

7. Streszczenie

Wstęp: Otyłość, odznaczająca się zwiększeniem masy ciała przez wzrost ilości tkanki tłuszczowej w wyniku hiperplazji i hipertrofii komórek tłuszczowych, jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych schorzeń cywilizacyjnych, którego częstość gwałtownie wzrasta. Nadmierna waga należy do niezależnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W ostatnich latach opublikowano jednak wyniki obserwacji wskazujące na dłuższe przeżycie i lepsze rokowanie w niektórych schorzeniach u osób z otyłością lub nadwagą w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. Ta nieoczekiwana korelacja została nazwana paradoksem otyłości. Dotychczasowe doniesienia dotyczące zależności pomiędzy masą ciała chorego a przebiegiem udaru mózgu nie są jednoznaczne. Wobec istniejących kontrowersji oraz możliwości praktycznego znaczenia paradoksu otyłości, uzasadnione było podjęcie badań dotyczących tego tematu.

Założenia i cel pracy: Celem pracy jest analiza klinicznych konsekwencji udaru niedokrwiennego mózgu w zależności od występowania i nasilenia otyłości chorych. Szczegółowe cele pracy obejmują następujące zagadnienia: czy **nadwaga i otyłość** wpływają na zmianę sprawności funkcjonalnej w okresie hospitalizacji chorych na udar niedokrwienny mózgu, na ryzyko zgonu chorych, na zależność przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu od innych czynników ryzyka mózgowych incydentów naczyniowych oraz na efekty leczenia trombolitycznego. Dodatkowe pytania dotyczą ewentualnych zależności między nadwagą lub otyłością a lokalizacją i rozmiarem ogniska niedokrwiennego w mózgu oraz w jakim stopniu **nadwaga lub otyłość** wpływają na czas hospitalizacji lub na wystąpienie krwotocznej transformacji udaru niedokrwiennego mózgu.

Material i metoda: Zbadano 141 chorych (70 kobiet, 71 mężczyzn) w wieku 27 - 86 lat (średnio 70 lat), leczonych w Katedrze i Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z rozpoznaniem udaru niedokrwiennego mózgu. U 36 chorych zastosowano dożylnie leczenie trombolityczne. W dniu przyjęcia i dniu wypisu ze szpitala u chorych oceniono stan funkcjonalny, wykorzystując skalę NIHSS, Rankina, Barthel oraz Mathew. Wykonano pomiary wagi, wzrostu, obwodu pasa i bioder oraz wyliczono antropometryczne wskaźniki otyłości (BMI, BAI, WHR i WHtR). Wartości tych wskaźników analizowano w zależności od obrazu klinicznego udaru z uwzględnieniem stanu funkcjonalnego chorych,

typu udaru, wielkości ogniska niedokrwienia mózgu, efektów leczenia trombolitycznego, czasu trwania hospitalizacji, krwotocznej transformacji udaru niedokrwiennego, zejścia śmiertelnego. Oceniono wpływ wybranych czynników ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu (płeć, wiek, nikotynizm, zaburzenia lipidowe, utrwalone migotanie przedsionków, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych wewnętrznych) na stan funkcjonalny chorych.

Analizę statystyczną sporządzono przy użyciu pakietu IBM SPSS Statistics 23. Za jego pomocą wykonano analizę podstawowych statystyk opisowych wraz z testem Kołmogorowa-Smirnowa badającym normalność rozkładu mierzonych zmiennych, analizy korelacji ze współczynnikiem r Pearsona oraz ρ Spearmana, testy t Studenta dla prób niezależnych wraz z ich nieparametrycznymi odpowiednikami w postaci testów Manna-Whitney'a, estymację krzywych, a także szereg wielokrotnych analiz regresji z krokową metodą wprowadzania predyktorów do modelu. Za poziom istotności uznano $p < 0,05$. Wyniki p w zakresie od 0,05 do 0,1 uznawane były za wyniki bliskie istotności statystycznej (poziom tendencji statystycznej).

