značajne razlike u težini moždanog udara te stupnju rekanalizacije krvnih žila između dviju skupina ispitanika, ispitanici s metaboličkim sindromom češće su morali koristiti pomagala prilikom izvođenja radnji s paretičnom rukom ($P = 0,027$). Ispitanici bez metaboličkog sindroma češće su hodali bez pomagala ($P = 0,020$). Pacijenti s metaboličkim sindromom bili su manje u mogućnosti samostalno brinuti o sebi (44,4 % prema 75 %, $P = 0,031$) te su provodili više dana na fizikalnoj terapiji (medijan 30,0 prema 16,5; $P = 0,043$).

Zaključak: metabolički sindrom u bolesnika nakon preboljelog ishemijskog moždanog udara povezan je sa slabijim oporavkom funkcije zahvaćene ruke, slabijim oporavkom samostalnog hoda, manjom mogućnošću samozbrinjavanja te većim brojem dana provedenih na fizikalnoj terapiji.

9. SUMMARY

Connection of certain diagnostic parameters of metabolic syndrome with severity and outcome of ischaemic stroke

Background: metabolic syndrome (MetS) is defined as a cluster of interrelated factors that significantly increase the risk of cardiovascular diseases, including stroke. The aim of this doctoral dissertation was to investigate the connection between MetS and its diagnostic criteria with the severity and outcome of stroke after recanalization therapy.

Methods: ninety four patients with acute ischemic stroke were included in the doctoral dissertation. Patients were categorized into two groups: with (N = 47) or without MetS (N = 47). Their demographic data, medical history, individual criteria for MetS, anthropometric characteristics, stroke severity (NIHSS, neuroimaging criteria, laboratory), recanalization treatment method (thrombolysis and/or trombectomy), recanalization rate, and in-hospital complications rate were analysed. Late outcome (in 12-months follow up) was measured by modified Rankin scale (mRS), followed by functional evaluation of plegic hand, walking assessment, self-care ability, physical therapy days and major adverse cardiovascular events. MetS was determined, in case the participant had three of the five criteria using National Cholesterol Education Program (NCEP) guidelines.

Results: 92.6 % of all patients had hypertension and 63.8 % were obese. Despite the fact that there were no statistically significant differences in stroke severity and/or recanalization rate between two groups, MetS patients had to use devices more, while performing hand functions ($P = 0.027$). Nonassisted walking was proved to be more frequent among patients without MetS ($P = 0.020$). MetS patients proved less ability for self-care (44.4 % vs. 75 %, $P = 0.031$) and spent more days in physical therapy (median 30.0 vs. 16.5, $P = 0.043$).

Conclusion: MetS in post-stroke patients is related with poorer recovery of hand function, walking, selfcare ability and more days spent in physical therapy.

Ivana Kern, 2022.

10. POPIS LITERATURE

1. Reaven GM. *Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes. 1988;37:1595–1607.
2. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. *Metabolic syndrome: definitions and controversies*. BMC Med 2011;9:48. DOI:org/10.1186/1741-7015-9-48
3. Meigs JB. *Metabolic Syndrome*. Diabetes Care. 2004;27(11):2761–3. DOI:10.2337/diacare.27.11.2761
4. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR i sur. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. Circulation. 2005;112(17):2735–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.
5. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. *The metabolic syndrome: time for a critical appraisal*. Diabetologia. 2005;48:1684–99. DOI:org/10.1007/s00125-005-1876-2.
6. Reaven GM. *The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary?* Am. J. Clin. Nutr. 2006;83(6):1237–47. DOI:org/10.1093/ajcn/83.6.1237.
7. Grundy SM. *Metabolic syndrome pandemic*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28:629–36. DOI:org/10.1161/ATVBAHA.107.151092.
8. Huang PL. *A comprehensive definition for metabolic syndrome*. Dis Model Mech. 2009;2:231–7. DOI:10.1242/dmm.001180.
9. Saklayen MG. *The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome*. Curr Hypertens Rep. 2018;20(2):12.
10. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. *The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994*. Arch Intern Med. 2003;163:427–36. DOI:10.1001/archinte.163.4.427.
11. GBD 2015 Obesity collaborators. *Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years*. N Engl J Med. 2017;377(1):13–27. DOI:10.1056/NEJMoa1614362.

12. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkan B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. *Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women*. Arch Intern Med. 2004;164:1066–76. DOI: 10.1001/archinte.164.10.1066.
13. Alberti KG, Zimmet PZ. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med. 1998;15:539–53. DOI:10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
14. Blakau B, Charles MA. *Comment on the provisional report from the WHO consultations: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*. Diabet Med. 1999;16:442–3
15. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. *The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition*. J Atheroscler Thromb. 2005;12:295–300. DOI:org/10.5551/jat.12.295.
16. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. *Reciprocal relationship between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms*. Circulation. 2006;113:1888–1904. DOI:org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213
17. Jonk AM, Houben AJ, de Jongh RT, Serne EH, Schaper NC, Stehouwer CD. *Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension*. Physiology (Bethesda). 2007;22:252–60. DOI:org/10.1152/physiol.00012.2007.
18. Kershaw EE, Flier J. *Adipose tissue as an endocrine organ*. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2548–56. DOI:10.1210/jc.2004-0395
19. Semenkovich CF. *Insulin resistance and atherosclerosis*. J Clin Invest. 2006;116:1813–22. DOI:10.1172/JCI29024
20. Gimbrone MA, Topper J, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. *Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis*. Ann NY Acad Sci. 2000;902:230–9;discussion 239-40. DOI:10.1111/j.1749-6632.2000.tb06318.x.

21. Huang PL. *Unraveling the links between diabetes, obesity, and cardiovascular disease.* Circ res. 2005;96:1129–31. DOI:org/10.1161/01.RES.0000170705.56583.45.
22. Dimmler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher A. *Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation.* Nature. 1999;399:601–5. DOI:org/10.1038/21224.
23. Fulton D, Gratton JP, McCabe TJ i sur. *Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt.* Nature. 1999;399(6736):597–601. DOI:10.1038/21218.
24. Beckman JS, Koppenol WH. *Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly.* Am J Physiol. 1996;271:C1424–37. DOI:org/10.1152/ajpcell.1996.271.5.C1424.
25. Atochin DN, Wang A, Liu VW i sur. *The phosphorylation state of eNOS modulates vascular reactivity and outcome of cerebral ischemia in vivo.* J Clin Invest. 2007;117:1961–7. DOI:10.1172/JCI29877.
26. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P i sur; GBD 2013 Writing Group; GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. *Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study.* Neuroepidemiology. 2015;45(3):161–76. DOI:10.1159/000441085.
27. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. *The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO phenotyping).* Cerebrovasc. Dis. 2013;36:1–5. DOI:10.1159/000352050.
28. Ay H. *Advances in the diagnosis of etiologic subtypes of ischemic stroke.* Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2010;10:14–20. DOI:10.1007/s11910-009-0074-x.
29. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. *Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies.* Neurology. 2004;62:569–73. DOI:10.1212/01.WNL.0000110311.09970.83.

30. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. *Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study*. Stroke. 2001;32:2735–40. DOI:10.1161/hs1201.100209.
31. *A classification and outline of cerebrovascular diseases*, Neurology. 1958;8(5):395–434. PMID: 13541645.
32. Cierniak R. *Some words about the history of computed tomography*. X-Ray Comput. Tomogr. Biomed. Eng. [Internet]. Springer London, London;2011. [pristupljeno 23.11.2021.]. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1007/978-0-85729-027-4_2
33. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. Neurology. 1965;15:774.
34. Harrigan MR, Deveikis JP. *Diagnostic cerebral angiography*. Handb. Cerebrovasc. Dis. Neurointerventional Tech. [Internet]. Humana Press, Totowa, NJ;2013 - [pristupljeno 23. studenog, 2021]. 99–131 str. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-61779-946-4_2
35. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW i sur. *The harvard cooperative stroke registry: a prospective registry*. Neurology. 1978;28:75462.
36. Caplan LR. *Stroke classification: a personal view*. Stroke. 2011;42:S3–S6. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.594630.
37. Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP i sur. *Price, Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The Stroke Data Bank*. Stroke. 1989;20:983–9. DOI:org/10.1161/01.STR.20.8.983.
38. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ i sur. *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;24:35–41. DOI:10.1161/01.STR.24.1.35.
39. Saber H, Thrift AG, Kapral MK. *Incidence, recurrence, and long-term survival of ischemic stroke subtypes: A population-based study in the Middle East*. Int J Stroke. 2017;12(8):835–43. DOI: 10.1177/1747493016684843.

40. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Low Molecular Weight Heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and Outcome After Acute Ischemic Stroke: A Randomized Controlled Trial*. JAMA. 1998;279(16):1265–1272. DOI:10.1001/jama.279.16.1265.
41. Shi Z, Guan Y, Huo R i sur. *Elevated total homocysteine levels in acute ischemic stroke are associated with long-term mortality*. Stroke. 2015;46:2419–25. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.009136.
42. Dash D, Bhashin A, Kumar Pandit A i sur. *Risk factors and etiologies of ischemic strokes in young patients: a tertiary hospital study in north India*. J. Stroke. 2014;16:173–7.
43. Hao Z, Liu M, Wang D, Wu B, Tao W, Chang X. *Etiologic subtype predicts outcome in mild stroke: prospective data from a hospital stroke registry*. BMC Neurol. 2013;13:154. DOI:10.1186/1471-2377-13-154.
44. Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Ribo M, Alvarez-Sabin J. *Patterns and predictors of early risk of recurrence after transient ischemic attack with respect to etiologic subtypes*. Stroke. 2007;38:3225–9. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.488833.
45. Schulz UGR, Rothwell PM. *Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies*. Stroke. 2003;34:2050–9. DOI:10.1161/01.STR.0000079818.08343.8C.
46. Oza R, Rundell K, Garcellano M. *Recurrent Ischemic Stroke: Strategies for Prevention*. Am Fam Physician. 2017. 1;96(7):436–440. PMID: 29094912.
47. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr i sur; u ime American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. *Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association*. Stroke. 2013. 44:870–947. DOI:10.1161/STR.0b013e318284056a.

48. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T i sur. *Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke. 2019;50:12:e344–e418. DOI:10.1161/STR.0000000000000211.
49. Winstein CJ, Stein J, Arena R i sur; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke. 2016. 47;6:e98–e169. DOI:10.1161/STR.0000000000000098.
50. Buntin MB, Colla CH, Deb P, Sood N, Escarce JJ. *Medicare spending and outcomes after postacute care for stroke and hip fracture*. MedCare. 2010;48:776–84. DOI:10.1097/MLR.0b013e3181e359df.
51. World Health Organization. ICF: International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011. [pristupljeno 29.11.2021.]. Dostupno na: <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>
52. Mayo NE, Fellows LK, Scot SC, Cameron J, Wood-Dauphinee S. *A longitudinal view of apathy and its impact after stroke*. Stroke. 2009;40:3299–307. DOI:10.1161/STROKEAHA.109.554410.
53. Duncan F, Kutlubaev MA, Dennis MS, Greig C, Mead GE. *Fatigue after stroke: a systematic review of associations with impaired physical fitness*. Int. J Stroke. 2012;7:157–62. DOI:10.1111/j.1747-4949.2011.00741.x.
54. Gebruers N, Vanroy C, Truijen S, Engelborghs S, De Deyn PP. *Monitoring of physical activity after stroke: a systematic review of accelerometry-based measures*. Arch Phys Med Rehabil. 2010;91:288–97. DOI:10.1016/j.apmr.10.025.
55. Lincoln NB, Brinkmann N, Cunningham S i sur. *Anxiety and depression after stroke: a 5 year follow-up*. Disab Rehabil. 2013;35:140–5. DOI:10.3109/09638288.2012.691939.

56. Gadidi V, Katz-Leurer M, Carmeli E, Bornstein NM. *Long-term out-come poststroke: predictors of activity limitation and participation restriction*. Arch Phys Med Rehabil. 2011;92:1802–8. DOI:10.1016/j.apmr.2011.06.014.
57. Miller EL, Murray L, Richards L i sur; on behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and the Stroke Council. *Comprehensive over-view of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association*. Stroke. 2010;41:2402–48. DOI:10.1161/STR.0b013e3181e7512b.
58. Pressure Ulcer Prevention and Treatment Protocol: Health Care Protocol. Bloomington, MN; Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI);2012.
59. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt B. *Venous thromboembolism after acute stroke*. Stroke. 2001;32:262–7.
60. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P i sur; American College of Chest Physicians. *Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(suppl):e601S–e636S. DOI:10.1378/chest.11-2302.
61. Gould MK, Garcia DA, Wren SM i sur; American College of Chest Physicians. *Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(suppl):e227S–e277S. DOI:10.1378/chest.11-2297.
62. Thomas LH, Cross S, Barrett J i sur. *Treatment of urinary incontinence after stroke in adults*. Cochrane Database Syst Rev. 2008;CD004462. DOI:10.1002/14651858.CD004462.pub3.
63. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for prevention of catheter-associated urinary tract infections: CDC Guidelines*. [Internet] 2009. [pristupljeno 24.11.2021.]. Dostupno na: http://www.cdc.gov/hicpac/cauti/001_cauti.html

64. Chae J, Mascarenhas D, Yu DT i sur. *Poststroke shoulder pain: its relationship to motor impairment, activity limitations, and quality of life*. Arch Phys Med Rehabil. 2007;88:298–301. DOI:10.1016/j.apmr.2006.12.007.
65. Lindgren I, Jönsson AC, Norrving B, Lindgren A. *Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study*. Stroke. 2007;38:343–8. DOI:10.1161/01.STR0000254598.16739.4e.
66. O`Donelli MJ, Diener HC, Diener HC i sur; PProFESS Investigators. *Chronic pain syndromes after ischemic stroke. PProFESS tral*. Stroke. 2013;44:1238–43. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.671008.
67. Paci M, Nannetti L, Taiti P, Baccini M, Rinaldi L. *Shoulder subluxation after stroke: relationships with pain and motor recovery*. Physiother Res Int. 2007;12:95–104.
68. Cassinari V, Pagni CA. *Central Pain: A Neurological Survey*. Cambridge, UK. Harvard University Press; 1969.
69. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. *Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management*. Lancet Neurol. 2009;8:857–68. DOI:10.1061/S1474-4422(09)70176-0.
70. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. *Incidence of central post-stroke pain*. Pain. 1995;61:187–93.
71. Bowsher D. *Pain after thalamic stroke: right diencephalic predominance and clinical features in 180 patients*. Neurology. 1998;51:927–8.
72. Klit H, Finnerup NB, Andersen G, Jensen TS. *Central poststroke pain: a population-based study*. Pain. 2011;152:818–24. DOI:10.1016/j.pain.2010.12.030.
73. Vestergaard K, Nielsen J, Andersen G, Ingeman-Nielsen M, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. *Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain*. Pain. 1995;61:177–86.
74. Ashburn A, Hyndman D, Pickering R, Yardley L, Harris S. *Predicting people with stroke at risk of falls*. Age Ageing. 2008;37:270–6. DOI:10.1093/ageing/afn066.

