

Lipidi i moždani udar

Lipids and Stroke

Mate Sučić

Interna klinika

Klinička bolnica "Dubrava"

10000 Zagreb, Av. Gojka Šuška 6

Sažetak Pojam moždani udar uključuje nekoliko različitih pojava, kao što su subarahnoidalno krvarenje, intracerebralno krvarenje, cerebralni infarkt i cerebralna embolija. Stavovi o povezanosti povećane koncentracije kolesterola i moždanog udara još su dosta proturječni. Osim direktnog učinka te povećane koncentracije, na aterosklerotske promjene u cerebrovaskularnom sustavu mogu djelovati i drugi mehanizmi, odnosno drugi lipidi i/ili njihove frakcije. Hiperlipoproteinemija je važan čimbenik rizika cerebrovaskularne bolesti a sniženje koncentracije lipida smanjuje obolijevanje i smrtnost od moždanog udara. Ukupno preživljavanje, poboljšanje kvalitete života, smanjenje potreba za kirurškim zahvatima i smanjenje učestalosti budućih moždanih udara najuspješnije se provode postupcima jake primarne i sekundarne prevencije

Gljučne riječi: moždani udar, povezanost povećane koncentracije lipida s cerebrovaskularnom bolešću, liječenje, primarna i sekundarna prevencija

Summary The term stroke includes several different manifestations, as subarachnoidal hemorrhage, intracerebral hemorrhage, cerebral stroke and cerebral embolism. Opinions about the connection of elevated concentration of cholesterol and stroke are still controversial. Apart from the direct effect and elevated concentration, atherosclerotic changes in the cerebrovascular system can be influenced by other mechanisms, i.e. by other lipids and/or their fractions. Hyperlipoproteinemia is an important risk factor of cerebrovascular disease, and lowering the level of lipid concentration lessens the occurrence and mortality of stroke. Overall survival, improving the quality of life, lessening the need for surgery and diminishing the frequency of further strokes is most successfully performed through strong primary and secondary prevention.

Key words: stroke, connection of elevated lipids concentration and cerebrovascular disease, treatment, primary and secondary prevention

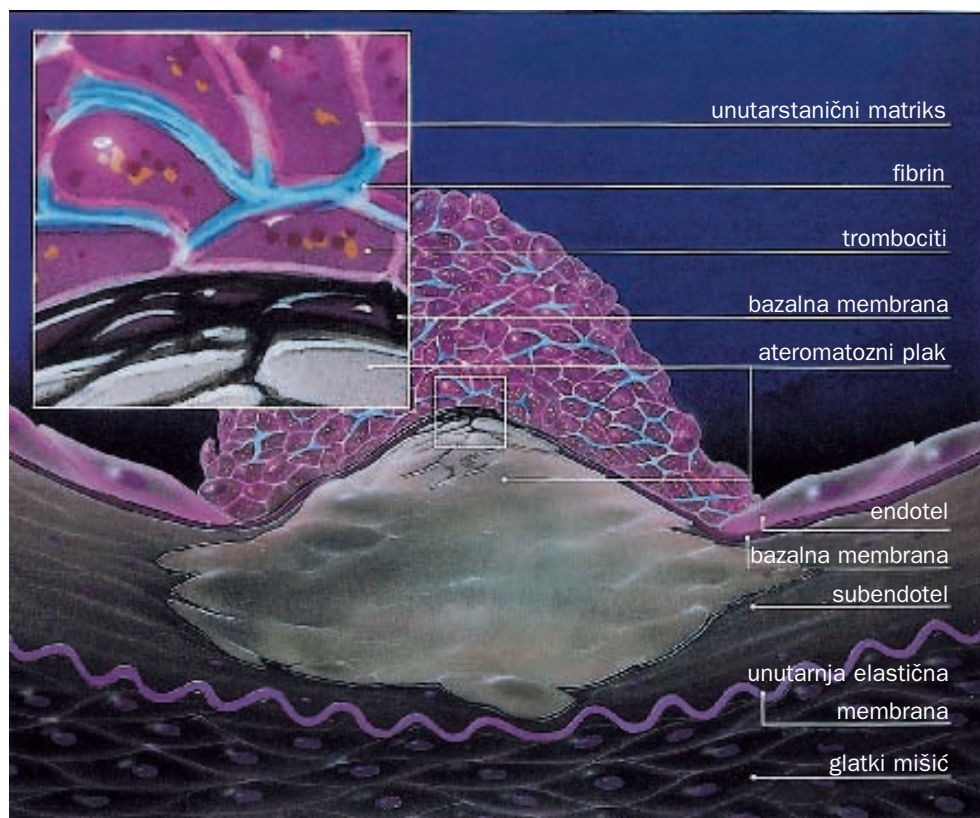
Ateroskleroza je najčešći uzrok vaskularnih bolesti, a utjecaj lipoproteina ustanovljen je samo u njihovoj povezanosti s koronarnom srčanom bolesti (KSB) i s perifernom vaskularnom bolesti (PVB). Uloga lipoproteina u patologiji nastanka moždanog udara je uvijek upitna, a u literaturi su podaci kontradiktorni (kontroverzni).

