

POVEZANOST BIOHEMIJSKIH FAKTORA RIZIKA ZA CEREBROVASKULARNE BOLESTI I KLINIČKOG FENOTIPA MULTIPLE SKLEROZE

ASSOCIATION BETWEEN BIOCHEMICAL RISK FACTORS FOR CEREBROVASCULAR DISEASES AND CLINICAL PHENOTYPE OF MULTIPLE SCLEROSIS

Daliborka Tadić^{*&}, Vlado Đajić^{*&}, Aleksandra Dominović-Kovačević^{*&}, Zoran Vukojević^{*&},
Biljana Zlojutro^{†&}, Milka Jandrić^{†&}, Olivera Ljuboja^{‡&}, Dalibor Vranješ^{§&}, Mirjana Gnjatić^{§&}

Sažetak

Uvod: Veliki broj dosadašnjih istraživanja sugerise da vaskularni komorbiditeti mogu imati značajan upliv na klinički tok multiple skleroze (MS). **Cilj:** ovog istraživanja je bio odrediti povezanost biohemijskih faktora rizika za cerebrovaskularne bolesti (CVB) i kliničkog toka MS u našoj populaciji. **Metod:** U našu studiju presjeka uključeno je 100 pacijenata sa MS. Za procjenu stepena fizičke onesposobljenosti korišćena je Proširena skala statusa invaliditeta (EDSS), a za kliničke i demografske podatke korišćen je opšti upitnik. U cilju prikupljanja podataka o faktorima rizika za CVB, korišćen je upitnik za ispitivanje faktora rizika za vaskularne bolesti kod pacijenata sa MS. **Rezultat:** U našoj grupi pacijenata 77 je imalo relapsno remitentnu, 27 sekundarno progresivnu, 1% primarno progresivnu formu bolesti. Pokazali smo da postoji zavisnost između kliničke forme bolesti i vrijednosti ukupnog holesterola ($p=0,006$), LDL ($p=0,013$), i glikemije ($p=0,000$). Određivanjem koeficijenta proste linearne korelacije utvrđena je visoka statistička značajnost između varijabli LDL–holesterol ($r=0.87$), gdje je prisutna direktna i veoma visoka povezanost, a u odnosu na EDSS utvrđena je statistički značajna korelacija (Spirmanov koeficijent) za ukupni holesterol ($r=0.33$, $p=0.01$) i LDL ($r=0.29$, $p=0.03$). **Zaključak:** Naši nalazi ukazuju da bi učinak mjerenja glukoze i lipidnog statusa, te korekcija štetnih faktora životnog stila koji dovode do poremećaja ovih parametara, trebao biti uključen u standarde brige o zdravlju mozga kod pacijenata sa MS, kao i u sklopu prevencije i liječenja CVB. **KLjučne riječi:** holesterol, glikemija, fizička onesposobljenost, multipla skleroza

UVOD

Multipla skleroza je autoimuna bolest centralnog nervnog sistema (CNS), u čijoj su osnovi procesi demijelinizacije, a potom aksonske degeneracije nervnih ćelija. Iako je postignut značajan napredak u razumijevanju multiple skleroze (MS), etiologija i heterogeni tok ove bolesti ostaju nepotpuno shvaćeni. Smatra se da kliničke, demografske i psihosocijalne karakteristike, zajedno sa individualnim genetskim i epigenetskim faktorima, utiču na početak i progresiju bolesti. Pored toga veliki broj istraživanja sugerise da

komorbiditeti mogu imati značajan upliv na klinički tok MS i doprinijeti negativnom uticaju na kvalitet života ljudi sa MS[1].

Prirodni klinički tok multiple skleroze je kod 85% pacijenata relapsno-remitentan (RRMS) na početku, definisan epizodama akutnih egzacerbacija praćenih oporavkom. Većina pacijenata sa RRMS prelazi u sekundarno progresivnu MS (SPMS), koju karakteriše postepena progresija onesposobljenosti sa ili bez relapsa. U 5-10% slučajeva pacijenti imaju primarno progresivni



tok (PPMS), gdje se neurološki deficit progresivno pogoršava od početka bolesti [2].

