

Aleksandra Jotić<sup>1</sup>, Nebojša M. Lalić<sup>1</sup>, Nadežda Čovičković Šternić<sup>2,2</sup>, Vladimir Kostić<sup>2</sup>, Katarina Lalić<sup>1</sup>, Tanja Miličić<sup>1</sup>, Milija Mijailović<sup>2</sup>, Ljiljana Lukić<sup>1</sup>, Nataša Rajković<sup>1</sup>, Marija Maćešić<sup>1</sup>, Sandra Aleksić<sup>1</sup>, Jelena Seferović Mitrović<sup>1</sup>, Ljubica Stošić, Miroslava Zamaklar<sup>1</sup>

## ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR U PACIJENATA SA TIPOM 2 DIJABETESA: POVEZANOST SNIŽENE INSULINSKE SENZITIVNOSTI I POREMEĆAJA FIBRINOLIZE

**Sažetak:** Uloga i značaj insulinske senzitivnosti (IS), kao i povezanost IS sa poremećajem fibrinolize za ispoljavanje ishemijskog moždanog udara (IMU) još uvek nije razjašnjen. Cilj istraživanja je bio da se analiziraju nivoi IS i insulinemije, kao i njihova povezanost sa nivoom plazminogen aktivator inhibitora 1 (PAI-1) u 34 pacijenta sa tipom 2 dijabetesa (T2D) i IMU (grupa A), 30 pacijenata sa T2D bez IMU (grupa B), 33 pacijenta sa IMU bez T2D (grupa C) i 33 zdrave kontrole (grupa D). Postojanje IMU potvrđeno je na osnovu kliničkog i nalaza neurovizuelizacionih procedura. IS je određivana metodom minimalnog modela (Si indeks). Nivo insulina je određen metodom radioimunoeseja, a nivo PAI-1 određivan je hromogenim plazminogen/plazmin supstrat esejom. Rezultati su pokazali da su nivoi Si bili značajno niži u grupi A u poređenju sa B ( $1.17 \pm 0.66$  i  $2.79 \pm 0.62 \text{ min}^{-1}/\text{mU/lx}10^4$ ;  $p < 0.001$ ), kao i u grupi C u odnosu na D ( $3.25 \pm 0.84$  i  $6.03 \pm 1.69 \text{ min}^{-1}/\text{mU/lx}10^4$ ;  $p < 0.001$ ). Grupa A je imala značajno više nivoe insulinemije u poređenju sa grupom B ( $19.46 \pm 4.11$  i  $14.79 \pm 1.75 \text{ mU/l}$ ;  $p < 0.001$ ), kao i grupa C u odnosu na D ( $15.16 \pm 2.23$  i  $7.54 \pm 2.03 \text{ mU/l}$ ;  $p < 0.001$ ). Nivo PAI-1 je bio značajno viši u grupi A u odnosu na B ( $7.78 \pm 1.05$  i  $4.56 \pm 0.71 \text{ mU/l}$ ;  $p < 0.001$ ) i u grupi C u odnosu na D ( $4.65 \pm 0.69$  i  $3.48 \pm 1.29 \text{ mU/l}$ ;  $p < 0.001$ ).

<sup>1</sup> Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd

<sup>2</sup> Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, ajotic@sbb.rs

Pokazana je korelacija Si sa nivoom PAI-1, u ispitanika sa i bez T2D. Rezultati ukazuju da snižena insulinska senzitivnost, udružena sa kompenzatornom hiperinsulinemijom, može ostvarivati svoj aterogeni uticaj na ispoljavanje IMU i preko sniženja fibrinolize.

**Ključne reči:** ishemijski moždani udar, tip 2 dijabetesa, insulinska senzitivnost, plazminogen aktivator inhibitora -1 (PAI-1)