U moždani udar uključuje se nekoliko različitih pojava, kao što su: subarahnoidalno krvarenje, intracerebralno krvarenje, cerebralni infarkt i cerebralna embolija. Iako danas postoji mogućnost diferenciranja tih promjena, za sada nema prospektivne studije koja bi razlučila rizične čimbenike za različite uzroke moždanog udara. Poznato je da je u zapadnim zemljama najmanje 70% inzulata uzrokovano CEREBRALNOM TROMBOZOM ili embolijom s posljedičnim infarktom (1). U ispitivanju u nas oko 90% moždanih udara posljedica je okluzivne cerebrovaskularne bolesti, a tek 10% posljedica hemoragije (2). Pri tome anatomski treba uzeti u obzir pet skupina krvnih žila mozga: supraaortalne arterijske grane te ekstrakranijalne karotidne i vertebralne arterije; arterije cirkulusa

Willisii i njegovih grana; perforantne arterije; mikrocirkulaciju; velike vene i sinuse dure (3).

U 30-40% bolesnika s cervikovaskularnom bolesti aterosklerotske se promjene nalaze u ekstrakranijalnom dijelu moždanih arterija (3) (slika 1).

Prema rezultatima dosadašnjih ispitivanja povećani rizik od moždanog udara ne uzrokuju aterosklerotske promjene intrakranijalnih arterija, nego luka aorte i karotidnih arterija. Nalazi autopsija pokazuju da aterosklerotske promjene intrakranijalnih arterija nastaju 20-ak godina kasnije nego promjene na luku aorte, koronarkama i karotidnim arterijama (4). Relativna zaštićenost intrakranijalnih arterija od nastanka ateroskleroze u osoba s hiperlipoproteinemijom najvjerojatnije je posljedica lokalnog statusa, uske povezanosti endotelnih stanica koje sprečavaju ulazak monocita u stijenku arterija, osebujna izgleda endotelnog sloja moždanih arterija, bogate inervacije i relativno veće elastičnosti stijenke intrakranijalnih arterija u usporedbi s koronarnim arterijama (5). Niža razina krvnog tlaka u uspravnom položaju može imati određeni učinak.



Slika 1. Stabiliziranje agregacije trombocita fibrinskim formacijama

Povezanost povišene koncentracije kolesterola s nastankom moždanog udara

Populacijska istraživanja

Rezultati brojnih ispitivanja o povezanosti povećane koncentracije kolesterola i nastanka ishemijskoga moždanog udara još su proturječni. Dok su jedni ustanovili statistički signifikantnu pozitivnu povezanost, a drugi statistički nesignifikantnu pozitivnu povezanost, treći to nisu mogli potvrditi (6).

U Framinghamskom ispitivanju (Framingham Study) ustanovljena je signifikantna pozitivna povezanost između povišene koncentracije kolesterola i nastanka moždanog udara u muškaraca između 50. i 59. godine života u kojih je koncentracija kolesterola bila iznad 6,24 mmol/l (7). Međutim, ta povezanost nestaje tijekom daljnjih 30 godina praćenja (8).