U većini istraživanja potvrđeno je da su vaskularni i psihijatrijski komorbiditeti najčešći u populaciji ljudi oboljelih od MS. Vaskularni komorbiditeti su od posebnog interesa jer su uglavnom zdravstvena stanja koja se mogu modifikovati [3]. Međutim, uprkos prethodnim saznanjima, do danas ne postoje jedinstveni zaključci o uticaju biohemijskih faktora rizika za cerebrovaskularne bolesti na klinički fenotip MS, oni se u velikoj mjeri razlikuju u zavisnosti od dizajna studije, veličine uzorka, populacije i metoda prikupljanja podataka [4]. Među ovim parametrima, posebna pažnja je posvećena spektru poremećaja metabolizma glukoze jer se pojavljuju dokazi da insulinska rezistencija (IR) može biti povezana sa neželjenim ishodima u MS, povezanim sa fizičkim invaliditetom i kognitivnim oštećenjem [5, 6]. Učestalost dijabetesa i poremećaja metabolizma glukoze u MS populaciji ispitivana je u nekoliko istraživanja a rezultati su, kao i za ostale biohemijske parametre koji utiču faktore rizika za CVB u MS populaciji, prilično nekonzistentni. Većina studija pokazuje da je učestalost dijabetesa tipa II u MS populaciji ista ili malo povišena u odnosu na opštu populaciju [7]. Informacije o patofiziološkim mehanizmima koji leže u osnovi interakcija MS i IR su oskudne. Smatra se da su glavne veze između ovih poremećaja sistemska hronična upala i oksidativni stres. Ovi procesi su posredovani različitim citokinima, hemokinima, komplementom i drugim medijatorima, sintetisanim usljed inflamatornih događaja. Pokazalo se da ova pritajena inflamacija može dovesti do oštećenja neurona [8]. Holesterol je neophodan za formiranje mijelina, ali takođe može da modulise mehanizme uključene u adaptivne imune odgovore [9]. Uviše istraživanja je pokazano da kolesterol može imati uzročnu vezu sa pojavom MS, pozitivnu povezanost sa progresijom invaliditeta kod MS, moguću

terapeutsku ulogu u neuroreparaciji, te važnu ulogu kao biomarker koji predviđa klinički tok MS i terapijski odgovor [10]. U nekoliko dosadašnjih istraživanja na ovu temu potvrđeno je da ljudi sa relapsno-remitentnim tokom bolesti imaju više nivoe holesterola u poređenju s opštom populacijom, dok druga istraživanja pokazuju suprotan rezultat [11, 12]. Što se tiče uloge holesterola kao biomarkera bolesti, u akutnoj inflamatornoj epizodi demijelinizacije kod MS, primjećuje se viši nivo serumskog prekursora holesterola 24S-hidroksiholessterola. Sa progresijom bolesti, može doći do povećanog gubitka aksona, što dovodi do niskog nivoa 24S-hidroksiholessterola u plazmi. Volumen lezija na T2W snimcima magnetne rezonance (MR) u PPMSi volumen hipointenznih lezija na T1W sekvenci uRRMS, takođe su u pozitivnoj korelaciji sa nivoom 24S-hidroksiholessterola [13]. Postoji ograničena dostupnost terapija koje modifikuju bolest za osobe sa PMS zbog složenosti bolesti, zbog čega je posebno teško identifikovati ciljeve za neuroprotekciju [14]. Nedavno istraživanje o uticaju holestrola u MS, identifikuje sekretome povezane sa holesterolom kao ključni faktori neurotoksičnog oštećenja u PMS i pokazuje da se ove intrinzične ćelijske disfunkcije mogu farmakološki ciljati, nudeći mogućnosti za precizne intervencije u podskupovima moždanih ćelija koje su ranije zanemarene, uključujući neuralne matične/progenitorne ćelije [15].

Cilj našeg istraživanja bio je da utvrdimo vezu između kliničkog toka MS i određenih faktora rizika za CVB.