**Abstract:** The role of insulin sensitivity (IS), as well as the association of IS with fibrinolysis impairment, in the occurrence of ischemic stroke, has not been clarified. The study was aimed to analyze IS, plasma insulin (PI) and plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 levels in 34 type 2 diabetics (T2D) with ischemic stroke (group A), 30 T2D without ischemic stroke (group B), 33 nondiabetics with ischemic stroke (group C) and 33 healthy controls (group D). Ischemic stroke was confirmed by clinical and neuroimaging criteria. IS levels were determined by the minimal model analysis (Si index). Plasma insulin levels were measured by radioimmunoassay and PAI-1 activity was performed by the plasminogen chromogenic plasmin substrate assay. We found that Si levels were significantly lower in group A vs. B ( $1.17 \pm 0.66$  vs.  $2.79 \pm 0.62 \text{ min}^{-1}/\text{mU}/\text{L} \times 10^4$ ;  $p < 0.001$ ) and in C vs. D ( $3.25 \pm 0.84$  vs.  $6.03 \pm 1.69 \text{ min}^{-1}/\text{mU}/\text{L} \times 10^4$ ;  $p < 0.001$ ), while PI levels were higher in group A vs. B ( $19.46 \pm 4.11$  vs.  $14.79 \pm 1.75 \text{ mU}/\text{L}$ ;  $p < 0.001$ ) and in C vs. D ( $15.16 \pm 2.23$  vs.  $7.54 \pm 2.03 \text{ mU}/\text{L}$ ;  $p < 0.001$ ). Also, PAI-1 activity was significantly higher in group A vs. B ( $7.78 \pm 1.05$  i  $4.56 \pm 0.71 \text{ mU}/\text{L}$ ;  $p < 0.001$ ) and in C vs D ( $4.65 \pm 0.69$  i  $3.48 \pm 1.29 \text{ mU}/\text{L}$ ;  $p < 0.001$ ). Moreover, Si levels correlated with PAI-1, both in T2D and nondiabetics. Our results indicate that appearance of ischemic stroke was associated with decreased insulin sensitivity, together with compensatory hyperinsulinemia, both in T2D and nondiabetics. Our results imply that impaired insulin sensitivity exerts its atherogenic influence, at least in part, by decreased fibrinolysis.

**Key words:** ischemic stroke, type 2 diabetes, insulin sensitivity, plasminogen activator inhibitor -1 (PAI-1)

## Uvod

Snižena insulinska senzitivnost (IS) je značajan činilac u razvoju ateroskleroze (1), i predstavlja poznati faktor rizika za ispoljavanje ishemijskog moždanog udara (IMU) (2,3). Iako mehanizmi putem kojih snižena IS utiče na razvoj vaskularnih događaja nisu u potpunosti rasvetljeni, smatra se da uključuju hiperglikemiju (4), dislipidemiju, hipertenziju, hipofibrinolizu i endotelijalnu disfunkciju (5). Istovremeno, snižena IS, odnosno insulinska rezistencija, predstavlja važan patofiziološki mehanizam u nastanku tipa 2 dijabetesa (T2D) (6).

Prethodna istraživanja su ukazala na postojanje direktne povezanosti između različitih podtipova IMU i insulinske rezistencije, određivane različitim metaboličkim testovima, kako u obolelih od T2D, tako i u osoba bez dijabetesa (2,3). Istovremeno, pokazano je da je insulinska rezistencija bila značajno viša u nedijabetičara sa razvijenom i ekstrakranijalnom i intrakranijalnom aterosklerozom u odnosu na ispitanike koji su imali samo intra-, odnosno samo ekstrakranijalnu aterosklerozu (7).

Takođe, hiperinsulinemija, koja se može koristiti kao parametar insulinske rezistencije u nedijabetičara, a često je, mada ne i obavezno, prisutna kao kompenzatorni odgovor na insulinsku rezistenciju u bolesnika sa T2D (8), prepoznata je kao nezavisan faktor rizika za ispoljavanje IMU (9,10).

Istovremeno, sa insulinskom rezistencijom su povezani i drugi relevantni aterosklozi faktori kao što su hiperkoagulabilnost i hipofibrinoliza (11). Tako je pokazana pozitivna korelacija između snižene IS i poremećaja fibrinolize u koronarnoj bolesti, u pacijenata sa ili bez T2D (12). Međutim, povezanost IS sa nivoom plazminogen aktivator inhibitora 1 (PAI-1) u IMU još uvek nije razjašnjena.

Uzimajući u obzir sve navedeno, ispitivali smo povezanost insulinske senzitivnosti i poremećaja fibrinolize kao potencijalnog mehanizma koji leži u osnovi ispoljavanja IMU u obolelih od T2D, kao i u nedijabetičara.

## ***Cilj***

Ispitati povezanost insulinske senzitivnosti i nivoa fibrinolize u ispoljavanju IMU u obolelih od T2D.

## ***Metode***

### ***Ispitanici***

U istraživanje je bilo uključeno 64 obolela od T2D koji su bili podeljeni u dve grupe, T2D sa (N=34) i bez IMU (N=30), 33 nedijabetičara sa IMU i 33 zdrava ispitanika.