Wyniki: Przeprowadzone badania, oceniające zależność między czterema antropometrycznymi wskaźnikami otyłości a przebiegiem udaru niedokrwiennego mózgu w okresie hospitalizacji, pozwoliły na ujawnienie wpływu zwiększonej masy ciała i zwiększonego otłuszczenia ciała na większą poprawę stanu funkcjonalnego chorych. Wyższe wartości WHR były związane z lepszym stanem chorych w dniu zachorowania na udar mózgu, ocenionym w skali Barthel ($p=0,022$) i w skali Mathew ($p=0,005$), a także nieco lepszym stanem w skali NIHSS ($p=0,096$). W dniu wypisu ze szpitala korelacje ze stanem chorych wykazały wskaźniki WHtR, WHR i BMI. WHtR korelował z punktacją w skali Mathew ($p=0,028$) i w skali Barthel ($p=0,046$). WHR korelował z punktacją w skali NIHSS ($p=0,024$), w skali Rankina ($p=0,024$), w skali Barthel ($p=0,004$) i w skali Mathew ($p=0,004$). BMI korelował z punktacją w skali Mathew ($p=0,039$), natomiast zależności w skali Barthel ($p=0,068$) i w skali Rankina ($p=0,098$) wskazywały głównie na statystyczną tendencję do korzystnego wpływu zwiększonego BMI na stan funkcjonalny chorych po zakończeniu hospitalizacji.

W ocenie dynamiki zmian stanu funkcjonalnego chorych stwierdzono, że im wyższy był BMI, tym większą uzyskano poprawę w skali NIHSS ($p=0,038$), skali Rankina ($p=0,001$), skali Barthel ($p=0,008$) i skali Mathew ($p=0,063$); im wyższy był BAI, tym większa była poprawa w skali NIHSS ($p=0,021$), skali Rankina ($p=0,002$), skali Barthel ($p=0,003$)

i skali Mathew ($p=0,007$); im wyższy był WHtR, tym większa była poprawa w skali NIHSS ($p=0,009$), skali Rankina ($p<0,001$), skali Barthel ($p=0,004$) i skali Mathew ($p=0,022$); im wyższy był WHR, tym większą stwierdzono poprawę w skali Rankina ($p=0,012$). Pomijając skrajne wartości BMI, im większa była masa ciała i otluszczenie ciała, tym lepsze było rokowanie chorych po udarze niedokrwiennym mózgu co do poprawy sprawności funkcjonalnej.

Płeć, wiek, palenie papierosów, zaburzenia gospodarki lipidowej, utrwalone migotanie przedsionków, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, istotne hemodynamiczne zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych nie miały wpływu na dynamikę zmian stanu funkcjonalnego chorych w okresie hospitalizacji po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu. Wyższe wartości antropometrycznych wskaźników otyłości (BMI, WHtR, BAI) były związane z większą poprawą niezależnie od płci i wieku.

Osoby z nadciśnieniem tętniczym miały w dniu zachorowania istotnie wyższą punktację w skali NIHSS ($p<0,001$) i Rankina ($p=0,004$) oraz niższą punktację w skali Barthel ($p=0,009$) i Mathew ($p<0,001$) w porównaniu do chorych bez nadciśnienia tętniczego, co wskazuje na występujący u nich większy deficyt neurologiczny. W grupie chorych ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym im wyższe były wartości antropometrycznych wskaźników otyłości tym większa była poprawa w skali Rankina (korelacja z BMI $p=0,001$, z WHtR $p<0,001$, z WHR $p=0,022$) i w skali Barthel (korelacja z BMI $p=0,013$ i z WHtR $p=0,011$). Korelacje skali Barthel ze wskaźnikiem BAI wskazywała na tendencję do większej poprawy po zakończeniu hospitalizacji ($p=0,084$).