METOD

Studija je osmišljena kao studija presjeka i uključivala je 100 pacijenata sa dijagnozom definitivne MS. Istraživanje je sprovedeno u Centru za MS, Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske (UKCRS), Banja Luka. Svoj dobrovoljni pristanak za učešće u istraživanju ispitanici su potvrdili



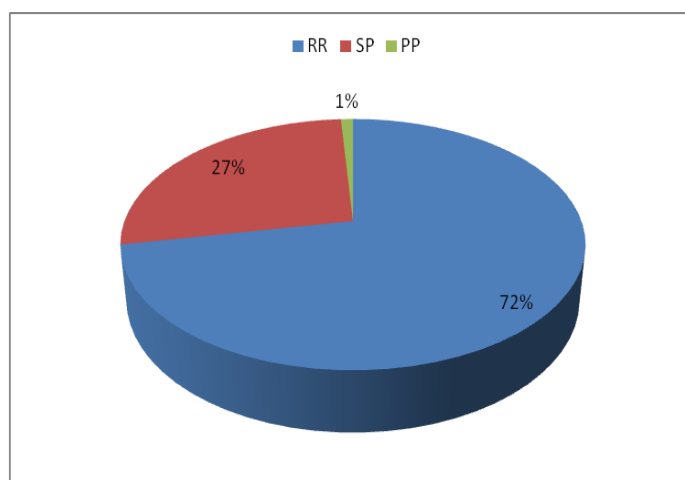
svojim potpisima, uz prethodno odobrenje Etičkog komiteta UKCRS. Kriterijumi isključenja bili su upotreba statina i kortikosteroida u hroničnoj terapiji, kao i relaps u poslednjih mjesec dana. Evidentirani su demografski podaci: starost, pol, stepen obrazovanja, zanimanje, zaposlenost. Zabilježeni su i klinički podaci: trajanje bolesti, starost na početku bolesti, klinički oblik MS i stepen neurološkog deficita korišćenjem proširene skale statusa invaliditeta (EDSS) [16]. Svim ispitanicima su uzeti uzorci krvi natašte, nakon gladovanja tokom noći, a izmjeren je ukupan holesterol, lipoprotein niske gustine (LDL), lipoprotein visoke gustine (HDL), nivoi triglicerida, fibrinogena i glikemije. Referentne ciljane vrednosti su definisane prema preporukama Američkog koledža za kardiologiju/Američkog udruženja za srce (ACC/AHA) i Američkog udruženja za

dijabetes (ADA) [17]. Statistička analiza prikupljenih podataka uključivala je metode deskriptivne statistike (MEAN, standardna devijacija, MODE, MEDIAN, SKWENESS/KURTOSIS), χ^2 test, korelacionu analizu (Spirmanov test korelacije).

REZULTATI

Naš uzorak je činila grupasacinjena od 100 pacijenata sa definitivnom dijagnozom MS. Prosječna vrijednost EDSS skora u našoj grupi pacijenata je 3.7 ± 2.1 . Na osnovu količnika te vrijednosti i dužine trajanja bolesti dobijena je srednja vrijednost indeksa progresije bolesti koji je u našoj grupi pacijenata 0.9 ± 1.0 . Kada je u pitanju klinička forma MS podaci su prikazani u Grafikonu 1.

Grafikon 1. Distribucija pacijenata prema kliničkoj formi bolesti



RR – relapsno remitentna, SP – sekundarno progresivna, PP – primarno progresivna

Da bismo ustanovili da li postoji zavisnost između kliničke forme bolesti i ranije navedenih atributivnih parametara (klasifikovanih na patološki i normalan nivo) koristili smo hi kvadrat test.

U tabeli 1. su prikazane sve statistike hi kvadrat testa, sa pripadajućom p – vjerovatnoćom, pri čemu su u nastavku detaljnije analizirane samo one veličine kod kojih je prisutna zavisnost, a to su holesterol, LDL, glikemija (Tabela 1).



Tačnije, kod ovih varijabli postoji zavisnost između toka MS i toga da li izabrani parametar ima patološki ili normalan nivo.