U Honoluluškom kardiološkom istraživanju (Honolulu Heart Programme), u kojem je tijekom 18 godina praćeno 7850 američkih Japanaca na Havajima, utvrđena je pozitivna povezanost povišene koncentracije kolesterola s nastankom moždanog udara (9, 10, 10a).

U analizi 707 fatalnih moždanih udara među 350.977 bolesnika promatranih u tzv. Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) ustanovljena je povećana incidencija

povišene koncentracije kolesterola i aterotrombotički uzrokovanog moždanog udara, dok je smanjena incidencija hemoragičnog udara tijekom praćenja od 12 godina (11, 12).

Sličnu pozitivnu linearnu povezanost našli su i ispitivači u Oslu (Oslo of the Risk of Stroke in Human Research) (13).

Rezultati iz Copenhagen City Heart Study (Kopenhaškog kardiološkog ispitivanja), u kojem su tijekom 10-godišnjeg promatranja 19.699 bolesnika ustanovljena 693 moždana udara, pokazuju pozitivnu, ali ne logaritamski linearnu povezanost. Rizik je ograničen samo na one u kojih je koncentracija kolesterola bila iznad 8,0 mmol/l (to je samo iznad 5% distribucije) (14).

Pozitivna je povezanost ustanovljena također u 10 prospektivnih ispitivanja u bolesnika u kojih je koncentracija kolesterola bila iznad 5,7 mmol/l (15). Usprkos rezultatima u navedenim populacijskim ispitivanjima (a mnogi nisu navedeni), autori najopsežnije metaanalize, koji su u 450.000 bolesnika ustanovili 13.000 moždanih udara u 45 prospektivnih ispitivanja zaključili su da "nema povezanosti između koncentracije kolesterola i moždanog udara, osim u bolesnika ispod 45. godine života" (16).

Ovoj tvrdnji idu u prilog nalazi iz dva populacijska istraživanja u kojima je metaanalizom u 13 kliničkih ispitivanja u oko 40.000 bolesnika bilo oko 400 moždanih udara. Rezultati su pokazali da se snižavanjem koncentracije kolesterola drugim lijekovima osim statina, ne smanjuje incidencija moždanog udara (17, 18). S druge strane, dokazana je povezanost između koncentracije

kolesterola i nastanka ateroskleroze luka aorte i koronarnih arterija, što može biti uzrok moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA) u 30-40% moždanih udara u bolesnika s porodičnom hiperkolesterolemijom, kako u onih s kliničkim simptomima (19) tako i onih bez tih simptoma (20).

Povezanost drugih lipida - osim kolesterola - s moždanim udarom

Osim direktnog učinka povećane koncentracije kolesterola na aterosklerotske promjene u cerebrovaskularnom sustavu mogu sudjelovati i drugi mehanizmi, odnosno drugi lipoproteini i/ili njihove frakcije.

Povećanje aterosklerotskih promjena u karotidnim krvnim žilama pospješuje povećana koncentracija LDL-kolesterola (čestice male gustoće, engleski: Low Density Lipoproteins) (21-23). Također je upozoreno na velik utjecaj oksidiranih LDL-čestica (oksi-LDL) na nastanak ateroskleroze tih krvnih žila (24). Uz to pokazana je povezanost povišene koncentracije lipoproteina(a) - Lp(a) i nastanka ateroskleroze. Taj učinak Lp(a) je pokazan kako njegovim učinkom na promjene u intimi krvnih žila tako i na trombogenezu (22, 25, 26, 27, 28).

Također je pokazano da je snižena koncentracija HDL (čestica visoke gustoće - engleski: High Density Lipoproteins) važan čimbenik nastanka ateroskleroze karotidnih arterija (14, 29, 30, 31, 32). Međutim, postoje i oprečni nalazi, u kojima ta povezanost nije pokazana (33).