75. Batchelor F, Hill K, Mackintosh S, Said C. *What works in falls prevention after stroke? A systematic review and meta-analysis.* Stroke. 2010;41:1715–22. DOI:10.1161/STROKEAHA.109.570390.
76. Eng HS, Das S. *Response to Commentary on Watt E, Murphy M, Pascoe E, Scanlon A I Gan S (2011) An evaluation of a structured learning programme as a component of the clinical practicum in final year bachelor of nursing programme: a pre-post test analysis.* J Clin Nurs. 2012;21:297–8.
77. Andersson AG, Kamwendo K, Appelros P. *Fear of falling in stroke patients: relationship with previous falls and functional characteristics.* Int J Rehabil Res. 2008;31:261–4. DOI:10.1097/MRR.0b013e3282fba390.
78. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR i sur; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. *Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.* Stroke. 2014;45:2160–236. DOI:10.1161/STR.0000000000000024.
79. Wulsin L, Alwell K, Moomaw CJ i sur. *Comparison of two depression measures for predicting stroke outcomes.* J Psychosom Res. 2012;72:175–9. DOI:10.1016/j.jpsychores.2011.11.015.
80. Willey JZ, Disla N, Moon YP i sur. *Early depressed mood after stroke predicts long-term disability: the Northern Manhattan Stroke Study (NOMASS).* Stroke. 2010;41:1896–1900. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.583997.
81. Chen Y, Lu J, Wong KS, Mok VC, Ungvari GS, Tang WK. *Health-related quality of life in the family caregivers of stroke survivors.* Int J Rehabil Res. 2010;33:232–7. DOI:10.1097/MRR.0b013e328338b04b.
82. Hackett ML, Anderson CS. *Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies.* Stroke. 2005;36:2296–301. DOI:10.1161/01.STR.0000183622.75135.a4.

83. Kim JH, Park EY. *The factor structure of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in stroke patients*. Top Stroke Rehabil. 2012;19:54–62. DOI:10.1310/tsr1901-54.
84. Lam SC, Lee LY, To KW. *Depressive symptoms among community-dwelling, post-stroke elders in Hong Kong*. Inst Nurs Rev. 2010;57:269–73. DOI:1111/j.1466-7657.2009.00789.x.
85. Paolucci S. *Epidemiology and treatment of post-stroke depression*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4:145–54.
86. Vickery CD, Evans CC, Sepehri A, Jabeen LN, Gayden M. *Self-esteem stability and depressive symptoms in acute stroke rehabilitation: methodological and conceptual expansion*. Rehabil Psychol. 2009;54:332–42. DOI:10.1037/a0016434.
87. Hackett ML, Pickles L. *Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies*. Int J Stroke. 2014;9:1017–25. DOI:10.1111/ij.s.12357.
88. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V; DESTRO Study Group. *The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO)*. J Neurol. 2006;253:556–62. DOI:10.1007/s00415-006-0058-6.
89. Hackett ML, Anderson CS, House AO. *Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies*. Stroke. 2005;36:1098–103. DOI:10.1161/01.STR.0000162391.27991.9d.
90. Ried LD, Jia H, Cameon R, Feng H, Wang X, Tueth M. *Does prestroke depression impact poststroke depression and treatment?* Am J Geriatr Psychiatry. 2010;18:624–33. DOI:10.1097/JGP.0b013e3181ca822b.
91. Tenev VT, Robinson RG, Jorge RE. *Is family history of depression a risk factor for poststroke depression? Meta-analysis*. Am J Geriatr Psychiatry. 2009;17:276–80. DOI:10.1097/JGP.0b013e3181953b6e.
92. Snaphaan L, van der Werf S, Kanselaar L, de Leeuw FE. *Post-stroke depressive symptoms are associated with post-stroke characteristics*. Cerebrovasc Dis. 2009;28:551–7. DOI:10.1159/000247598.

93. Marzolini S, McIlroy W, Tang A i sur. *Predictors of low bone mineral density of the stroke-affected hip among ambulatory individuals with chronic stroke*. Osteoporos Int. 2014;25:2631–8. DOI:10.1007/s00198-014-2793-3.
94. Lin HL, Lin HC, Tseng YF i sur. *Hip fracture after first-ever stroke: a population-based study*. Acta Neurol Scand. 2015;131:158–63. DOI:10.1111/ane.12301.
95. Grensham G, Duncan P, Stason W i sur. *Post-Stroke Rehabilitation*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research; 1995.
96. Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, Tyroler HA, Rosamond WD. *Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study*. Stroke. 2002;3:2718–21.
97. Hinchey JA, Shepard T, Furie K, Smith D, Wang D, Tonn S; Stroke Practice Improvement Network Investigators. *Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia*. Stroke. 2005;36:1972–6. DOI:10.1161/01.STR.0000177529.86868.8d.
98. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. *Poststroke dementia*. Lancet Neurol. 2005;4:752–759. DOI:10.1016/S1474-4422(05)70221-0.
99. Chang WH, Park YH, Ohn SH, Park CH, Lee PK, Kim YH. *Neural correlates of donepezil-induced cognitive improvement in patients with right hemisphere stroke: a pilot study*. Neuropsychol Rehabil. 2011;21:502–514. DOI:10.1080/09602011.2011.582708.
100. Narasimhalu K, Effendy S, Sim CH i sur. *A randomized controlled trial of rivastigmine in patients with cognitive impairment no dementia because of cerebrovascular disease*. Acta Neurol Scand. 2010;121:217–24. DOI:10.1111/j.1600-0404.2009.01263.x.
101. Berkowitz HL. *Modafinil in poststroke depression*. Psychosomatics. 2005;46:93–94. DOI:10.1176/appi.psy.46.1.93.