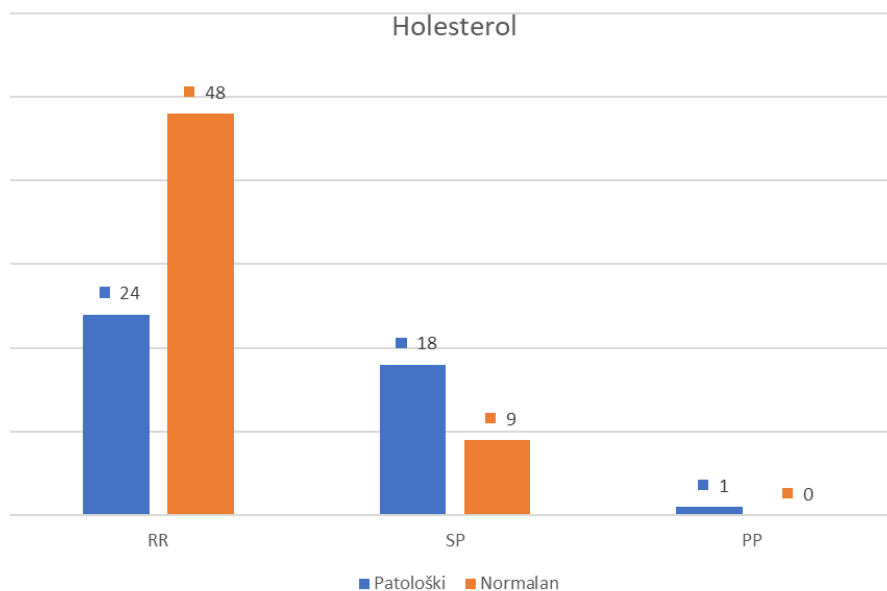
Tabela 1. Zavisnost između kliničke forme MS i odabranih varijabli

	Hi kvadrat test	
	Vrijednost	Signifikantnost
Hol. normalan * TokMS	10,241	0,006
HDLnormalan * TokMS	3,863	0,145
LDLnormalan * TokMS	8,698	0,013
TGnormalan * TokMS	0,178	0,915
Glik. normalna * TokMS	30,041	0,000
Fibr. normalan* TokMS	2,039	0,729

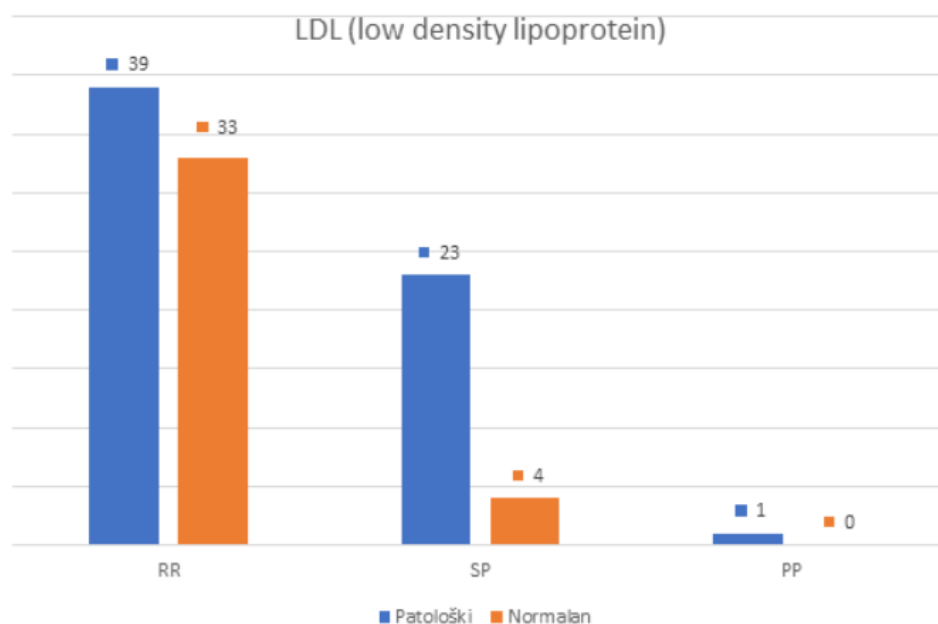
Hol. –holesterol, HDL –high density lipoprotein, LDL –low density lipoprotein, TG –trigliceridi, Glik. –glikemija, Fibr. –fibrinogen

Struktura pacijenata po posmatranim obilježjima, gdje se uočava statistička zavisnost prikazana je na sljedećim grafikonima.