Dijagnoza T2D je utvrđena prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije (13).

Dijagnoza IMU je utvrđena od strane neurologa, na osnovu kliničkog i nalaza vizuelizacionih metoda, kompjuterizovane tomografije endokranijuma i magnetne rezonance, sprovedenih tokom dva uzastopna pregleda, u toku prvih sedam dana od nastanka IMU u Institutu za neurologiju Kliničkog centra Srbije (14).

U istraživanje su uključeni oboleli sa IMU kod kojih nisu registrovani znaci kardioembolijskog moždanog udara, kao ni koronarne bolesti, utvrđene na osnovu

podataka o prethodnom infarktu miokarda sa potvrđenim porastom kardijalnih enzima ili na osnovu rezultata koronarne angiografije. U studiju su bili uključeni oboleli od T2D na terapiji peroralnim antihiperглиkemijskim agensima, dok su bili isključeni pacijenti na insulinskoj terapiji, kao i oni sa drugim endokrinološkim, infektivnim ili malignim oboljenjima. Svi ispitanici, sa ili bez IMU, pokazivali su sličan nivo fizičke aktivnosti. Metabolička evaluacija je sprovedena na Institutu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, nakon što su ispitanici u potpunosti obavešteni i dali informisani pristanak za učešće u studiji.

### ***Plan testiranja ispitanika***

U toku jednodnevnog ispitivanja, sproveden je fizikalni pregled, metaboličko testiranje i uzeti su podaci koji su se odnosili na prethodna oboljenja, aktuelnu medikaciju i navike. U svakog ispitanika obavljeno je merenje telesne težine (TT) i telesne visine (TV) i na osnovu toga izračunat je indeks telesne mase (ITM) prema sledećoj formuli:

$$\text{ITM (kg/m}^2\text{)} = \text{TT (kg)} / \text{TV (m)}^2$$

Dijagnoza hipertenzije utvrđena je na osnovu kriterijuma Svetske zdravstvene organizacije (sistolni/dijastolni krvni pritisak  $\geq 140/\geq 90$  mm Hg) ili na osnovu podataka o uzimanju antihipertenzivne terapije) (15).

### ***Metaboličko ispitivanje***

Metaboličko ispitivanje je sprovedeno nakon najmanje 6 meseci od pojave IMU i to nakon 12h gladovanja. Insulinska senzitivnost evaluirana je testom intravenske glukozne tolerancije sa učestalim uzimanjem uzoraka (frequently sampled intravenous glucose tolerance – FSIGT) i kompjuterskom obradom dobijenih rezultata korišćenjem metode minimalnog modela radi određivanja parametra, odnosno indeksa insulinske senzitivnosti (Si) (16). U toku ovog oblika FSIGT testa, uzorci za određivanje nivoa glukoze i insulina u plazmi uzimani su neposredno pre i u 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 20, 23, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 160 i 180 minutu posle stimulacije sa 0.3g/kgTT iv. glukoze. U cilju dobijanja odgovarajuće krive opadajućih vrednosti glikemije i insulinemije, koja omogućava adekvatnu obradu podataka kompjuterskim modelom, primenjena je kontinuirana iv. infuzija insulina kroz poseban venski pristup, brzinom od 4mU/kg/min, u trajanju od 5 minuta, između 20. i 25. minuta testa.

Obrada vrednosti glikemije i insulinemije obavljena je korišćenjem kompjuterskog programa minimalnog modela (MINMOD), dobijenog ljubaznošću dr Ričarda Bergmana iz Univerziteta Južne Kalifornije u Los Anđelesu.

### ***Laboratorijske analize***

Vrednost nivoa glikemije u serumu određena je metodom korišćenja enzima glikozo-oksidade (pribor Beckman), dok je vrednost nivoa insulinemije u serumu određena metodom radioimunoeseja (pribor INEP – Zemun). Vrednost nivoa aktivnosti PAI-1 u plazmi određena je metodom hromogenog plazminogen/plazmin supstrat eseja (pribor Boehringer).

### ***Statističke analize***

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna greška (SE). Za kontinuirane varijable u svakoj grupi ispitanika primenjena je analiza varijanse (ANOVA) sa post hoc Bonferoni (Bonferonni) testom, dok je za diskontinuirane varijable korišćen  $\chi^2$  test. Statistička značajnost razlike definisana je na nivou  $p < 0.05$ . Statističke analize izvršene su pomoću SPSS softvera za personalne računare.