102. Gladstone DJ, Danells CJ, Armesto A i sur.; Subacute Therapy With Amphetamine and Rehabilitation for Stroke Study Investigators. *Physiotherapy coupled with dextroamphetamine for rehabilitation after hemiparetic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Stroke. 2006;37:179–185. DOI:10.1161/01.STR.0000195169.42447.78.
103. Tardy J, Pariente J, Leger A i sur. *Methylphenidate modulates cerebral poststroke reorganization*. Neuroimage. 2006;33:913–922. DOI:10.1016/j.neuroimage.2006.07.014.
104. Bauxbaum LJ, Haaland KY, Hallett M i sur. *Treatment of limb apraxia: moving forward to improved action*. Am J Phys Med Rehabil. 2008;87:149–161. DOI:10.1097/PHM.0b013e31815e6727.
105. Zwinkels A, Geusgens C, van de Sande P, Van Heugten C. *Assessment of apraxia: inter-rater reliability of a new apraxia test, association between apraxia and other cognitive deficits and prevalence of apraxia in a rehabilitation setting*. Clin Rehabil. 2004;18:819–827.
106. Feyereisen P, Barter D, Goossens M, Clerebaut N. *Gestures and speech in referential communication by aphasic subjects: channel use and efficiency*. Aphasiology. 1988;2:21–32.
107. McDonald S, Tate RL, Rigby J. *Error types in ideomotor apraxia: a qualitative analysis*. Brain Cogn. 1994;25:250–270. DOI:10.1006/brcg.1994.1035.
108. Blijlevens H, Hocking C, Paddy A. *Rehabilitation of adults with dyspraxia: health professionals learning from patients*. Disabil Rehabil. 2009;31:466–475. DOI:10.1080/09638280802131093.
109. Corbetta M, Kincade MJ, Lewis C, Snyder AZ, Sapir A. *Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect*. Nat Neurosci. 2005;8:1603–1610. DOI:10.1038/nn1574.
110. Kerkhoff G, Schenk T. *Rehabilitation of neglect: an update*. Neuropsychologia. 2012;50:1072–1079. DOI:10.1016/j.neuropsychologia.2012.01.024.

111. Barrett AM, Buxbaum LJ, Coslett HB i sur. *Cognitive rehabilitation interventions for neglect and related disorders: moving from bench to bedside in stroke patients*. J Cogn Neurosci. 2006;18:1223–1236. DOI:10.1162/jocn.2006.18.7.1223.
112. Karnath HO, Rennig J, Johannsen L, Rorden C. *The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: a longitudinal study*. Brain. 2011;134(pt 3):903–912. DOI:10.1093/brain/awq355.
113. Rengachary J, He BJ, Shulman GL, Corbetta M. *A behavioral analysis of spatial neglect and its recovery after stroke*. Front Hum Neurosci. 2011;5:29. DOI:10.3389/fnhum.2011.00029.
114. Bowen A, Lincoln N. *Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke (review)*. In: The Cochrane Collaboration. Vol 4. New York, NY: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
115. Doan QV, Brashear A, Gillard PJ i sur. *Relationship between disability and health-related quality of life and caregiver burden in patients with upper limb poststroke spasticity*. PM R. 2012;4:4–10. DOI:10.1016/j.pmrj.2011.10.001.
116. Urban PP, Wolf T, Uebele M i sur. *Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke*. Stroke. 2010;41:2016–2020. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.581991.
117. Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christe W, Faiss JH, Mueller J. *Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial*. J Neurol. 2010;257:1067–1072. DOI:10.1007/s00415-010-5463–1.
118. Lundström E, Smits A, Terént A, Borg J. *Time-course and determinants of spasticity during the first six months following first-ever stroke*. J Rehabil Med. 2010;42:296–301. DOI:10.2340/16501977-0509.
119. Ryu JS, Lee JW, Lee SI, Chun MH. *Factors predictive of spasticity and their effects on motor recovery and functional outcomes in stroke patients*. Top Stroke Rehabil. 2010;17:380–388. DOI:10.1310/tsr1705-380.
120. Kong KH, Lee J, Chua KS. *Occurrence and temporal evolution of upper limb spasticity in stroke patients admitted to a rehabilitation unit*. Arch Phys Med Rehabil. 2012;93:143–148. DOI:10.1016/j.apmr.2011.06.027.

121. Weerdesteyn V, de Niet M, van Duijnhoven HJ, Geurts AC. *Falls in individuals with stroke*. J Rehabil Res Dev. 2008;45:1195–1213.
122. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. *Complications after acute stroke*. Stroke. 1996;27:415–420.
123. Forster A, Young J. *Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry*. BMJ. 1995;311:83–86.
124. Tilson JK, Wu SS, Cen SY i sur. *Characterizing and identifying risk for falls in the LEAPS study: a randomized clinical trial of interventions to improve walking poststroke*. Stroke. 2012;43:446–452. DOI:10.1161/ STROKEAHA.111.636258.
125. Bronstein AM, Pavlou M. *Balance*. U: Barnes MP, Good DC, eds. Handbook of Clinical Neurology, Neurological Rehabilitation. New York, NY: Elsevier; 2013. Str. 189–208.
126. van de Port IG, Wood-Dauphinee S, Lindeman E, Kwakkel G. *Effects of exercise training programs on walking competency after stroke: a systematic review*. Am J Phys Med Rehabil. 2007;86:935–951.
127. Langhorne P, Coupar F, Pollock A. *Motor recovery after stroke: a systematic review*. Lancet Neurol. 2009;8:741–754. DOI:10.1016/ S1474-4422(09)70150-4.
128. Ada L, Dean CM, Lindley R. *Randomized trial of treadmill training to improve walking in community-dwelling people after stroke: the AMBULATE trial*. Int J Stroke. 2013;8:436–444. DOI:10.1111/j.1747-4949.2012.00934.x.
129. Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. *Compensation in recovery of upper extremity function after stroke: the Copenhagen Stroke Study*. Arch Phys Med Rehabil. 1994;75:852–857.
130. Lang CE, Beebe JA. *Relating movement control at 9 upper extremity segments to loss of hand function in people with chronic hemiparesis*. Neurorehabil Neural Repair. 2007;21:279–291. DOI:10.1177/1545968306296964.
131. Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E. *Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories*. Restor Neurol Neurosci. 2004;22:281–299.

132. Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ. *Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke*. Stroke. 2003;34:2181–2186. DOI:10.1161/01.STR.0000087172.16305.CD.
133. Smith AC, Saunders DH, Mead G. *Cardiorespiratory fitness after stroke: a systematic review*. Int J Stroke. 2012;7:499–510. DOI:10.1111/j.1747-4949.2012.00791.x.
134. Touzé E, Varenne O, Chatellier G, Peyrard S, Rothwell PM, Mas JL. *Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis*. Stroke. 2005;36:2748–2755. DOI:10.1161/01.STR.0000190118.02275.33.
135. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. *Longterm risk of recurrent stroke after a first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project*. Stroke. 1994;25:333–337.
136. Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. *Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study*. Neurology. 2006;66:641–646. DOI:10.1212/01.wnl.0000201253.93811.f6.
137. Pollock A, Hazelton C, Henderson CA i sur. *Interventions for visual field defects in patients with stroke*. Stroke. 2012;43:e37–e38. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.639815.
138. Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C i sur. *Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008*. Arch Phys Med Rehabil. 2011;92:519–530.
139. Bowen A, Knapp P, Gillespie D, Nicolson DJ, Vail A. *Non-pharmacological interventions for perceptual disorders following stroke and other adultacquired, non-progressive brain injury*. Cochrane Database Syst Rev. [Internet]. 2011 [pristupljeno 16.12.2021]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007039.pub2>
140. Barrett BT. *A critical evaluation of the evidence supporting the practice of behavioural vision therapy*. Ophthalmic Physiol Opt. 2009;29:4–25.