Nie znaleziono zależności między wskaźnikami otyłości a poprawą w skalach opisujących funkcjonowanie w grupie chorych z hiperlipidemią, migotaniem przedsionków, cukrzycą i nikotynizmem.

Wtórne ukrwotoczenie udaru występowało nieco częściej u chorych z wyższym BMI ($p=0,47$).

W grupie chorych leczonych trombolitycznie wykazano, że w dniu wypisu ze szpitala wyższe antropometryczne wskaźniki otyłości wiązały się z większą poprawą stanu funkcjonalnego. Wskaźnik BMI korelował z punktacją w skali Barthel ($p=0,016$) i NIHSS ($p=0,49$), natomiast wykazywał tendencję do korelacji w skalach Rankina ($p=0,64$) i Mathew ($p=0,060$). Wskaźnik WHtR korelował z punktacją w skalach Barthel ($p=0,046$) i Mathew ($p=0,028$) oraz wykazywał tendencję do korelacji z punktacją w skalach NIHSS ($p=0,057$) i Rankina ($p=0,060$). Wskaźnik WHR korelował z punktacją w skalach NIHSS ($p=0,024$), Rankina ($p=0,024$), Barthel ($p=0,013$) i Mathew ($p=0,027$). W ocenie dynamiki zmian stanu

funkcjonalnego u chorych leczonych trombolitycznie stwierdzono, że im większe był BMI ($p=0,035$), WHtR ($p=0,007$) i WHR ($0,015$), tym większą uzyskano poprawę w skali Rankina, natomiast im większy był WHR, tym większą tendencję do poprawy stwierdzono w skali Barthel ($p=0,73$).

Nie znaleziono zależności między wartościami wskaźników otyłości a lokalizacją i wielkością ogniska niedokrwiennego oraz czasem trwania hospitalizacji po udarze mózgu.

Grupa chorych na udar niedokrwienny mózgu, którzy przeżyli, charakteryzowała się wyższymi wartościami BMI ($p=0,040$), niż chorzy którzy zmarli w przebiegu udaru.

Wnioski

Na podstawie otrzymanych wyników badań zdefiniowano następujące wnioski:

1. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na istnienie paradoksu otyłości u chorych na udar niedokrwienny mózgu, tj. większą poprawę sprawności funkcjonalnej po zakończeniu hospitalizacji i mniejsze ryzyko zgonu u chorych z nadwagą i otyłością ocenianymi na podstawie wybranych wskaźników antropometrycznych.
2. Paradoks otyłości u chorych na udar niedokrwienny mózgu występuje niezależnie od wieku, płci lub współistnienia nadciśnienia tętniczego.
3. Paradoks otyłości występuje u chorych leczonych trombolitycznie z powodu udaru niedokrwiennego mózgu.
4. Nadwaga i otyłość oceniane na podstawie wskaźników antropometrycznych nie mają wpływu na rozmiar i lokalizację ogniska niedokrwiennego mózgu ani na czas hospitalizacji.
5. Nadwaga i otyłość powodują zwiększenie ryzyka ukrwotoczenia ogniska niedokrwiennego mózgu.
6. Paradoks otyłości nie występuje u chorych na udar niedokrwienny mózgu, jeśli otyłość jest znaczna, tj. przekracza 35 kg/m^2 .

8. Summary

Introduction: Obesity, characterized by the increased body weight through the growth of fatty tissue resulting from hyperplasia and hypertrophy of fat cells, is one of the most common conditions of civilization, whose incidence rapidly rises. Excess weight belongs to independent cardiovascular risk factors.

In recent years, however, observational studies' results indicating greater survival and better prognosis in some conditions of people with obesity or overweight compared to individuals with normal body weight have been published. This unexpected correlation has been called the obesity paradox. The findings to date concerning the correlation between the patient's body weight and cerebral stroke course are ambiguous. In view of existing controversy along with practical plausible significance of obesity paradox, undertaking the study with reference to the topic has been justified.