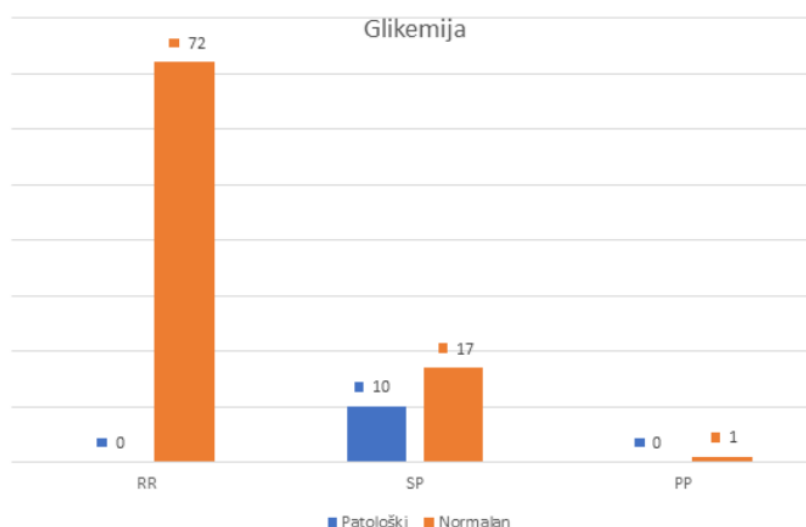
Grafikon 2. Klinička forma MS i ukupni kolesterol



Grafikon 3 . Klinička forma MS i LDL kolesterol



Grafikon 4. Klinička forma MS i glikemija



U našoj studiji određivana je i korelacija između indeksa progresije bolesti i nivoa holesterola i njegovih frakcija, te nivoa triglicerida, ali tu nije pokazana statistička značajnost. Određivanjem koeficijenta proste linearne korelacije utvrđena je visoka statistička značajnost između varijabli LDL-holesterol ($r=0.87$), gdje je prisutna direktna i veoma visoka povezanost, dok za ostale parametre,

uključujući glikemiju, ta zavisnost nije pokazana.

Takođe, u odnosu na EDSS utvrđena je statistički značajna korelacija (Spirmanov koeficijent) za varijable ukupni holesterol ($r=0.33$, $p=0.01$) i LDL ($r=0.29$, $p=0.03$). To znači da promjena u koncentraciji holesterola i LDL dovodi do promjene u EDSS skor (Tabela 2.).



Tabela 2. Korelacija ispitivanih varijabli u MS grupi u odnosu na EDSS (Spirmanov koeficijent).

Spirmanov koeficijent		EDSS	Hol.	HDL	LDL	TG	Glik.	Fibr.
EDSS	Vrijednost	1.000	.330 (**)	.086	.296 (**)	.032	.190	.052
	Signifikantnost	.	.001	.394	.003	.753	.058	.609
	N	100	100	100	100	100	100	100

EDSS – expanded disability status scale, Hol. –holesterol, HDL –high density lipoprotein, LDL –low density lipoprotein, TG –trigliceridi, Glik. –glikemija, Fibr. –fibrinogen