### ***Rezultati***

#### ***Kliničke karakteristike ispitanika***

Kliničke karakteristike ispitanika prikazane su u tabeli 1. Starosna dob, trajanje dijabetesa i period od ispoljavanja IMU nisu se značajno razlikovali između grupa. Svi ispitanici su bili umereno gojazni (ITM: A:  $27.56 \pm 3.11$  vs B:  $27.62 \pm 3.70$  vs C:  $26.21 \pm 4.15$  vs D:  $26.34 \pm 2.36$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = NS$ ), a u obolelih od T2D registrovana je zadovoljavajuća glikoregulacija pre metaboličkog testiranja. Pacijenti sa IMU, kako oni sa T2D tako i nedijabetičari, imali su višu prevalencu hipertenzije u poređenju sa zdravim ispitanicima, uz usaglašene vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska.

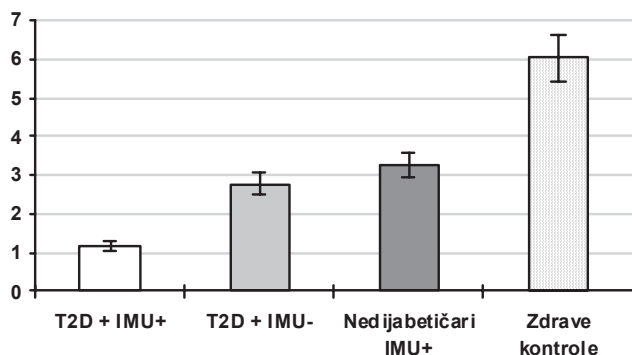
Svi oboleli od T2D su bili na monoterapiji preparatom metformina ili na kombinovanoj terapiji, metformin i sulfonilureja, bolesnici sa hipertenzijom su dobijali antihipertenzivnu terapiju (inhibitore angiotenzin-konvertujućeg enzima, blokatore kalcijumskih kanala, ili njihovu kombinaciju), bolesnici sa IMU uzimali su antiagregacionu terapiju.

Tabela 1. Kliničke karakteristike pacijenata sa tipom 2 dijabetesa (T2D) i nedijabetičara sa ili bez ishemijskog moždanog udara (IMU). Podaci su n, aritmetičke sredine  $\pm$  SE. \* $p < 0.001$  A, B, C u poređenju sa zdravim kontrolama

	T2D <sup>+</sup> IMU <sup>+</sup> A	T2D <sup>+</sup> IMU <sup>-</sup> B	Nedijabetičari IMU <sup>+</sup> C	Zdrave kontrola D
n (M/Ž)	34 (16/18)	30 (15/15)	33 (16/17)	33 (15/18)
Starost (godine)	57.01 $\pm$ 2.20	58.10 $\pm$ 2.57	57.63 $\pm$ 2.79	57.87 $\pm$ 2.63
Trajanje dijabetesa (godine)	4.82 $\pm$ 1.78	5.84 $\pm$ 2.4	-	-
Vreme proteklo od nastanka IMU (godine)	1.14 $\pm$ 0.39	-	1.01 $\pm$ 0.21	-
HbA1c (%)	7.35 $\pm$ 0.31*	7.23 $\pm$ 0.24*	5.67 $\pm$ 0.48	4.9 $\pm$ 0.4
Hipertenzija	22 (64.7%)	19 (63.3%)	19 (57.6%)	5 (15.2%)*
Sistolni krvni pritisak (mm Hg)	152.4 $\pm$ 4.2	154.1 $\pm$ 4.4	151.1 $\pm$ 2.9	135 $\pm$ 3.0*
Dijastolni krvni pritisak (mm Hg)	90.4 $\pm$ 5.7	92.9 $\pm$ 4.9	88.6 $\pm$ 3.1	80 $\pm$ 1.2*
Pušenje	13 (38.2%)	11 (36.7%)	12 (36.4%)	10 (30.3%)
Metformin/Metformin+sulf.	6 / 28	8 / 22	-	-
Antiagregacioni agensi	34 (100%)	30 (100%)	33 (100%)	0 (0%)
Hipolipemici	11 (33%)	5 (16.6%)	4 (12.1%)	0 (0%)

### ***Insulinska senzitivnost***

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su nivoi Si bili značajno niži u obolelih od T2D i IMU, u poređenju sa obolelima od T2D bez IMU (1.17 $\pm$ 0.66 i 2.79 $\pm$ 0.62 min<sup>-1</sup>/mU/lx10<sup>4</sup>;  $p < 0.001$ ). Takođe, ispitanici bez T2D a sa IMU su imali značajno niže nivoe Si u odnosu na kontrolnu grupu (3.25 $\pm$ 0.84 i 6.03 $\pm$ 1.69 min<sup>-1</sup>/mU/lx10<sup>4</sup>;  $p < 0.001$ ) (grafikon 1). Najniži nivo insulinske senzitivnosti registrovan je u obolelih od T2D i IMU.