Također je ispitivan utjecaj povećanja razine triglicerida na nastanak moždanog udara. Rezultati ispitivanja su pokazali da povišena koncentracija triglicerida može utjecati na nastanak moždanog udara. Tako je pokazano da je povišena koncentracija triglicerida povezana s nastankom ateroskleroze karotidnih arterija (14), a i više, povišena postprandijalna koncentracija triglicerida (33). Povećana koncentracija triglicerida također je povezana s poremećajem koagulacije krvi i trombogenezom, što može pospješiti nastanak moždanog udara (6).

Novija istraživanja upućuju na to da pojedini fenotipski "sklopovi" mogu utjecati na incidenciju moždanog udara. Tako je pokazano da je u osoba s većom učestalosti genotipa apo E-4 i nižom učestalosti apo E-3 povećana incidencija ishemičnog moždanog udara (34). Uz to je ustanovljena protektivna uloga kombinacije apo E3/E-3, a povećanje rizika u kombinaciji apo E2/E-2 u nastanku ishemičnog moždanog udara (35).

Niska koncentracija kolesterola i rizik od nastanka moždanog udara

Najranije je ispitivanje u tom pogledu provedeno među 16.491 stanovnikom Hirošime tijekom 16 godina. Ustanovljena je obrnuta povezanost između koncentracije

kolesterola i učestalosti moždanog krvarenja (36, 36A). Slična je povezanost pokazana u Honoluluškom kardiološkom ispitivanju (Honolulu Heart Programme) (9). Postojala je povećana incidencija kada je koncentracija kolesterola bila ispod 4,88 mmol/l, a relativni rizik bio je 2,55%. U MRFIT ispitivanju utvrđena je povećana incidencija hemoragičnog moždanog udara, kada je koncentracija kolesterola bila ispod 4,14 mmol/l, a dijas-tolički tlak ispod 90 mmHg (9, 11). Slično je ustanovljeno i u tri prospektivne studije provedene u Chicagu (37). U Framinghamskom ispitivanju dokazana je negativna povezanost između koncentracije LDL-a i moždanog krvarenja u 1584 američke žene (38). U Kopenhaškom kardiološkom ispitivanju (14), a također u ispitivanju u Švedskoj u kojem je praćeno 54.385 osoba tijekom 20 godina (39) ustanovljena je obrnuta povezanost između koncentracije kolesterola i rizika od moždanog krvarenja. Grafički prikazana ta povezanost ima u muškaraca oblik slova J (odnosno U), ali ne i u žena.

Učinak snižavanja kolesterola u prevenciji moždanog udara

Nekoliko je ispitivanja proučavalo utjecaj snižavanja kolesterola, ali i drugih lipidnih frakcija na moždani udar.

Tako su Atkinson i sur. proveli metaanalizu 13 ispitivanja provedenih u 45.000 bolesnika, u kojih se liječenjem snizila koncentracija kolesterola. Nisu ustanovili niti povećanje niti smanjenje morbiditeta i mortaliteta od moždanog udara u muškaraca srednje životne dobi u kojih se koncentracija kolesterola snizila ispod 5,0 mmol/l (40). Međutim, kada su se posebice analizirala tri ispitivanja u kojima je primjenjivan klofibrat, ustanovljeno je da se učestalost smrti od moždanog udara povećala (omjer 2,64), ali se od nefatalnog udara smanjila (omjer 0,87) (41, 42, 43).

Herbert i sur. proučavali su 11 istraživanja u više od 36.000 bolesnika u kojih je liječenjem snižena koncentracija kolesterola i nisu ustanovili povećanje niti smanjenje fatalnog niti nefatalnog moždanog udara (44).

U dva druga ispitivanja u kojima je odvojeno ispitivan hemoragični i ishemični moždani udar - Ispitivanje u Los Angelesu (The Los Angeles Veterans Administration Diet) u kojem je primjenjivana dijeta (45) i Helsinško kardiološko ispitivanje (Helsinki Heart Study) (46) u kojem je primjenjivan gemfibrozil u svrhu sniženja kolesterola, ustanovljena je nešto manja incidencija ishemičnog moždanog udara.