141. Keller I, Lefin-Rank G. *Improvement of visual search after audiovisual exploration training in hemianopic patients*. Neurorehabil Neural Repair. 2010;24:666–673. DOI:10.1177/1545968310372774.
142. O'Halloran R, Worrall LE, Hickson L. *The number of patients with communication related impairments in acute hospital stroke units*. Int J Speech Lang Pathol. 2009;11:438–449. DOI:10.3109/17549500902741363.
143. Bergersen H, Frøslie KF, Stibrant Sunnerhagen K, Schanke AK. *Anxiety, depression, and psychological well-being 2 to 5 years poststroke*. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2010;19:364–369. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.06.005.
144. Choi-Kwon S, Mitchell PH, Veith R i sur. *Comparing perceived burden for Korean and American informal caregivers of stroke survivors*. Rehabil Nurs. 2009;34:141–150.
145. White CL, Korner-Bitensky N, Rodrigue N i sur. *Barriers and facilitators to caring for individuals with stroke in the community: the family's experience*. Can J Neurosci Nurs. 2007;29:5–12.
146. Forster A, Brown L, Smith J i sur. *Information provision for stroke patients and their caregivers*. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD001919. DOI:10.1002/14651858.CD001919.pub3.
147. Battersby M, Hoffmann S, Cadilhac D, Osborne R, Lalor E, Lindley R. *“Getting your life back on track after stroke”: a phase II multi-centered, single-blind, randomized, controlled trial of the Stroke Self-Management Program vs. the Stanford Chronic Condition Self-Management Program or standard care in stroke survivors*. Int J Stroke. 2009;4:137–144. DOI:10.1111/j.1747-4949.2009.00261.x.
148. Harrington R, Taylor G, Hollinghurst S, Reed M, Kay H, Wood VA. *A community-based exercise and education scheme for stroke survivors: a randomized controlled trial and economic evaluation*. Clin Rehabil. 2010;24:3–15. DOI:10.1177/0269215509347437.
149. Thorsén AM, Holmqvist LW, de Pedro-Cuesta J, von Koch L. *A randomized controlled trial of early supported discharge and continued rehabilitation at home after stroke: five-year follow-up of patient outcome*. Stroke. 2005;36:297–303. DOI:10.1161/01.STR.0000152288.42701.a6.

150. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee H-S i sur. Metabolic Syndrome and Ischemic Stroke Risk Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2008. 39;1:30-5. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.496588.
151. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T i sur. *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. *Diabetes Care*. 2001;24:683–689.
152. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ i sur. *The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *Diabetes Care*. 2005;28:385–390.
153. Dekker JM, Girman C, Rhodes T i sur. *Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Horn Study*. *Circulation*. 2005;112:666–673.
154. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. *Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease*. *Stroke*. 2005;36:1366–1371.
155. Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Wolf PA. *Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study*. *Arch Intern Med*. 2006;166:106–111.
156. Chen HJ, Bai CH, Yeh WT, Chiu HC, Pan WH. *Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke*. *Stroke*. 2006;37:1060–1064.
157. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyyssonen K, Salonen JT. *Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men*. *Stroke*. 2006;37:806–811.
158. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Di Sciacca R i sur. *Arterial stiffnes and ischemic stroke in subjects with and without metabolic syndrome*. *Atherosclerosis*. 2012;225:216-9. DOI:org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.027.
159. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. *Global burden of stroke*. *Circ Res* 2017;120:439–48. DOI:org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.
160. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L i sur. *Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study*. *Lancet* 2010;376:112–23. DOI:org/10.1016/S01406736(10)60834-3.

161. Khatib R, Arevalo YA, Berendsen MA i sur. *Presentation, evaluation, management, and outcomes of acute stroke in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis*. Neuroepidemiology 2018;51:104–12. DOI:org/10.1159/000491442.
162. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K i sur. *Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults*. Can J Cardiol 2017;33:557–76. DOI:org/10.1016/j.cjca.2017.03.005.
163. Williams B, Mancia G, Spiering W i sur. *2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension*. J Hyperten 2018;36:1953–2041. DOI:org/10.1097/HJH.0000000000001940.
164. Whelton PK, Carey RM, Aronow W i sur. *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary*. Circulation 2018;138:e426–83. DOI:org/10.1161/CIR.0000000000000597.
165. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T i sur. *2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke*. Stroke 2018;49:e46–e110. DOI:org/10.1161/STR.0000000000000158.
166. Fisher M. *Update on the early management of patients with acute ischemic stroke guidelines*. [Internet]. Stroke 2018. [pristupljeno 16.12.2021]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580756/>
167. Dubow J, Fink ME. *Impact of Hypertension on Stroke*. Curr Atheroscler Rep. 2011;13:298–305. DOI:org/10.1007/s11883-011-0187-y.
168. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PMW. *High Blood Pressure in Acute Stroke and Subsequent Outcome A Systematic Review*. Hypertension. 2004;43:18–24. DOI:10.1161/01.HYP.0000105052.65787.35.
169. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. *Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants*. Stroke 2010;41:e418–e426. DOI:org/10.1161/STROKEAHA.109.576967.
170. World health organization. *Obesity*. [pristupljeno 29.11.2021.] Dostupno na: <http://www.who.int/topics/obesity/en>

171. Kurth T, Gaziano JM, Berger K i sur. *Body mass index and the risk of stroke in men.* Arch Intern Med. 2002;162:2557–62.
172. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P. *Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke.* Arch Intern Med. 2007;167:1420–7. DOI:org/10.1001/archinte.167.13.1420
173. Song YM, Sung J, Davey Smith G, Ebrahim S. *Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men.* Stroke. 2004;35:831–6. DOI:org/10.1161/01.STR.0000119386.22691.1C.
174. Bazzano LA, Gu D, Whelton MR i sur. *Body mass index and risk of stroke among Chinese men and women.* Ann Neurol. 2010;67:11–20. DOI:org/10.1002/ana.21950.
175. Yatsuya H, Folsom AR, Yamagishi K i sur. *Race- and sexspecific associations of obesity measures with ischemic stroke incidence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.* Stroke. 2010;41:417–425. DOI:org/10.1161/STROKEAHA.109.566299.
176. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR i sur. *An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry.* Am Heart J. 2007;153:74–81.
177. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK i sur. *Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies.* Lancet. 2006;368:666–678. DOI:org/10.1016/S0140-6736(06)69251-9.
178. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. *Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis.* Am Heart J. 2008;156:13–22. DOI:org/10.1016/j.ahj.2008.02.014.
179. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R i sur. *Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention.* Eur Heart J. 2010;31:222–226. DOI:org/10.1093/eurheartj/ehp317.

180. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. *Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients*. *Kidney Int* 2003;63:793–808. DOI:org/10.1046/j.15231755.2003.00803.x.
181. Escalante A, Haas RW, del Rinco 'n I. *Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: Role of comorbidity and systemic inflammation*. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165:1624–1629. DOI:org/10.1001/archinte.165.14.1624.
182. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. *Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1856–1861. DOI:org/10.1164/ajrccm.160.6.9902115.
183. Kalantar-Zadeh K, Horwich TB, Oreopoulos A i sur. *Risk factor paradox in wasting diseases*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10:433–442. DOI:org/10.1097/MCO.0b013e3281a30594.
184. Doehner W, Clark A, Anker SD. *The obesity paradox: weighing the benefit*. *Eur Heart J* 2010;31:146–148. DOI:org/10.1093/eurheartj/ehp339.
185. Amundson DE, Djurkovic S, Matwiyoff GN. *The Obesity Paradox*. *Critical Care Clinics*. 2010;26:583–596. DOI:org/10.1016/j.ccc.2010.06.004.
186. Lewis CE, McTigue KM, Burke LE i sur. *Mortality, Health Outcomes, and Body Mass Index in the Overweight Range: A Science Advisory From the American Heart Association*. *Circulation* 2009;119:3263–3271. DOI:org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192574.
187. Lindsberg PJ, Roine RO. *Hyperglycemia in Acute Stroke*. *Stroke*. 2004;35:363–4. DOI:10.1161/01.STR.0000115297.92132.84.
188. 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.
189. Xu T, Zhang JT, Yang M i sur. *Dyslipidemia and Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke*. *Biomed Environ Sci*. 2014;27(2):106–10. DOI:10.3967/bes2014.023.

190. Sirimarco G, Labreuche J, Bruckert E i sur; PERFORM and SPARCLE Investigators and Committees Collaborators. *Atherogenic dyslipidemia and residual cardiovascular risk in statin-treated patients.* Stroke. 2014;45(5):1429–36. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.004229.
191. Kumral E, Evyapan D, Gökçay, Karaman B, Orman M. *Association of baseline dyslipidemia with stroke recurrence within five-years after ischemic stroke.* Int J Stroke. 2014;9:119–26. DOI:org/10.1111/ij.s.12341.
192. Josephson SA, Hills NK, Johnston SC. *NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians.* Cerebrovas Dis. 2006;22:389–95. DOI:10.1159/000094857.
193. Lyden P, Raman R, Liu L, Emr M, Warren M, Marler J. *National Institutes of Health Stroke Scale certification is reliable across multiple venues.* Stroke. 2009;40:2507–2511. DOI:10.1161/STROKEAHA.108.532069.
194. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC i sur. *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;53:126–31. DOI:10.1212/wnl.53.1.126.
195. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T i sur. *Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial.* Neurology. 2000;55:952–59. DOI:10.1212/wnl55.7.952.
196. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N i sur. *For the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST).* Stroke. 2008;39:3316–22. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.510768.
197. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE i sur. *Relationship of National Institutes of Health Stroke Scales to 30-day mortality in Medicare beneficiaries with acute ischemic stroke.* J Am Heart Assoc. 2021;1:42–50.
198. *Specifications Manual for Joint Commission National Quality Measures. Proximal or Distal Occlusion.* [Internet] 2018. [pristupljeno 15. studenog 2020]. Dostupno na: <https://manual.jointcommission.org/releases/TJC2018A/DataElem0593.html>

199. Lanzino G, Rabinstein AA, Brown RD, Jr. *Treatment of carotid artery stenosis: Medical therapy, surgery, or stenting?* Mayo Clin Proc. 2009;84:362–87. DOI:10.1016/S0025-6196(11)60546-6.
200. Hirai T, Korogi Y, Ono K i sur. *Prospective evaluation of suspected stenoocclusive disease of the intracranial artery: combined MR angiography and CT angiography compared with digital subtraction angiography.* AJNR Am J Neuroradiol. 2002;23:93–101.
201. Bash S, Villablanca JP, Jahan R i sur. *Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation wit CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography.* AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26:1012–1021.
22. Muchada M, Rubiera M, Rodriguez-Luna D i sur. *Baseline National Institutes of Health stroke scale-adjusted time window for intravenous tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke.* Stroke. 2014;45:1059–63. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.004307.
203. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R i sur. *Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials.* Lancet. 2010;375:1695–1703. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60491-6.
204. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group.* N Eng J Med. 1995;333:1581–87.
205. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E i sur. ECASS Investigators. *Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke.* N Engl J Med. 2008;359:1317–29. DOI:10.1056/NEJMoa0804656.
206. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R i sur. ECASS ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group. *Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials.* Lancet. 2010;375:1695–703. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60491-6.

207. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A i sur. HERMES Collaborators. *Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis*. JAMA. 2016;316:1279–88. DOI:10.1001/jama.2016.13647.
208. Day AL, Siddiqui AH, Meyers PM i sur. *Training standards in neuroendovascular surgery: program accreditation and practitioner certification*. Stroke. 2017;48:2318–25.
209. Schmülling S, Grond M, Rudolf J, Kiencke P. *Training as a prerequisite for reliable use of NIH Stroke Scale*. Stroke. 1998;29:1258–1259.
210. Goldstein LB, Samsa GP. *Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial*. Stroke. 1997;28:307–310.
211. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H i sur; *Technology Assessment Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology*. *Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke*. Stroke. 2003;34:e109–e137. DOI:10.1161/01.STR.0000082721.62796.09.
212. Wilson JT, Hareendran A, Grant M i sur. *Improving the assessment of outcomes in stroke: Use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin scale*. Stroke. 2002;33(9):2243–6. DOI:10.1161/01.STR.0000027437.22450.BD.
213. Rankin J. *Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis*. Scott Med J. 1957;2(5):200–15. DOI:10.1177/003693305700200504.
214. Wilson JT, Hareendran A, Hendry A, Potter J, Bone I, Muir KW. *Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview*. Stroke. 2005;36(4):777–81. DOI:10.1161/01.STR.0000157596.13234.95.
215. *Hrvatska zdravstvena anketa 2003*. Medicinski fakultet u Zagrebu, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar”.
216. Rodríguez-Campello A, Jiménez-Conde J, Ois Á i sur. *Sex-related differences in abdominal obesity impact on ischemic stroke risk*. Eur J Neurol. 2017;24(2):397–403. DOI:10.1111/ene.13216.

217. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S i sur. *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study*. Lancet. 2004;364(9438):937–52.
218. Wells JC, Marphatia AA, Cole TJ, McCoy D. *Associations of economic and gender inequality with global obesity prevalence: Understanding the female excess*. Soc Sci Med. 2012;75(3):482–90. DOI:org/10.1016/j.socscimed.2012.03.029.
219. Wilkins K, Campbell NR, Joffres MR i sur. *Blood pressure in Canadian adults*. Health Rep. 2010;21:37–46.
220. Poirier P, Giles TD, Bray GA i sur. *Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism*. Circulation. 2006;113:898–918. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016.
221. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E i sur.; *Emerging Risk Factors Collaboration*. *Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies*. Lancet. 2011;377:1085–95. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60105-0.
222. Poirier P, Giles TD, Bray GA i sur. *Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:968–76. DOI:10.1161/01.ATV.0000216787.85457.f3.
223. Poirier P, Eckel RH. *Obesity and cardiovascular disease*. Curr Atheroscler Rep. 2002;4:448–53.
224. Antoljak N, Benjak T, Brkić Biloš I i sur. *Europska zdravstvena anketa u Hrvatskoj 2014. – 2015*. [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [pristupljeno 1.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/?s=Europska+zdravstvena+anketa>
225. Musić Milanović S, Lang Morović M, Markelić M. *Europska inicijativa praćenja debljine u djece 2015/2016 (CroCOSI)*, Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018: 12–17.