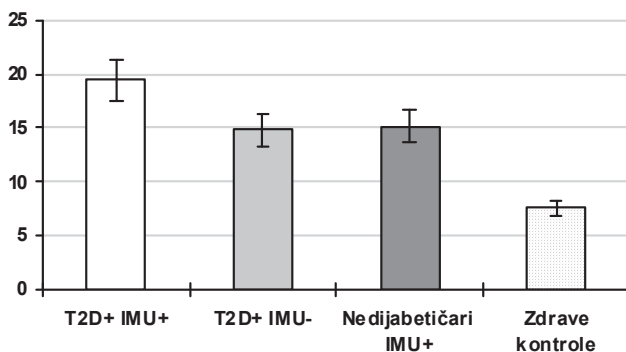
Si ( $\text{min}^{-1}/\text{mU}/\text{L} \times 10^4$ )

Grafikon 1. Vrednosti su aritmetička sredina  $\pm$  SE. Stubići pokazuju vrednosti Si određene metodom minimalnog modela.

### *Nivoi insulinemije*

Nivoi insulinemije su bili značajno viši u grupi obolelih od T2D i IMU, u odnosu na obolele od T2D bez IMU ( $19.46 \pm 4.11$  i  $14.79 \pm 1.75$  mU/l;  $p < 0.001$ ), kao i u nedijabetičara sa IMU u poređenju sa zdravim ispitanicima ( $15.16 \pm 2.23$  i  $7.54 \pm 2.03$  mU/l;  $p < 0.001$ ). Takođe, oboleli od T2D, sa ili bez IMU, imali su značajno više vrednosti insulinemija u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0.001$ ), dok su među ispitanicima sa IMU značajno viši nivoi insulinemije registrovani kod obolelih od T2D, u odnosu na nedijabetičare ( $p < 0.001$ ). Sa druge strane, nije bilo značajne razlike u nivoima insulinemije u grupi obolelih od T2D bez IMU u poređenju sa bolesnicima sa IMU, ali bez dijabetesa (grafikon 2).

Insulin (mU/L)

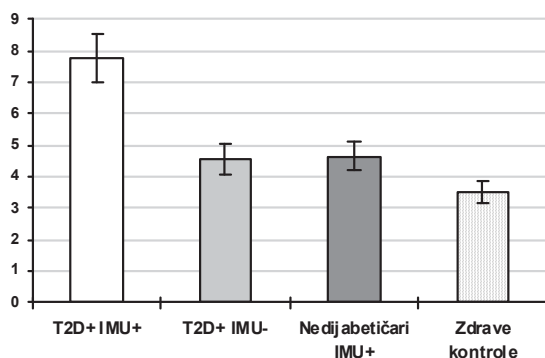


Grafikon 2. Vrednosti su aritmetička sredina  $\pm$  SE. Stubići pokazuju vrednosti bazne insulinemije.

## Fibrinoliza

Nivoi PAI-1 su bili značajno viši u obolih od T2D i IMU u poređenju sa obolih od T2D bez IMU ( $7.78 \pm 1.05$  i  $4.56 \pm 0.71$  mU/l;  $p < 0.001$ ), kao i u nedijabetičara sa IMU u odnosu na kontrolnu grupu ( $4.65 \pm 0.69$  i  $3.48 \pm 1.29$  mU/l;  $p < 0.001$ ) (grafikon 3). Sa druge strane, u grupi ispitanika bez IMU, nije bilo značajne razlike u nivoima PAI-1 između pacijenata sa i bez T2D.

PAI-1(U/mL)



Grafikon 3. Vrednosti su aritmetička sredina  $\pm$  SE. Stubići pokazuju vrednosti nivoa PAI-1.

## Korelacija

Rezultati naše studije su pokazali korelaciju između nivoa Si i PAI-1 kako u obolih od T2D ( $r = -0.690$ ,  $p < 0.0001$ ), tako i u nedijabetičara ( $r = -0.437$ ,  $p < 0.001$ ) (tabela 2).