U posljednjih 6 godina objavljeno je pet značajnih ispitivanja u kojima su inhibitori HMG-CoA reduktaze odnosno statini primjenjivani u liječenju hiperkolesterolemije. U svakoj od njih smanjenjem koncentracije kolesterola, smanjen je i rizik od koronarne srčane bolesti. Također je zapaženo smanjenje ishemičnog moždanog udara.

U 4S ispitivanju (Scandinavian Simvastatin Survival Study) u kojem je primjenjivan simvastatin, ustanovljeno je

sniženje ukupnog kolesterola za 25% te LDL-kolesterola za 35%, uz istodobno smanjenje fatalnog i nefatalnog moždanog udara za 28% (47).

Sličan je učinak pokazala i primjena lovastatina. Snižavanjem ukupnog i LDL-kolesterola smanjila se smrtnost od koronarne srčane bolesti, a također od nekoronarnih bolesti, pa tako i od moždanog udara (48).

Byington i sur. u analizi cerebrovaskularnih inzulta u Prospektivnoj pravastatinskoj studiji (Prospective Pravastatin Pooling Project) metaanalizom su izložili nalaze 19.768 bolesnika, koji su bili uključeni u tri studije: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) (49, 52), The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) (50) i West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) (51), a u svakoj od njih je u liječenju primjenjivan pravastatin u dozi od 40 mg na dan ili placebo (52). U sva tri ispitivanja zapaženo je statistički signifikantno smanjenje moždanog udara, i to ukupno za 22%, a nefatalnih udara za 25%.

U svih navedenih pet ispitivanja sudjelovalo je 28.548 bolesnika i bilo je 445 moždanih udara. Metaanalizom je pokazano smanjenje rizika od nastanka moždanog udara za 27-31% (53).

Iako su 1997. godine sudionici The American Heart Association Prevention Conference IV: Prevention and Rehabilitation of Stroke zaključili "iako je hiperkolesterolemija značajan čimbenik rizika za KSB, povezanost s moždanim udarom ostaje još neodređena" (54), na osnovi navedenih ispitivanja se dvije godine kasnije (1999.) National Stroke Association izjasnila: "Sadašnji podaci upućuju na to da lijekovi koji snižavaju kolesterol, a ponajprije statini smanjuju rizik od moždanog udara poslije miokardnog infarkta" (55).

Mogući način djelovanja statina

Moguća su tri načina na koje statini snižavaju kolesterol i smanjuju rizik od moždanog udara:

- smanjenjem progresije povećanja aterosklerotskog plaka (56)
- stabilizacijom plaka u luku aorte i karotidnim arterijama (57), što može biti veliki izvor moždanih embolusa; to oni postižu svojim učinkom kako na sniženje kolesterola tako i na sniženje LDL-a i posebice oksid-LDL-a (oksidacije LDL-a) te učinkom na trigliceride i HDL (58, 59)
- drugim učincima statina i smanjenjem KSB, a to mogu biti promjene u regulaciji sinteze dušičnog oksida u endotelu krvnih žila (60), smanjenju upale, povećanju imunosnog odgovora (reakcije), metabolizmu makrofaga,

smanjenju oksidacije LDL-a, proliferaciji glatkih mišićnih stanica, sintezi kolagena te čimbenika tromboze (61).

Učinak fibrata na smanjenje incidencije moždanog udara

Podaci dobiveni iz kliničkih ispitivanja pokazali su da primjena klofibrata može štetno djelovati na nastanak moždanog udara (40, 62). Noviji podaci dobiveni su iz ispitivanja The Veterans Affairs Cooperative Program High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) u kojem je praćen 2531 bolesnik s niskom koncentracijom HDL-a ($0,83 \pm 0,13$ mmol/l) i niskom koncentracijom LDL-a ($2,9 \pm 0,57$ mmol/l) liječenih gemfibrozilom ili placebom tijekom 5,1 godine (63). Liječenjem se povisila koncentracija HDL za 6%, snizili trigliceridi za 31%. Istodobno se smanjila incidencija nefatalnoga srčanog infarkta za 22% ili ukupno smrti od KSB.

Uz to se smanjio rizik od moždanog udara za 29% - što su ispitivači okarakterizirali kao inzult, a stvarno dokazanih inzulta za 25% i TIA za 59%.