RASPRAVA

Dostupan je samo mali broj informacija o tome kako nivo serumskog holesterola i triglicerida utiče na progresiju MS. U našoj studiji u tu svrhu određivana je korelacija između indeksa progresije bolesti i nivoa holesterola i njegovih frakcija, ali tu nije pokazana statistička značajnost, za razliku od visoke statističke značajnosti u smislu povezanosti nivoa LDL i ukupnog holesterola ($r=0.87$). Takođe, pokazali smo da promjena u koncentraciji ukupnog i LDL holesterola dovodi do promjene u EDSS skor, u smislu da povišene vrijednosti ovih frakcija holesterola imaju ljudi sa MS kod kojih je zabilježen veći stepen fizičke onesposobljenosti u momentu ispitivanja. Gotovo identični rezultati pokazani su u studiji Palavra i sar. u smislu da je LDL nivo, posebno oksidiranog LDL, pokazao pozitivnu i značajnu korelaciju sa EDSS skorom ($r=0.458$; $p=0.011$) [18]. U studiji Jamroz-Wisniewskae i sar. kod MS pacijenata identifikovana je hiperholesterolemija i sniženje antioksidativnog enzima vezanog za HDL metabolizam, paraoksonaze-1, u toku relapsa [19]. U studiji Tetey i sar. je pokazano da povišene vrijednosti parametara lipidnog profila, uključujući visok ukupni holesterol i visok LDL, imaju značajnu korelaciju sa višim nivoom fizičke onesposobljenosti [20]. U studiji Zanga i sar. pokazano je da su nivoi lipida i genski polimorfizmi povezani sa lipidima pojedinačno i zajedno bili povezani sa značajno povećanom progresijom invaliditeta u MS

[21]. U studiji Gubileia i sar. utvrđeno je da je povišen nivo ukupnog holesterola povezan sa porastom broja gadolinijum prebojenih lezija u klinički izolovanom sindromu sugestibilnom na MS [22]. U našem istraživanju smo ustanovili i da kod parametara ukupni i LDL holesterol postoji zavisnost između toka MS i toga da li izabrani parametar ima patološki ili normalan nivo (holesterol $p=0.006$, LDL $p=0.013$), dok za HDL holesterol i trigliceride nije utvrđena ta zavisnost (Tabela 1.). U našoj kohorti veći broj pacijenata u grupi oboljelih sa SP formom bolesti imao je patološki nivo holesterola, u odnosu na pacijente sa RR formom bolesti, dakle sa progresijom bolesti povećava se udio pacijenata sa povišenim vrijednostima holesterola. To praktično znači da je jedna trećina pacijenata u RR formi imala povišen holesterol, a taj se nivo u SP formi penjao na dvije trećine. Jedini pacijent od 100 u MS grupi koji je imao PP formu bolesti imao je, takođe, povišen holesterol (Grafikon 2.). Potom, veći broj pacijenata u grupi oboljelih sa SP formom bolesti imao je povišen nivo LDL holesterola, u odnosu na pacijente sa RR formom bolesti što znači da se sa progresijom bolesti povećavaudio pacijenata sa povišenim vrijednostima LDL holesterola (Grafikon 3.). Rezultati studije sa velikim brojem učesnika iz NARCOMS registra (North American Research Committee on Multiple Sclerosis) pokazali su da postoji značajna povezanost između vaskularnih komorbiditeta, uključujući hiperholesterolemiju, i ranijeg invaliditeta kod



ljudi sa MS [23]. Rezultati Weinstock-Guttman i sar. ukazuju da povišen nivo holesterola i triglicerida negativno utiču na tok bolesti u smislu povećanja fizičke onesposobljenosti, a da viši nivo HDL povoljno utiče na antiinflamatorne procese u sklopu MS [24]. U našem istraživanju ustanovili smo da postoji zavisnost između toka bolesti i nivoa glukoze u krvi, klasifikovanog na patološki i normalan nivo ($p=0.000$) (Tabela 1.). To znači da su svi pacijenti u RR formi u našoj studiji imali normalnu glikemiju, a taj se nivo u SP formi spuštao na 63%. Jedini pacijent od 100 u MS grupi koji je imao PP formu bolesti imao je normalnu glikemiju (Grafikon 4.). U našoj studiji je određivana i korelacija između indeksa progresije bolesti i nivoa glukoze u krvi, ali tu nije pokazana statistička značajnost, kao ni između EDSS skora i nivoa glikemije (Tabela 2.). Jedna studija je otkrila skoro udvostručenje (40% prevalencija IR kod osoba sa MS u odnosu na zdrave osobe (21%), kao i povezanost IR sa stepenom invaliditeta ljudi sa multiplom sklerozom [25]. Ruiz-Argueles i sar. su identifikovali prisustvo IR kod 51% ljudi sa MS u svojoj kohorti, i demonstrirali postojanje korelacije IR sa stepenom invaliditeta i sa sekundarno-progresivnom fenotipom MS [26]. Penesova i sar. su pokazali prisustvo poremećenog metabolizma glukoze i funkcionisanja insulina čak i kod novodijagnostikovanih pacijenata sa MS [27].