The assumptions and goal of the thesis: The aim of the thesis is to analyze the clinical consequences of ischemic stroke depending on occurrence and intensity of obesity in patients. The detailed goals of the thesis include the following issues: whether overweight and obesity have an influence on functional efficiency change during the hospitalization period of patients with ischemic stroke, on the risk of death, on the relation of ischemic stroke course with other risk factors of cerebral vascular incidents and on the effects of thrombolytic therapy. Additional questions concern potential associations between overweight or obesity and both location and size of the cerebral ischemic focus. Moreover, it is questioned to what extent overweight or obesity affect the hospitalization time or hemorrhagic transformation of ischemic stroke occurrence.

Materials and method: 141 patients with a diagnosis of ischemic stroke (70 female, 71 male) at the age of 27 – 86 (on average 70 years old) treated in the Department of Neurology at Wroclaw Medical University were subjected to a study. Intravenous thrombolytic therapy was implemented to 36 patients.

On the day of hospital admission and discharge the patients' functional state was assessed with the use of NIHSS, Rankin, Barthel and Mathew scales. Weight, height and hip measurements along with waist circumference were made and anthropometric obesity rates (BMI, BAI, WHR, WHtR) were calculated. Indicator values were analyzed on the basis of stroke clinical picture with regard to patients' functional state, their stroke type, the size of the cerebral ischemic focus, effects of thrombolytic therapy, hospitalization time, hemorrhagic transformation of ischemic

stroke, fatal outcome. Evaluation of selected risk factors impacting ischemic stroke (sex, age, tobacco smoking, lipid disorders, permanent atrial fibrillation, diabetes, hypertension, atherosclerosis of external carotid arteries) on patients' functional state was carried out.

The statistical analysis was drawn up through IBM SPSS Statistics 23 packet. With its use the analysis of basic descriptive statistics was performed. Additionally, Kolmogorow-Smirnow test studying normal distribution among the measured parameters, correlation analysis with r Pearson and ρ Spearman coefficients, t Student tests for independent samples with their nonparametric equivalents in a form of Mann-Whitney tests, curves' estimation, as well as a number of multiple regression analysis with the step method of entering predictors into the model were made. The assumed significance level was $p < 0,05$. The p results within the range from 0,05 to 0,1 were recognized as close to statistical significance (the level of statistical tendency).

Results: The conducted research, evaluating the relationship among four anthropometric obesity rates and cerebral stroke course in the period of hospitalization, allowed to reveal an impact of both increased body weight and increased body fatness on greater improvement of patients' functional state. Higher WHR values were connected with a better state of patients on the day of stroke onset, rated ($p=0,022$) on Barthel scale and ($p=0,005$) on Mathew scale, and also a slightly better state ($p=0,096$) on NIHSS scale. On the day of hospital discharge correlations with the state of patients were shown by WHtR, WHR and BMI indicators. WHtR correlated with a score on Mathew scale ($p=0,028$) and on Barthel scale ($p=0,046$). WHR correlated with a score on NIHSS scale ($p=0,024$) and on Rankin scale ($p=0,024$), on Barthel scale ($p=0,004$) and on Mathew scale ($p=0,004$). BMI correlated with a score on Mathew scale ($p=0,039$), whereas dependencies on Barthel scale ($p=0,068$) and on Rankin scale ($p=0,098$) mainly indicated a statistical tendency towards a positive influence of increased BMI on patients' functional state after the end of hospitalization.

In assessing the dynamics of patients' functional state change it was found that the higher BMI, the greater improvement was obtained on NIHSS scale ($p=0,038$), Rankin scale ($p=0,001$), Barthel scale ($p=0,008$) and Mathew scale ($p=0,063$); the higher was BAI, the greater was improvement on NIHSS scale ($p=0,021$), Rankin scale ($p=0,002$), Barthel scale ($p=0,003$) and Mathew scale ($p=0,007$); the higher was WHtR, the greater was improvement on NIHSS scale ($p=0,009$), Rankin scale ($p < 0,001$), Barthel scale ($p=0,004$) and Mathew scale ($p=0,022$); the higher was WHR, the greater improvement was stated on Rankin scale ($p=0,012$). Apart from extreme BMI values, the higher was the body weight and fatness, the better was a prognosis for improvement of patients' functional state after ischemic stroke.