T2D	<i>r</i>	<i>p</i>	Nedijabetičari	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>PAI-1</i>			<i>PAI-1</i>		
Si	-0.690	0.0001	Si	-0.437	0.001

Tabela 2. Korelacija između Si i nivoa PAI-1 u pacijenata sa T2D i nedijabetičara

## Diskusija

Naši rezultati su pokazali postojanje snižene insulinske senzitivnosti u obolih sa IMU, kako u T2D tako i u nedijabetičara, ukazujući na insulinsku rezistenciju kao važnu determinantu u razvoju IMU. Ova studija je takođe pružila dokaz da je najniži nivo insulinske senzitivnosti prisutan u obolih od T2D sa IMU. Istovremeno, naj-



više vrednosti bazne insulinemije registrovane su u obolelih od T2D i IMU, što bi se moglo objasniti da su ispitanici obuhvaćeni ovom studijom imali uglavnom očuvan kapacitet insulinske sekrecije u vreme metaboličkog testiranja, pa je hiperinsulinemija odražavala sniženu insulinsku senzitivnost. Kompenzatorna hiperinsulinemija, udružena sa sniženom insulinskom senzitivnošću, registrovana je i u grupi ispitanika bez T2D sa IMU, naglašavajući ulogu i značaj insulinske rezistencije u patogenezi IMU, što je i u saglasnosti sa rezultatima Shinozaki i sar. (17).

U našem radu koristili smo metodu minimalnog modela (intravenski test tolerancije glukoze sa učestalim uzimanjem uzoraka), s obzirom na to da je prethodno pokazana izuzetno dobra korelacija ovog testa i testa euglikemijskim klampom (18), koji se smatra „zlatnim standardom” za određivanje nivoa insulinske senzitivnosti, ali je značajno zahtevniji za izvođenje (19).

Ranije studije su sugerisale povezanost insulinske rezistencije i različitih podtipova IMU u obolelih od T2D, ali uz primenu drugačijih metaboličkih testova (kratak test tolerancije insulina, homeostazni model, određivanje insulina imunoreaktivnom metodom u 2h OGTT) u odnosu na metodu minimalnog modela primenjenu u našoj studiji (2). Takođe, rezultati novijih istraživanja su potvrdili postojanje insulinske rezistencije, u bolesnika sa IMU, ali bez prethodno dokumentovanog poremećaja tolerancije glukoze i to u akutnoj fazi IMU (3).

U cilju smanjenja poznatog štetnog efekta „glukozne toksičnosti” na insulinsku senzitivnost (20), u grupi obolelih od T2D, i sa i bez IMU, uključili smo ispitanike sa sličnom dužinom trajanja dijabetesa i zadovoljavajućom metaboličkom kontrolom pre evaluacije nivoa insulinske senzitivnosti. Takođe, s obzirom na to da je poznato da starosna dob snažno i nezavisno korelira sa pojavom IMU, u istraživanje smo uključili ispitanike mlađe od 65 godina. Merenje insulinske senzitivnosti sprovedeno je najmanje 6 meseci nakon ispoljavanja IMU, omogućavajući ostvarivanje maksimalnog oporavka, kao i sličnog nivoa fizičke aktivnosti među ispitanicima.

Rezultati Studije rizika ateroskleroze u zajednicama (Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study) ukazali su na pozitivnu korelaciju između relativnog rizika za IMU i povišenih nivoa bazalne insulinemije u nedijabetičara, podržavajući pretpostavku o ulozi insulinske rezistencije u nastanku IMU (10), što je u saglasnosti i sa podacima dobijenim iz starije populacije ispitanika u Finskoj kohortnoj studiji koja je obuhvatila kako obolele od T2D, tako i ispitanike bez dijabetesa (21).

Sa druge strane, veliki broj dokaza ukazuje da PAI-1 ima važnu ulogu u razvoju makrovaskularnih komplikacija u T2D (22). Međutim, mehanizmi koji se nalaze u osnovi ateroskleroze, naročito u smislu povezanosti snižene IS i poremećaja fibrinolize u razvoju IMU, nisu u potpunosti razjašnjeni. Uzimajući u obzir da se oštećena fibrinoliza smatra mogućim faktorom koji povezuje sniženu IS i hiperinsulinemiju sa razvojem ateroskleroze, ispitivali smo povezanost IS i PAI-1, kao važnog činioca u patogenezi ateroskleroze (23).