ZAKLJUČAK

Uvažavajući novi koncept zdravlja mozga koji naglašava neophodnost rane primjene imunomodulatorne terapije, zajedno sa drugim odgovarajućim koracima za očuvanje moždanog tkiva i optimizaciju zdravlja mozga (fizička aktivnost, prestanak pušenja, regulacija tjelesne težine, kontrola komorbiditeta) možemo zaključiti da naši nalazi ukazuju na to, da bi učinak mjerenja glukoze i lipidnog statusa, te korekcija štetnih faktora životnog stila koji dovode do poremećaja ovih parametara, trebao biti

uključen u standarde brige o zdravlju mozga kod pacijenata sa MS, kao što je već etablirana praksa u sklopu prevencije i liječenja CVB [28].

LITERATURA

1. Magyari M, Sorensen P. Comorbidity in Multiple Sclerosis. *Front. Neurol.* 2020;11: 851.
2. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis-A review. *Eur. J. Neurol.* 2019; 26: 27-40.
3. Nociti V, Romozzi M. The Importance of Managing Modifiable Comorbidities in People with Multiple Sclerosis: A Narrative Review. *J Pers Med.* 2023;13(11):1524.
4. Maric G, Pekmezovic T, Tamas O, Veselinovic N, Jovanovic A, Lalic K, et al. Impact of comorbidities on the disability progression in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2022;145:24-29.
5. Kowalec K, McKay K, Patten S, Fisk J, Evans C, Tremlett H, et al. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis. *Neurology.* 2017;89:2455-2461.
6. Giannopoulos V, Stavrogianni K, Christouli N, Kitsos D, Sideri E, Bakalidou D, et al. Do cardiovascular disease comorbidities affect the cognitive function of Multiple Sclerosis patients? *J. Clin. Neurosci.* 2023;112:20-24.
7. Giannopoulos V, Palaodimou L, Kitsos D, Papagiannopoulou G, Stavrogianni K, Chasiotis A, et al. The Prevalence of Diabetes Mellitus Type II (DMII) in the Multiple Sclerosis Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(15):4948.
8. Jakimovski D, Guan Y, Ramanathan M, Weinstock Guttman B, Zivadinov R. Lifestyle-based modifiable risk factors in multiple sclerosis: review of experimental and clinical findings. *Neurodegener Dis Manag.* 2019; 9:149-72.
- I. Lavrnja, et al. Expression profiles of cholesterol