Sex, age, tobacco smoking, lipid metabolism disorders, permanent atrial fibrillation, diabetes, hypertension, significant atherosclerotic lesions of carotid arteries did not have any impact on the dynamics of patients' functional state change during the period of hospitalization after the ischemic stroke. Higher values of anthropometric obesity rates (BMI, WHtR, BAI) were connected with greater improvement regardless of sex and age.

Individuals with hypertension on the day of disease onset had a significantly higher score on NIHSS scale ($p < 0,001$) and Rankin scale ($p=0,004$) as well as a lower score on Barthel scale ($p=0,009$) and Mathew scale ($p < 0,001$) in comparison with patients without hypertension, which indicates their greater neurological deficit. In the group of patients with concomitant hypertension the higher were the values of anthropometric obesity rates, the greater was the improvement on Rankin scale (correlation with BMI $p=0,001$, with WHtR $p<0,001$, with WHR $p=0,022$) and on Barthel scale (correlation with BMI $p=0,013$ and with WHtR $p=0,011$). The correlation of Barthel scale with BAI rate indicated a tendency towards a greater improvement after the end of hospitalization ($p=0,084$).

No relationship among obesity rates and an improvement on scales describing functioning in the group of patients with hyperlipidemia, atrial fibrillation, diabetes and tobacco smoking has been found.

Hemorrhagic stroke transformation occurred slightly more often in patients with higher BMI ($p=0,47$).

In the group of patients receiving thrombolytic therapy it was shown that higher anthropometric obesity rates on the day of hospital discharge were associated with a greater improvement of their functional state. BMI rate correlated with a score on Barthel scale ($p=0,016$) and NIHSS scale ($p=0,49$), however displayed a tendency to correlate with Rankin scale ($p=0,64$) and Mathew scale ($p=0,060$). WHtR rate correlated with a score on Barthel scale ($p=0,046$) and on Mathew scale ($p=0,028$) and displayed a tendency to correlate with a score on NIHSS scale ($p=0,057$) and on Rankin scale ($p=0,060$). WHR rate correlated with a score on NIHSS scale ($p=0,024$), Rankin scale ($p=0,024$), Barthel scale ($p=0,013$) and Mathew scale ($p=0,027$). In assessing the functional state dynamics change of patients' treated with thrombolytic therapy it was found that the higher was BMI ($p=0,035$), WHtR ($p=0,007$) and WHR ($0,015$), the greater improvement was obtained on Rankin scale, however, the higher was WHR, the greater tendency towards improvement was observed on Barthel scale ($p=0,73$).

No relationship among obesity rates and location as well as a size of the cerebral ischemic focus and the time of hospitalization after the stroke has been found.

The group of patients with ischemic stroke who survived was characterized by higher BMI values ($p=0,040$), than patients who died in the course of the stroke.

Conclusions:

1. Results of the research indicate the existence of obesity paradox in ischemic stroke patients i.e greater improvement of functional state after the end of hospitalization and lower risk of death in patients with overweight and obesity evaluated on the basis of selected anthropometric rates.
2. Obesity paradox in ischemic stroke patients occurs regardless of age, sex or coexistence of hypertension.
3. Obesity paradox occurs in patients receiving thrombolytic therapy due to ischemic stroke.
4. Overweight and obesity evaluated on the basis of anthropometric rates have no influence on either size and location of the cerebral ischemic focus or the time of hospitalization.
5. Overweight and obesity cause a higher risk of hemorrhagic transformation of cerebral ischemic focus.
6. Obesity paradox does not occur in ischemic stroke patients, if obesity is significant i.e exceeds 35 kg/m^2 .