U našoj studiji je pokazano da su oboleli od T2D sa IMU imali više nivoe PAI-1, dok oni sa T2D ali bez IMU nisu imali različite vrednosti PAI-1, u odnosu na nedijabetičare sa IMU. S obzirom na nalaze studija u kojima su izneti drugačiji rezultati i koji su ukazivali da su oboleli sa T2D bez IMU imali više nivoe PAI-1 u poređenju sa nedijabetičarima (24), naši rezultati su pokazali da sa pojavom IMU u T2D ne dolazi do daljeg oštećenja fibrinolize. Pokazano je da u određenim etničkim grupama u prvih rođaka bolesnika sa IMU postoji povišen nivo IS, insulinemije i PAI-1, ukazujući na mogućnost da oštećena fibrinoliza prethodi IMU (25).

S obzirom na registrovanu povećanu aktivnost PAI-1 u obolelih od T2D bez IMU, koji se, sa druge strane, nisu značajno razlikovali u poređenju sa vrednostima nedijabetičara sa IMU, moguće je da abnormalnosti sistema fibrinolize prethode ispoljavanju IMU (12). U tom smislu, novija istraživanja ukazuju na postojanje izvesne nasledne predispozicije za poremećaj fibrinolitičke aktivnosti (26). U našoj studiji ispitivali smo poremećaj aktivnosti PAI-1 tokom prve godine nakon IMU, odnosno posle akutne faze. Dobijeni rezultati pokazuju da povišeni nivoi PAI-1 u pacijenata sa IMU, sa ili bez T2D, predstavljaju pojačanu inhibiciju fibrinolize, što je prethodno i pokazano u nedijabetičara u periodu od čak dve do četiri godine nakon nastanka IMU (27).

Smatra se da je dopunski faktor, koji značajno doprinosi porastu aktivnosti PAI-1, gojaznost, s obzirom na povećanu ekspresiju PAI-1 u masnom tkivu (28). Naši rezultati su pokazali da su nivoi Si korelirali sa PAI-1 u umereno gojaznih ispitanika, sa ili bez T2D. Rezultati naše studije su u saglasnosti sa prethodnim u smislu da je insulinska senzitivnost bila nezavisno povezana sa nivoima PAI-1 u pacijenata sa T2D, kao i u gojaznih ispitanika, sa i bez dijabetesa (29). Takođe, poznato je da su nivoi PAI-1 povišeni već u ranim fazama poremećaja tolerancije glukoze, implicirajući povezanost porasta aktivnosti PAI-1 i rizika za ispoljavanje T2D, nezavisno od drugih faktora rizika, kao što su gojaznost, insulinska rezistencija, endotelna disfunkcija i inflamacija (30).

U tom smislu, insulinska rezistencija bi mogla imati značajnu ulogu u patogenezi IMU, kako u T2D, tako i u nedijabetičara.

U celini, naši rezultati ukazuju da bi snižena insulinska senzitivnost, udružena sa kompenzatornom hiperinsulinemijom, mogla, preko poremećaja fibrinolize, ostvarivati aterogeni uticaj na ispoljavanje IMU.

## **Literatura**

- Beckman JA., Creager MA., Libby P., Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management, *JAMA* 2002; 287:2570–2581.
- Matsumoto K., Miyake S., Yano M., Ueki Y., Miyazaki A., Hirao K., Tominaga Y., Insulin Resistance and Classic Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients With Different Subtypes of Ischemic Stroke, *Diabetes Care* 1999; 22:1191–1195.