Zaključak

Iako rezultati dosadašnjih ispitivanja nisu potpuno podudarni, a neki su čak i kontroverzni, može se zaključiti:

- Hiperlipoproteinemija je važan čimbenik rizika cerebrovaskularne bolesti, i to uglavnom zbog aterosklerotskih promjena u luku aorte i karotidnim arterijama, a manje zbog aterosklerotskih promjena intrakranijalnih arterija. Za nastanak ateroskleroze karotidnih arterija najvažnijim su se pokazale povišena koncentracija ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i snižena koncentracija HDL-kolesterola.
- Najnovija ispitivanja pokazuju da sniženje koncentracije lipida smanjuje obolijevanje i smrtnost od moždanog udara, posebice kada se u liječenju primijene statini.
- Iako se primjenom određenih fibrata - klofibrat - zapazilo i štetno djelovanje, primjena drugih preparata iz te skupine - gemfibrozil - pokazala je pozitivan učinak.
- U svakom slučaju u osoba s hiperlipoproteinemijom mnogo je veća korist od smanjenja rizika od nastanka koronarnog i trombogenog moždanog udara nego šteta od mogućeg rizika od povećanja moždanog krvarenja - međutim u svakog bi bolesnika to trebalo pojedinačno procijeniti (64).

Literatura

1. WILHELMSEN L. Multiple risk-factor interactions and the risk of athero-sclerosis - related disease (Cerebral stroke). In: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J. eds. Lipoproteins in health and disease, London-Sydney-Auckland: Press Inc, New York, 1999:581.
2. DEMARIN V. Moždani krvotok. Klinički pristup. Zagreb: Naprijed, 1994:381.
3. DEMARIN V, PODOBNIK ŠARKANJI S. Hiperlipidemija kao čimbenik rizika cerebrovaskularne bolesti. Lipidi. Ljubljana Lek, 1996; 6:27-31.
4. MATHUR KS, KASHYAP SK, KUMAR V. Correlation of the extent and severity of atherosclerosis in the coronary and cerebral arteries. Circulation 1963; 27:929-34.
5. WEBER G, BIANCIARDI G, CNEIT L, RESI L, SALVI M, TANGANELLI P. Delayed cerebral atherosclerosis involvement in WHHL rabbits. In: Crepaldi G, Gotto AM Jr, Manzato E, Baggio G. eds. Atherosclerosis VIII. Heidelberg: Springer-Verlag 1989:125-8.
6. POSTIGLIONE A, NAPOLI C. Hyperlipidaemia and atherosclerotic cerebro-vascular disease. Curr Opin Lipid 1995; 6:236-42.
7. WOLF PA, KANNEL WB, DAWBER TR. Prospective investigation: the Framingham Study and the epidemiology of stroke. Adv neurol 1978; 19:107-20.
8. STOKES J III, KANNEL WB, WOLF PA, COPPLES A, D'AGOSTINO RB. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years follow-up in the Framingham Study. Circulation 1987; 75:65-73.
9. FRANK JW, REED DM, GROVE JS, BENFANTE R. Will lowering population levels of serum cholesterol affect total mortality? J Clin Epidemiol 1992; 45:333-46.
10. BENFANTE R, YANO K, HWANG L-J, CURB D, KAGAN A, ROSS W. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men: implications of shared risk. Stroke 1994; 25:814-20.
- 10a. QUIZILBASH N. Are risk factors for stroke and coronary disease the same? Curr Opin Lipid 1998; 9:325-8.
11. ISO H, JACOBS DR, WENTWORTH D, NEATON JD, COHEN JD. Serumcholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. N Engl J Med 1989; 320:904-10.
12. NEATON JD, BLACKBURN H, JACOBS D, KULLER L, LEE D-J, SHERWIN R et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Arch Intern Med 1992; 152:1490-500.
13. WESTLUND K, NICOLAYSEN R. Ten-year mortality and morbidity related to serum cholesterol. J Clin Lab Invest 1972; 127(Suppl):1-24.
14. LINDESTROM E, BOYSEN G, NYBOE J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglyceride on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. BMJ 1994;309:11-5.
15. QUIZIBLASH N, DUFFY SW, WARLOW C, MANN JI. Lipids are risk factors for ischemic stroke: overview and review. Cerebrovasc Dis 1992; 2:127-36.
16. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. Lancet 1995; 346:1647-53.
17. ATKINS D, PSATY BM, KOEPESELL TD, LONGSTRETH WT, LARSON EB. Cholesterol reduction and the risk for stroke in men. Ann Intern Med 1993; 119:136-45.
18. HEBERT PR, GAZIANO JM, HENNEKENS CH. An overview of trials of cholesterol lowering and risk of stroke. Arch Intern Med 1995; 155:50-5.
19. POSTIGLIONE A, RUBBA P, DE SIMONE B, PATTI L, CICERANO U, MANCINI M. Carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolaemia. Stroke 1985; 16:658-61.
20. GASEKI AP, ELIASZIW M, FOX AJ, HACHINBSKI V, BARNETT HJM. Serum cholesterol level in associated with the severity of carotid stenosis in symptomatic patients: results from the NASCET. Cerebrovasc Dis 1994; 4:417-20.
21. NORDESTGAARD BG, NIELSEN LB. Atherosclerosis and arterial influx of lipoproteins. Curr Opin Lipidol 1994; 5:252-7.
22. ZAMBON A, HOKANSON JE. Lipoprotein classes and coronary disease regression. Curr Opin Lipid 1998; 9:329-36.
23. CROUSE JR, BYINGTON RP, FURBERG CD. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trials data. Atherosclerosis 1998; 138:11-24.
24. HEINECKE JW. Cellular mechanism for the oxidative modification of lipoproteins: implication for atherogenesis. Coron Artery Dis 1994; 5:205-10.
25. KRONENBERG F, TRENKWALDER E, STRUM W, KATHERIN H, KONIG P, NEYER U et al. LDL-unbound apolipoprotein (a) and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. Clin Genetics 1997; 52:377-86.
26. BALDASSARRE D, TREMOLI E, FRANCESCHINI G, MICHELAGNOLI S, SIRTORI CR. Plasma lipoprotein (a) is an independent factor associated with carotid wall thickening in severely but not moderately hypercholesterolemic patients. Stroke 1996; 27:1044-9.
27. JURGENS G, CHEN Q, ESTERBAUER H, MAIR S, LEDINSKI G, DINGES HP. Immunostaining of human autopsy aortas with antibodies to modified apolipoprotein B and apoprotein (a). Arterioscler Thromb 1993; 13:1689-99.
28. WITYK RJ, KITTNER SJ, JENNER JL, HEBEL JR i sur. Lipoprotein (a) and the risk of ischemic stroke in young women. Atherosclerosis 2000; 150(2):389-96.
29. PODOBNIK ŠARKANJI S. Duplex sonografska analiza aterosklerotskih promjena na karotidnim arterijama u odnosu prema faktorima rizika, s posebnim osvrtom na ulogu lipida, lipoproteina i apoproteina. Sveučilište u Zagrebu. 1993.
30. TANNÉ D, YAARI S, GOLDBOURT U. Risk profile and prediction of long-term ischemic stroke mortality. Circulation 1998; 98:1365-71.
31. WANNMETHEE SG, SHAPER AG, EBRAHIM S. HDL-cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. Stroke 2000; 31(8):1882-8.
32. WOLF PA, KANNEL WB, VERTER J. Current status of risk factors for stroke. Neurol Clin 1983; 1:317-43.
33. RYU JE, HOWARD G, CRAVEN TE, BOND MG, HAGAMANN AP, CROUSE JR III. Postprandial triglyceridemia and carotid atherosclerosis in middle-aged subjects. Stroke 1992; 23:823-8.

34. PEDRO-BODET J, SENTI M, NOGUES X, RUBIES-PRAT J, ROQUER J, D'OLHABERRIAGUE L, OLIEVÉ J. Lipoprotein and apoprotein profile in men with ischemic stroke: role of lipoprotein (a), triglyceride-rich lipoproteins and apolipoprotein E polymorphisms. *Stroke* 1992; 23:1557-62
35. COUDERC R, MAHIEUX F, BAILLEUL S, FENELON G, MARY R, FERMANIAN J. Prevalence of apolipoprotein E phenotypes in ischemic cerebrovascular disease. A case-control study. *Stroke* 1993; 24:661-4.
36. SUČIĆ M. Niska razina kolesterola i rizik moždanog krvarenja. *Lipidi, Ljubljana Lek*, 1996; 6:32-4.
37. DYER AR, STAMLER J, PAUL O, SCHOENBERG JA, BERKSON DM. *J Chron Dis* 1989; 34:249-54.
38. GORDON T, KANNEL WB, CASTELLI WP, DAWBER Tr. *Arch Int Med* 1981; 141:1128-39.
39. GATCHEV O, RASTAM L, LINDBERG G, GULLBERG B, EKLUND GA, ISACSSON SO. Subarachnoid hemorrhage, cerebral hemorrhage and serum cholesterol concentration in men and women. *Ann Epidemiol* 1993; 3:403-9.
40. ATKINS D, BRUCE M, PSATY BM, KOEPEL TD, LONGSTRETH WT, LARSON EB. Cholesterol reduction and the risk for stroke in man. *Ann Intern Med* 1993; 119:136-45.
41. PEDERSEN TR. A cooperative trial in the primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate. Report from the committee of principal investigators. *Br Heart J* 1978; 40:1069-118.
42. The Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231:360-81.
43. CARLSON LA, ROSENHAMER G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988; 223:405-18.
44. HEBERT PR, GAZIANO MJ, HENNEKENS CH. An overview of trials of cholesterol lowering and risk of stroke. *Arch Intern Med* 1995; 155:50-5.
45. DAYTON S, PEARCE ML, HASHIMOTO S, DIXON WJ, TOMIYASU U. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation* 1969; 39/40(Suppl 2):1-63.
46. FRICK MH, ELO O, HAAPA K. Helsinki Heart Study. *N Engl J Med* 1987; 317:1237-45.
47. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
48. FURBERG CD, ADAMS HP Jr, APPLGATE WB. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90:1679-87.
49. WHITE HD, SIMES RJ, ANDERSON NE et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000; 343:317-26.
50. PLEHN JF, DAVIS BR, SACKS FM et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study. *Circulation* 1999; 99:216-23.
51. SHEPARD J, COBB SM, FORD I et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.
52. BYINGTON RP, DAVIS BR, PLEHN JF et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001; 103:387-92.
53. CROUSE JR. Effects of statins on carotid disease and stroke. *Curr Opin Lipid* 1999; 10:535-41.
54. HELGASON CM, WOLF PA. American Heart Association Prevention Conference IV: prevention and rehabilitation of stroke. *Circulation* 1997; 96:701-7.
55. GORELICK PB, SACCO RL, SMITH DB, ALBERTS M, MUSTONE-ALEXANDER L, RADER D et al. Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281:1112-20.
56. DELANTY N, VAUGHN CJ. Vascular effects of statins in stroke. *Stroke* 1997; 28:2315-20.
57. AMARENCO P, COHEN A, TZOURIO C, BERTRAND B, HOMMEL M, BESSON G et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1994; 331:1474-9.
58. SELWYN AP, KINLAY S, LIBBY P, GANZ P. Atherogenic lipids, vascular dysfunction, and clinical signs of ischemic heart disease. *Circulation* 1997; 95:5-7.
59. ROSENSEN RS, LOWE GDO. Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis* 1998; 140:271-80.
60. LAUFS U, LA FATA V, PLUTZKY J, LIAO JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97:1129-35.
61. ROSENSEN RS, TANGNEY CC. Antiatherothrombotic properties of statins. *JAMA* 1998; 279:1643-50.
62. ROSSOUW JE. Non-CHD mortality in cholesterol-lowering trials. *Cardiovasc Risk Factors* 1995; 5:181-8.
63. GUPTHA S. Therapy and clinical trials. *Curr Opin Lipid* 1996; 7:U71-U75.