226. Drake AJ, Reynolds RM. *Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk*. *Reproduction*. 2010;140:387–98. DOI:10.1530/REP-10-0077.
227. Bammann K, Peplies J, De Henauw S i sur. *Early Life Course Risk Factors for Childhood Obesity: The IDEFICS Case-Control Study*. *PLoS ONE*. 2014;9:e86914. DOI:10.1371/journal.pone.0086914.
228. Northstone K, Golding J, Davey Smith G, Miller LL, Pembrey M. *Prepubertal start of father's smoking and increased body fat in his sons: further characterisation of paternal transgenerational responses*. *Eur J Hum Genet*. 2014;22:1382–6. DOI:10.1038/ejhg.2014.31.
229. Janesick AS, Shioda T, Blumberg B. *Transgenerational inheritance of prenatal obesogen exposure*. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;398:31–5. DOI:10.1016/j.mce.2014.09.002.
230. Dabelea D, Harrod CS. *Role of developmental overnutrition in pediatric obesity and type 2 diabetes*. *Nutr Rev*. 2013;71Suppl1:S62–7. DOI:10.1111/nure.12061.
231. Chen SH, McCarthy D, Vasu Saini M i sur. *Effect of Body Mass Index on Outcomes of Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke*. *World Neurosurg*. 2020;143:e503–e515. DOI:org/10.1016/j.wneu.2020.07.220.
232. Hallan DR. *Obesity and Mechanical Thrombectomy*. *Cureus*. 2021;13(1):e12671. DOI:10.7759/cureus.12671.
233. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. *Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants*. *Stroke*. 2010;41:26. DOI:10.1161/STROKEAHA.109.576967.
234. Kurth T, Gaziano JM, Berger K. *Body mass index and the risk of stroke in men*. *Arch Intern Med*. 2002;162:2557–62. DOI:10.1001/archinte.162.22.2557.
235. Olsen TS, Dehlendorff C, Petersen HG, Andersen KK. *Body mass index and poststroke mortality*. *Neuroepidemiology*. 2008;30:93–100. DOI:10.1159/000118945.

236. Andersen KK, Olsen TS: *The obesity paradox in stroke: lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients*. Int J Stroke. 2015;10:99–104. DOI:10.1111/ijis.12016.
237. Towfighi A, Ovbiagele B. *The impact of body mass index on mortality after stroke*. Stroke. 2009;40:2704–8. DOI:10.1161/STROKEAHA.109.550228.
238. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K. *Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox*. Stroke. 2011;42:30–6. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.593434.
239. Kim BJ, Lee SH, Ryu WS, Kim CK, Lee J, Yoon BW. *Paradoxical longevity in obese patients with intracerebral hemorrhage*. Neurology. 2011;76:567–73. DOI:10.1212/WNL.0b013e31820b7667.
240. Kim BJ, Lee SH, Jung KH, Yu KH, Lee BC, Roh JK. *For Korean Stroke Registry investigators: Dynamics of obesity paradox after stroke, related to time from onset, age, and causes of death*. Neurology. 2012;79:856–63. DOI:10.1212/WNL.0b013e318266fad1.
241. Bell CL, Lacroix A, Masaki K. *Prestroke factors associated with poststroke mortality and recovery in older women in the women's health initiative*. J Am Geriatr Soc. 2013;61:1324–30. DOI:10.1111/jgs.12361.
242. Skolarus LE, Sanchez BN, Levine DA. *Association of body mass index and mortality after acute ischemic stroke*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2014;7:64–9. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000129.
243. Zhao L, Du W, Zhao X. *Favorable functional recovery in overweight ischemic stroke survivors: findings from the China National Stroke Registry*. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23:201–6. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.002.
244. Doehner W, Schenkel J, Anker SD, Springer J, Audebert H. *Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial*. Eur Heart J. 2013;34:268–77. DOI:10.1093/eurheartj/ehs340.

245. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. *Body mass index and death by stroke no obesity paradox*. JAMA Neurol. 2014;71:978–84. DOI:10.1001/jamaneurol.2014.1017.
246. Ryu WS, Lee SH, Kim CK, Kim BJ, Yoon BW. *Body mass index, initial neurological severity and long-term mortality in ischemic stroke*. Cerebrovasc Dis. 2011;32:170–6. DOI:10.1159/000328250.
247. Maïer B, Fahed R, Khoury N i sur. *Association of Blood Pressure During Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke With Functional Outcome. A Systematic Review*. Stroke. 2019;50:2805–2812. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.024915.
248. Yuan Z, Chen N, Zhou M i sur. *Effects of hypertension in patients receiving mechanical thrombectomy. A meta-analysis*. Medicine. 2020;99(16):e19803. DOI: 10.1097/MD.00000000000019803.
249. Oesch L, Tatlisumak T, Arnold M, Sarikaya H. *Obesity paradox in stroke – Myth or reality? A systematic review*. PLoS ONE. 2017;12(3):e0171334. DOI:org/10.1371/journal.pone.0171334.
250. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM i sur. *Acute Hyperglycemia Adversely Affects Stroke Outcome: A Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy Study*. Ann Neurol. 2002;52:20–8. DOI:10.1002/ana.10241.
251. Alvarez-Sabin J, Molina C, Montaner J i sur. *Effects of Admission Hyperglycemia on Stroke Outcome in Reperfused Tissue Plasminogen Activator-Treated Patients*. Stroke. 2003;34:1235–1240. DOI:org/10.1161/01.STR.0000068406.30514.31.
252. Mi D, Wang P, Yang B, Pu Y, Yang Z, Liu L. *Correlation of hyperglycemia with mortality after acute ischemic stroke*. Ther Adv Neurol Disord. 2018;11. DOI:org/10.1177/1756285617731686.
253. Wang X, Du Y, Fan L i sur. *Relationships between HDL-C, hs-CRP, with central arterial stiffness in apparently healthy people undergoing a general health examination*. PLoS One. 2013;3;8(12):e81778. DOI:10.1371/journal.pone.0081778.

254. Zhang X, Sun Z, Ding C i sur. *Metabolic Syndrome Augments the Risk of Early Neurological Deterioration in Acute Ischemic Stroke Patients Independent of Inflammatory Mediators: A Hospital-Based Prospective Study*. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:8346301. DOI:10.1155/2016/8346301.
255. Stofkova A. *Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity*. *Endocrin Regul*. 2010;44:25–36. DOI:10.4149/endo_2010_01_25.
256. Stefan N, Kantartzis K, Machann J i sur. *Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans*. *Arch Intern Med*. 2008;168:1609–16. DOI:10.1001/archinte.168.15.1609.
257. Matsuzawa Y. *The role of fat topology in the risk of disease*. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(7):S83–S92. DOI:10.1038/ijo.2008.243.
258. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. *Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance*. *Science*. 1993;259:87–91.
259. Berg AH, Scherer PE. *Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease*. *Circ Res*. 2005;96:939–949.
260. Stout MB, Justice JN, Nicklas BJ, Kirkland JL. *Physiological aging: links among adipose tissue dysfunction, diabetes and frailty*. *Physiology*. 2017;32(1):9–19. DOI:org/10.1152/physiol.00012.2016.
261. Batsis JA, Nieto-Martinez RE, Lopez-Jimenez F. *Metabolic syndrome: from global epidemiology to individualized medicine*. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82:509–24. DOI:10.1038/sj.clpt.6100355.
262. Mornar Jelavić M, Babić Z, Pintarić H. *Metabolic syndrome: influence on clinical severity and prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention*. *Acta Cardiol*. 2015;70(2):149–156.
263. Lee MG, Jeong MH, Ahn Y. *Impact of the metabolic syndrome on the clinical outcome of patients with acute ST-elevation myocardial infarction*. *J Korean Med Sci*. 2010;25:145661.

264. Bohannon RW, Horton MG, Wikholm JB. *Importance of four variables of walking to patients with stroke*. Int J Rehabil Res. 1991;14;3:246–50. DOI:10.1097/00004356-199109000-00010.
265. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. *Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study*. Arch Phys Med Rehabil. 1995;76(1):27–32. DOI:10.1016/s0003-9993(95)80038-7.
266. Hendricks HT, van Limbeek J, Geurts, Zwarts MJ. *Motor recovery after stroke: A systematic review of the literature*. Arch Phys Med Rehabil. 2002;83:11:1629–37. DOI:org/10.1053/apmr.2002.35473.
267. Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, Arbin MH. *Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations*. Stroke. 2004;35:134–9. DOI:org/10.1161/01.
268. Malhotra S, Pandyan AD, Rosewilliam S, Roffe C, Hermens H. *Spasticity and contractures at the wrist after stroke: time course of development and their association with functional recovery of the upper limb*. Clin Rehabil. 2011;25:184–191. DOI:10.1177/0269215510381620.
269. Sackley C, Brittle N, Patel S i sur. *The prevalence of joint contractures, pressure sores, painful shoulder, other pain, falls, and depression in the year after a severely disabling stroke*. Stroke. 2008;39:3329–3334. DOI:10.1161/STROKEAHA.108.518563.
270. Lai SM, Studenski S, Duncan PW, Perera S. *Persisting consequences of stroke measured by Stroke Impact Scale*. Stroke. 2002;33:1840–44. DOI:org/10.1161/01.STR.0000019289.15440.F2.
271. Graven C, Brock K, Hill K, Joubert L. *Are rehabilitation and/or care co-ordination interventions delivered in the community effective in reducing depression, facilitating participation and improving quality of life after stroke?* Disabil Rehabil. 2011;33:1501–1520. DOI:10.3109/09638288.2010.542874.
272. Ryan T, Enderby P, Rigby AS. *A randomized controlled trial to evaluate intensity of community-based rehabilitation provision following stroke or hip fracture in old age*. Clin Rehabil. 2006;20:123–131.

273. Dobkin BH. *Rehabilitation after stroke*. N Engl J Med. 2005;352(16):1677–84. DOI:10.1056/NEJMc043511.
274. Hartman-Maeir A, Soroker N, Ring H, Avni N, Katz N. *Activities, participation and satisfaction one-year post stroke*. Disabil Rehabil. 2007;29:559–566. DOI:10.1080/09638280600924996.
275. Hildebrand M, Brewer M, Wolf T. *The impact of mild stroke on participation in physical fitness activities*. Stroke Res Treat. 2012;2012:548682. DOI:10.1155/2012/548682.
276. MacKay-Lyons MJ, Makrides L. *Cardiovascular stress during a contemporary stroke rehabilitation program: is the intensity adequate to induce a training effect?* Arch Phys Med Rehabil. 2002;83:1378–1383.
277. Kuys S, Brauer S, Ada L. *Routine physiotherapy does not induce a cardiorespiratory training effect post-stroke, regardless of walking ability*. Physiother Res Int. 2006;11:219–227.
278. Kaur G, English C, Hillier S. *How physically active are people with stroke in physiotherapy sessions aimed at improving motor function? A systematic review*. Stroke Res Treat. 2012;2012:820673. DOI:10.1155/2012/820673.
279. Manns PJ, Tomczak CR, Jelani A, Cress ME, Haennel R. *Use of the Continuous Scale Physical Functional Performance Test in stroke survivors*. Arch Phys Med Rehabil. 2009;90:488–493. DOI:10.1016/j.apmr.2008.08.219.
280. Alzahrani MA, Ada L, Dean CM. *Duration of physical activity is normal but frequency is reduced after stroke: an observational study*. J Physiother. 2011;57:47–51. DOI:10.1016/S1836-9553(11)70007-8.
281. Ashe MC, Miller WC, Eng JJ, Noreau L; Physical Activity and Chronic Conditions Research Team. *Older adults, chronic disease and leisure-time physical activity*. Gerontology. 2009;55:64–72. DOI:10.1159/000141518.
282. Balti EV, Kengne AP, Fokouo JVF, Nouthé BE, Sobngwi E. *Metabolic Syndrome and Fatal Outcomes in the Post-Stroke Event: A 5-Year Cohort Study in Cameroon*. PLoS ONE. 2013;8(4): e60117. DOI:10.1371/journal.pone.0060117.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1980. godine u Zagrebu. Nakon završene V. gimnazije upisala sam 1998. godine Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu gdje sam diplomirala 2004. godine. Te iste godine osvajam nagradu za najbolju poster prezentaciju na Zagreb International Medical Summit (2nd ZIMS) pod naslovom “Could nitric oxide mediate haemodynamic response to fetal hypoxia in placenta?” Nakon završenog pripravničkog staža u Kliničkoj bolnici Sestre milosrdnice, 2006. godine započinjem sa specijalizacijom iz fizikalne medicine i rehabilitacije koju završavam 2010. godine. Dvaput sam sudjelovala u jednotjednom ciklusu seminara Rehabilitative medicine u Salzburgu, Austriji u organizaciji Weill Cornell Medicinske škole iz New Yorka gdje sam 2014. godine dobila nagradu za najbolju prezentaciju kliničkog slučaja. Od 2009. do 2017. godine bila sam zaposlena u Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice gdje sam radila na neurološkoj rehabilitaciji bolesnika nakon preboljenog moždanog udara. Godine 2016. završavam edukaciju iz elektromioneurografije koju sam samostalno radila od 2013. godine. Od 2017. godine zaposlena sam u Specijalnoj bolnici za zaštitu djece s neurorazvojnim i motoričkim smetnjama u Zagrebu gdje svakodnevno nastojimo unaprijediti habilitaciju djece u Hrvatskoj. Od 2018. godine sudjelujem u sponzoriranoj kliničkoj studiji iz područja neuromišićnih bolesti u djece. Prva sam autorica te suautorica dvaju radova objavljenih u znanstvenoj bazi Current Contest. Sudjelovala sam na nekoliko međunarodnih fizijatrijskih i neuropedijatrijskih kongresa tijekom kojih sam održala više usmenih izlaganja.