- Urabe T., Watada H., Okuma Y., Tanaka R., Ueno Y., Miyamoto N., Tanaka Y., Hattori N., Kawamori R., Prevalence of Abnormal Glucose Metabolism and Insulin Resistance Among Subtypes of Ischemic Stroke in Japanese Patients, *Stroke* 2009; 40:1289–1295.
- Tanne D., Koren-Morag N., Goldbourt U., Fasting plasma glucose and risk of incident ischemic stroke or transient ischemic attacks, A prospective cohort study, *Stroke* 2004; 35:2351–2355.
- Air EL., Kissela BM., Diabetes, the Metabolic Syndrome, and Ischemic Stroke Epidemiology and possible mechanisms, *Diabetes Care* 2007; 30(12):3131–3140.
- De Fronzo RA., Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis, *J Med* 1997; 50:191–197.
- Park HY., Kyeong-Ho., Park D., Lee HS., Chang H., Kim Y. and Cho KH., Correlation Between Insulin Resistance and Intracranial Atherosclerosis in Patients With Ischemic Stroke Without Diabetes, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2008; 17(6):401-405.
- Pratley RE., Weyer C., The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, *Diabetologia* 2001; 44:929–945.
- Pyorala M., Miettinen H., Laakso M., Pyorala K., Hyperinsulinemia and the risk of stroke in healthy middle-aged men. The 22 year follow-up results of the Helsinki Policemen Study, *Stroke* 1998; 29:1860–1866.
- Folsom AR., Rasmussen ML., Chambless LE. et al., Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. *Diabetes Care* 1999; 22:1077–1083.
- Potter van Loon BJ., Kluff C., Radder JK., Blankenstein MA., Meinders AE., The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance, *Metabolism* 1993; 42:945–949.
- Festa A., D'Agostino R., Mykkanen L., Tracy RP., Zaccaro DJ., Hales CN., Haffner SM., Relative contribution of Insulin and its precursors fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin resistance Atherosclerosis Study (IRAS), *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1999; 19:562–568.
- World Health Organization, Definition, Diagnosis, and Classification: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, Switzerland: World Health Organization (1985), 9-25. Technical Report Series 727.
- World Health Organization, Proposal for the multinational monitoring of trends and determinants in cardio-vascular disease (MONICA Project). WHO/MNC/82.1 Rev. 1. (1983)
- Chobanian AV., Bakris GL., Black HR., et al., The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, *Hypertension* 2003; 42:1206.
- Pacini G., Bergman RN., *Comput Methods Programs Biomed* 1986; 23:113–122.
- Shinozaki K., Naritomi H., Shimizu T., Suzuki M., Ikebuchi M., Sawada T., Harano Y., The role of insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia in ischemic stroke, *Stroke* 1996; 27:37–43.
- Saad MF., Anderson RL., Laws A. et al., A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance, *Diabetes* 1994; 43:1114–1121.

- Howard G., Bergman R., Wagenknecht LE. et al., Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the "minimal model". *Ann Epidemiol* 1998; 8:358–369.
- Kissebah AH., Alfarsi S., Evans DJ., Adams PW., Plasma low density lipoprotein transport kinetics in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1983; 71:655–667.
- Kuusisto J., Mykkanen L., Pyorala K., Laakso M., Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects, *Stroke* 1994; 25:1157–1164.
- Liang X., Kanjanabuch T., Mao SL., Hao CM., Tang YW., Declerck PJ., Hasty AH., Wasserman DH., Fogo AB., and Ma LJ., Plasminogen activator inhibitor-1 modulates adipocyte differentiation, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E103–E113.
- Vague P., Juhan Vague I., Aillaud MF., Badier C., Viard R., Alessi MC., Collen D., Correlation between blood fibrinolytic activity plasminogen activator inhibitor-1 level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects, *Metabolism* 1986; 35:250–253.
- Mansfield MW., Catto AJ., Carter AM., Grant PJ., Fibrinolytic measurements in type 2 diabetic patients with acute cerebral infarction, *Diabet Med* 1998 Nov; 15: 953–7.
- Kain K., Catto AJ., Young J., Bamford J., Bavington J., Grant PJ., Insulin resistance and elevated levels of tissue plasminogen activator in first-degree relatives of south Asian patients with ischemic cerebrovascular disease, *Stroke* 2001; 32:1069.
- Wiklund PG., Nilsson L., Ardnor SN., et al., Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts, *Stroke* 2005; 36:1661–1665.
- Lindgren A., Lindoff C., Norrving B., Åstedt B., Johansson BB., Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 in stroke patients, *Stroke* 1996; 27:1066–1071.
- Alessi MC., Peiretti F., Morange P., Henry M., Nalbone G., and Juhan-Vague I., Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease, *Diabetes* 1997; 46:860–867.
- Panahloo A., Mohamed Ali V., Lane A., Green F., Humphries SE., Yudkin JS., Determinants of plasminogen activator inhibitor 1 activity in treated NIDDM and its relation to a polymorphism in the plasminogen activator inhibitor 1 gene, *Diabetes* 1995; 44:37–42.
- Natali A., Toschi E., Baldeweg S., Ciociaro D., Favilla S., Sacca` L., Ferrannini F., Clustering of Insulin Resistance With Vascular Dysfunction and Low-Grade Inflammation in Type 2 Diabetes, *Diabetes* 2006; 55:1133–1140.