- metabolism-related genes are altered during development of experimental autoimmune encephalomyelitis in the rat spinal cord. *Sci. Rep.* 2017; 17: 2702
9. Evangelopoulos M, Georgios K, Fotini B, Manolis M. "Cholesterol levels in plasma and cerebrospinal fluid in patients with clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis." *Neurobiology Disease* 174 (2022): n. pag.
 10. Lorincz B, Jury EC, Vrablik M, Ramanathan M, Uher T. The role of cholesterol metabolism in multiple sclerosis: From molecular pathophysiology to radiological and clinical disease activity. *Autoimmun Rev.* 2022;21(6):103088.
 11. Salemi G, Gueli MC, Vitale F, et al. Blood lipids, homocysteine, stress factors, and vitamins in clinically stable multiple sclerosis patients. *Lipids Health Dis.* 2010; 9:25-33.
 12. Kamma E, Lasisi W, Libner C, Ng HS, Plemel JR. Central nervous system macrophages in progressive multiple sclerosis: relationship to neurodegeneration and therapeutics. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):45.
 13. Rajh DS, Lucchinetti C, Calabresi M. Multipla skleroza. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378:169-180
 14. Ionescu R, Nicaise A, Reisz J, Williams E, Prasad P, Willis C, et al. Increased cholesterol synthesis drives neurotoxicity in patient stem cell-derived model of multiple sclerosis. *Cell Stem Cell.* 2024;31(11):1574-1590.
 15. Kurtzke JF. Rating neurologic instrument in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444-52.
 16. Arnett D, Blumenthal R, Albert M, Buroker A, Goldberger Z, Hahn E, et al. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 10:140:e596-646.
 17. Palavra F, Marado D, Mascarenhas-Melo F, et al. New markers of early cardiovascular risk in multiple sclerosis patients: oxidized-LDL correlates with clinical staging. *Dis Markers* 2013;34(5): 341-8.
 18. Jamroz-Wisniewska A, Beltovski J, Stelmasiak Z, et al. Paraoxonase 1 activity in different types of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15:399-402.
 19. Tettey P, Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Dwyer T, et al. An adverse lipid profile is associated with disability and progression in disability, in people with MS. *Mult Scler.* 2014;20: 1737-44.
 20. Y. Zhang, et al. Lipid-related genetic polymorphisms significantly modulate the association between lipids and disability progression in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2019;636-644.
 21. Giubilei F, Antonini G, Di S. Blood cholesterol and MRI activity in first clinical episode suggestive of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002;106:109-112.
 22. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010; 74(13):1041-7.
 23. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Mahfooz N, et al. Serum lipid profiles are associated with disability and MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2011;8:127.
 24. Oliveira S, Colado Simao A, Kallaur P, Delicato de Almeida E., Kaminami Morimoto H, et al. Disability in patients with multiple sclerosis: influence of insulin resistance, adiposity, and oxidative stress. *Nutrition* 2014;30:268-273.



25. Ruiz-Argüelles A, Méndez-Huerta M, Lozano C, Ruiz-Argüelles G. Metabolomic profile of insulin resistance in patients with multiple sclerosis is associated to the severity of the disease. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018; 25: 316–321.
26. Penesova A, Vlcek M, Imrich R, Vernerova L, Marko A, Meskova M. Hyperinsulinemia in newly diagnosed patients with multiple sclerosis. *Metab. Brain. Dis.* 2015; 30: 895–901.
27. Hobart J, Bowen A, Pepper G, Crofts H, Eberhard L, Berger T, et al. International consensus on quality standards for brain health focused care in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2019; 25: 1809–1818.

Summary

Introduction: A large number of previous studies suggest that vascular comorbidities can have a significant impact on the clinical course of multiple sclerosis (MS). **Objective:** The aim of this study was to determine the association between biochemical risk factors for cerebrovascular disease (CVB) and the clinical course of MS in our population. **Method:** A cross-sectional study included 100 MS. For estimation of the degree of physical disability, the Expanded Disability Status Scale (EDSS) was used, and for clinical and demographic data a general questionnaire was used. In order to collect data on the risk factors for CVB, the questionnaire for examining risk factors for vascular disease among patients with MS was used. **Result:** In our group of patients, 77 had relapsing remitting, 27 secondary progressive, 1% primary progressive form of the disease. We showed that there is a dependence between the clinical form of the disease and the value of total cholesterol ($p=0.006$), LDL ($p=0.013$), and glycemia ($p=0.000$). By determining the simple linear correlation coefficient, a high statistical significance was determined between the variables LDL-cholesterol ($r=0.87$), and in relation to the EDSS, a statistically significant correlation (Spearman's coefficient) was determined for total cholesterol ($r=0.33$, $p=0.01$) and LDL ($r=0.29$, $p=0.03$). **Conclusion:** Our findings indicate that the performance of measuring glucose and lipid status, and correction of harmful lifestyle factors that lead to disturbances of these parameters, should be included in the standards of care for brain health in MS patients, as well as in the prevention and treatment of CVB. **Key words:** cholesterol, glycemia, physical disability, multiple sclerosis

Autor za kontakt:

Daliborka Tadić

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske,

Ul. 12 beba bb, 78000 Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

*Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

†Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

‡Klinika za pedijatriju, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

§Klinika za bolesti uha, grla i nosa, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

& Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina