

MOŽDANI ISHEMIČKI INSULT U BOLESNIKA SA DIJABETES MELITUSOM TIP 2

Gordana Nešović Bojanić,¹ Dragan R. Milovanović,² Mirosljub Jovanović³ i Mihailo Pantović¹

¹Centar za neurologiju, ²Centar za kliničku i eksperimentalnu farmakologiju, ³Interna klinika, KBC "Kragujevac" u Kragujevcu, Medicinski fakultet u Kragujevcu

THE ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Gordana Nesovic Bojanic,¹ Dragan R. Milovanovic,² Mirosljub Jovanovic³ and Mihailo Pantovic¹

¹Center for Neurology, ²Center for Clinical and Experimental Pharmacology, ³Clinic for Internal Diseases, Clinical Hospital Center "Kragujevac" Kragujevac, Medical Faculty Kragujevac

Primljen/Received: 20. 09. 2002.

Prihvaćen/Accepted: 03. 11. 2003.

ABSTRACT

In the present study 135 hospital patients have been investigated and they were divided into 4 groups. The first group (50 patients, 66.39±6.59 years old, male : female=15:35) consisted of the patients with acute ischemic stroke and diabetes mellitus type 2. The second group (30; 44.28±16.10; 12:18) included the patients with diabetes mellitus type 2 without acute ischemic stroke. The third group (30; 67.60±7.35; 19:11) consisted of the patients with acute ischemic stroke without diabetes mellitus. The fourth group (25; 59.14±11.95; 15:10) involved the patients with neurological disorders excluding cerebrovascular disorders and diabetes mellitus.

In the first group, compared to the second group, diabetes mellitus persisted significantly shorter (5.95±6.33 years; 10.38±4.95 years; $p=0.002$). Blood glucose levels (mmol/L) were significantly higher in the first and second group in comparison with the groups III and IV, respectively (9.49±4.81; 13.94±6.37; 5.31±0.69; 4.62±0.63; $p<0.001$). The difference in HbA_{1c} levels (% of total Hb) between group I and II did not reach statistical significance (8.20±2.37; 9.29±2.66; $p<0.063$). Cholesterol levels (mmol/L) were significantly higher in the groups I and II (5.72±1.39; 5.30±1.50; 4.58±1.53; 4.44±1.43; $p<0.001$). Triglycerides blood levels (mmol/L) were not significantly different between study groups (1.80±1.64; 1.64±1.29; 1.39±0.74; 1.53±0.57; $p<0.372$). Fibrinogen blood levels were above normal values and significantly higher in the first group (4.44±1.48; 3.42±1.15; 3.28±1.28; 3.61±1.04; $p<0.001$).

The results of our study suggests that duration of the illness and quality of glucose blood level regulation in the period before stroke are not only factors which contribute to the damage of cerebral blood vessels. In the patients with acute ischemic stroke and diabetes, disturbances of blood protein levels, lipid status and markers of inflammation were also detected. It seems that diabetes mellitus type 2 is important risk factor for stroke but rather when there are other, accompanied risk factors, than when it acts independently.

Key words: acute ischemic stroke, diabetes mellitus type 2

SAŽETAK

U našoj studiji ispitano je 135 hospitalizovanih bolesnika, razvrstanih u 4 grupe. Prvu grupu (50 bolesnika; starost 66.4±6.6 godina; muški : ženski pol=15:35) činili su bolesnici sa akutnim ishemičkim moždanim udarom (AIMU) i dijabetes melitusom tip 2. Drugu grupu (N=30; 44.3±16.1; 11:19) su činili ispitanici sa dijabetes melitusom tip 2 bez AIMU. Treću grupu (N=30; 67.6±7.4; 19:11) činili su bolesnici sa AIMU, a bez prisustva dijabetes melitusa. Četvrtu grupu (N=25; 59.14±11.95; 12:13) su činili bolesnici koji nemaju dijabetes melitus, sa neurološkim oboljenjima koja ne pripadaju cerebrovaskularnom oboljenjima.

Dužina trajanja dijabetesa je značajno niža u I u odnosu na II grupu (5.95±6.33g.; 10.38±4.95; $p=0.002$). Vrednosti glukoze u krvi (mmol/L) su značajno više u I i II grupi u odnosu na III i IV (9.49±4.81; 13.94±6.37; 5.31±0.69; 4.62±0.63; $p<0.001$). Razlika u vrednosti HbA_{1c} u krvi (% ukupnog Hb) između I i II grupe nije dostigla statističku značajnost (8.20±2.37; 9.29±2.66; $p<0.063$). Vrednosti holesterola (mmol/L) su značajno više u I i II grupi (5.72±1.39; 5.30±1.50; 4.58±1.53; 4.44±1.43; $p<0.001$). Vrednosti triglicerida u krvi (mM) ne pokazuju značajnu razliku (1.80±1.64; 1.64±1.29; 1.39±0.74; 1.53±0.57; $p<0.372$). Vrednosti fibrinogena u krvi (g/L) kod I grupe su povišene i značajno veće u odnosu na II, III i IV grupu (4.44±1.48; 3.42±1.15; 3.28±1.28; 3.61±1.04; $p<0.001$).

Rezultati naše studije sugerišu da dužina trajanja bolesti i kvalitet glikoregulacije u periodu pre insulta nisu jedini faktori koji doprinose oštećenju cerebralnih krvnih sudova. Kod bolesnika sa AIMU i dijabetesom se češće detektuju poremećaji proteina krvi, lipidnog statusa i markera inflamacije. Izgleda da je dijabetes tip 2 značajniji faktor rizika za AIMU ako istovremeno postoje i drugi udruženi faktori rizika, nego ako deluje samostalno.

Ključne reči: akutni ishemički moždani udar, dijabetes melitus tip 2

UVOD

Ishemički moždani udar se može definisati kao stanje redukcije protoka krvi kroz mozak, koje rezultira morfološkim oštećenjima i funkcionalnim ispadima (1). Ishemija nastaje onog trenutka kada je moždani krvotok kompromitovan do te mere da izaziva poremećaj oksigenacije tkiva (2). Usled poremećaja moždane cirkulacije munjevito se razvijaju pre svega fokalni motorni poremećaji. U zavisnosti od zahvaćenosti teritorije kompromitovane cirkulacijom oni mogu progredirati do globalnih poremećaja, što se događa kod bolesnika u dubokoj komi, ili subarahnoidalne hemoragije (3).

U procesu razvoja ishemičkog moždanog udara učestvuje izuzetno veliki broj faktora, a njihova uloga može biti

kako samostalna, tako i udružena, sa često nejasnim odgovorom, koliki je udeo pojedinančno prisutan, a koliki je kumulativni efekat više združenih faktora. Ishemičke bolesti mozga spadaju u grupu masovnih bolesti sa značajnom stopom oboljevanja i smrtnošću, velikim procentom teške invalidnosti, onesposobljenosti, poremećajima u sferi psihe i samim tim imaju veliki medicinski i socijalni problem. Početak novog milenijuma obeležen je u svetu, a i kod nas, značajnim demografskim promenama, koje ukazuju na sve veći broj starih ljudi u ukupnoj populaciji sa približavanjem ka negativnoj stopi prirodnog priraštaja (4).

Epidemiološke studije o moždanom ishemičkom udaru u našoj zemlji nisu brojne. Dosadašnja istraživanja ukazuju da je epidemiološka situacija moždanog udara u našoj

zemlji slična kao i u svetu jer predstavlja treći uzrok smrtnosti (5). Na području Novog Sada broj obolelih od moždanog udara u periodu od 1983-90. beleži pad incidence od 514 na 410 u odnosu na ukupnu populaciju. U periodu od 1991-98. beleži se porast incidence od 448 na 685. Letalitet je takođe imao tendencu pogoršanja. Smatra se da su i nepovoljna događanja u proteklom desetogodišnjem periodu takođe od značaja za povećanje rizika od moždanog udara (6). Vrlo slična učestalost je registrovana i na području grada Kragujevca. Tako npr. u 1998. na odeljenju za cerebrovaskularne bolesti, Centra za Neurologiju, KBC Kragujevac lečeno je 597 pacijenata, od kojih je umrlo 293 (49.1%), a u 2000. godini od 600 bolesnika sa moždanim udarom umrlo je 307 (51.2%). Kako se ovi podaci odnose samo na bolesnike koji su bili hospitalizovani i podvrgnuti kompletnoj dijagnostici i terapijskom postupku, veruje se da je ukupan broj bolesnika sa drugim, blažim (prolaznim) formama vaskularnih incidenata bio znatno veći.

Etiologija ishemičkog moždanog udara je multifaktorijalna. Česta je pridruženost jednog, ili više drugih oboljenja i ishemičkog moždanog udara. Utvrđivanje etiološkog faktora je time značajno otežano, kao i procena učinka svakog oboljenja ponaosob. Zbog toga je prikladnije govoriti o faktorima rizika, pojavama koje kroz duže vreme dovede do izvesnih patoloških i patofizioloških promena a značajno menjaju apsolutni rizik, odn. verovatnoću za nastanak bolesti u određenoj populaciji (7).

Diabetes mellitus (šećerna bolest) je progresivno oboljenje sa razvojem komplikacija koje obuhvataju sve morfološko-funkcionalne sisteme u organizmu. Dijabetes melitus tip 2 je najčešći oblik šećerne bolesti sa zastupljenošću oko 90%, uglavnom u razvijenim zemljama. Metaboličke abnormalnosti koje su patofiziološka posledica dijabetesa su u tesnoj vezi sa ubrzanim razvojem ateroskleroze srednjih i velikih krvnih sudova, što je u direktnoj korelaciji sa brojem metaboličkih oštećenja. Dislipidemije kod dijabetesa melitusa tip 2 se karakterišu povećanjem nivoa triglicerida, a sniženjem HDL holesterola (HDL-lipoprotein velike gustine) što je snažan faktor rizika za moždani udar (8). Proces ateroskleroze je ubrzan kod ovih bolesnika jer je aterogena moć oksidativno modifikovanog lipoproteina male gustine-LDL (čest u dijabetesu) znatno veća od „običnog“ LDL-a. Poremećena je i funkcija endotela, zbog povećane permeabilnosti i pojave antitela na LDL (9). Poremećaji u fibrinolitičkom sistemu takođe doprinose razvoju cirkulatornih komplikacija kod dijabetesa. Npr. povišena koncentracija inhibitora aktivacije plazminogena dovodi do disfunkcije fibrinolitičkog sistema. Tokom trajanja dijabetesa dolazi do razvoja brojnih akutnih i hroničnih komplikacija. Hronične komplikacije su od velikog značaja za cerebrovaskularnu bolest, posebno zato što moždana oštećenja dugo mogu biti asimptomatska, te se u toj fazi otkrivaju samo sofisticiranim dijagnostičkim metodama (10). Dele se u mikro- i makrovaskularne komplikacije od kojih su za razvoj cerebrovaskularnih bolesti značajnije makrovaskularne hronične komplikacije jer zahvataju srednje i velike krvne sudove srca i vrata (izvorišta cerebralnih embolusa) i mozga (11).

Cilj naše studije je bio da se utvrde kliničke karakteristike bolesnika sa akutnim ishemičkim moždanim udarom i dijabetes melitusom tip 2, a posebno da se identifikuju oni klinički i laboratorijski parametri koji se sa većom učestalošću javljaju kod ovih bolesnika u poredjenju sa bolesnicima kontrolnih grupa. Time bi se otvorio put daljim istraživanjima na pronalaženju pridruženih faktora rizika koji kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2 doprinose razvoju cerebrovaskularnih oštećenja.

BOLESNICI I METODE

U prospektivno ispitivanje, sprovedeno u periodu od oktobra 1999. do marta 2001. godine bilo je uključeno ukupno 135 ispitanika, razvrstanih u četiri ispitivane grupe. Eksperimentalnu grupu (50 bolesnika-grupa I) činili su odrasli bolesnici oba pola sa manifestnim akutnim ishemičkim moždanim udarom udruženim sa prisustvom dijabetes melitusa tip 2, koji su hospitalizovani u Odeljenju za cerebrovaskularne bolesti Centra za neurologiju KBC "Kragujevac" u Kragujevcu. Kao kontrola, odabrani su bolesnici kod kojih nisu udružena akutna cerebrovaskularna oštećenja i dijabetes melitus tip 2.

Prvu kontrolnu grupu (grupa II) su sačinjavala 30 ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 koji nisu imali kliničke simptome i znake akutnog ishemičkog moždanog udara. Ovi bolesnici su hospitalizovani na Endokrinološkom odeljenju Interne klinike KBC-a "Kragujevac". Drugu kontrolnu grupu (30 bolesnika) (grupa III) činili su odrasli bolesnici oba pola sa manifestnim akutnim ishemičkim moždanim udarom, a bez prisustva dijabetesa, hospitalizovani u Odeljenju za cerebrovaskularne bolesti Centra za neurologiju KBC "Kragujevac". Treću kontrolnu grupu (grupa IV) sačinjavalo je 25 odraslih ispitanika oba pola, hospitalizovanih na Odeljenju za neurologiju Centra za neurologiju KBC "Kragujevac", koji su lečeni od drugih neuroloških bolesti, a koja ne pripadaju cerebrovaskularnim oboljenjima i nemaju dijabetes.

Za razvrstavanje ispitanika u ove grupe korišćeni su odgovarajući uključujući i isključujući kriterijumi. Opšti kriterijumi za uključivanje u studiju su bili: životna dob 35 godina i stariji, oba pola i obavezna hospitalizacija. Opšti kriterijumi za isključivanje su bili: životna dob 34 godina i mlađe, teška srčana i plućna oboljenja, teška oštećenja jetre i bubrega, bolesnici nakon operativnih zahvata u prethodnih 6 meseci, maligna oboljenja, svako drugo oboljenje ili stanje koje otežava, ili onemogućava spovođenje studijskih postupaka i procedura.

Kriterijumi za uključivanje u eksperimentalnu i drugu kontrolnu grupu: prisustvo akutnog ishemičkog insulti: TIA (<24h), RIND (1-21. dana), kompletni ishemički udar (simptomi i znaci traju i posle 21. dana), dijabetes melitus tip 2, ili odsustvo dijabetesa (druga kontrolna grupa). Kriterijumi za uključivanje u prvu kontrolnu grupu: odsustvo akutne ishemičke bolesti mozga, dijabetes melitus tip 2. Kriterijumi za uključivanje u treću kontrolnu grupu: odsustvo akutne ishemičke bolesti mozga, prisustvo drugih neuroloških oboljenja: glavobolja, bolesti perifernih nerava, epilepsija, ekstrapiramidna oboljenja, radikulopatije, demijelinizaciona oboljenja, odsustvo dijabetes melitusa tip 2.

Kod svih ispitanika su sprovedeni sledeći dijagnostički postupci: opšti demografski podaci, detaljna socio-epidemiološka anamneza, neurološki pregled, osnovni laboratorijski parametri u krvi: brzina sedimentacije eritrocita (sedimentacija), broj eritrocita, leukocita, trombocita, hematokrit, ALT, AST, bilirubin (konjugovani i nekonjugovani) ureja, kreatinin, mokraćna kiselina, fibrinogen, albumini, globulini, holesterol (ukupni), HDL-holesterol, trigliceridi, Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , vrednosti glikoze u krvi našte i 2 sata nakon doručka, laboratorijski pregled urina-fizički pregled (izgled, boja i sl.), prisustvo proteina, glikoze i ketonskih tela i mikroskopski pregled sedimenta (organizovani i neorganizovani sediment), internistički pregled, pregled očnog dna, radiološki pregled grudnog koša, EKG, CT mozga, druge potrebne analize i preglede. Kod ispitanika u eksperimentalnoj grupi: glikozilirani hemoglobin (HbA_{1c}), Dopler-ultrazvučni pregledi krvnih sudova glave i vrata, analiza likvora (odabrani ispitanici, na osnovu indikacija), angiografija karotidnih arterija (odabrani ispitanici, na osnovu indikacija). Kod ispitanika prve kontrolne grupe: oralni test opterećenja glukozom-OGTT. Kod ispitanika eksperimentalne i druge kontrolne grupe: određivanje vrednosti HbA_{1c} u krvi.

Klasifikacija šećerne bolesti i dijagnoza dijabetes melitusa tip 2 je postavljena na osnovu međunarodno prihvaćenih standarda: prisustvo simptoma tipičnih za dijabetes uz glikemiju našte ≥ 7.0 mmol/L ili glikemija $\geq 11,1$ mmol/L u bilo kom slučajnom uzorku (12, 13). Dijagnoza arterijske hipertenzije je postavljena ako su vrednosti krvnog pritiska bile $\geq 140/90$ mmHg, a za bolesnike sa dijabetesom veće od $130/80$ mmHg (14). Za procenu gojznosti ispitanika je korišćen indeks telesne mase (engl. "Body Mass Index") koji se izračunava na osnovu telesne težine i visine [$\text{BMI} = \text{telesna težina u kg}/(\text{visina u m}^2)$]. Po definiciji, gojaznim osobama su se smatrale one sa $\text{BMI} \geq 30$ kg/m².

Za obradu rezultata korišćene su sledeće statističke metode: deskriptivna statistika, mere centralne tendencije (aritmetička sredina i sl.) i varijabiliteta (SD i sl.), utvrđivanje distribucije podataka, T-test, χ^2 -test, Fisherov test, analiza varijanse (ANOVA) i dr. Obrada podataka je vršena uz pomoć odgovarajućeg računarskog softverskog paketa (SPSS 8.0). Rezultati su sumirani u šest tabela.

REZULTATI

a) Demografske karakteristike ispitanika (tabela 1)

Prosečna starost ispitanika eksperimentalne (prve) grupe nije statistički značajno odstupala od prosečne starosti ispitanika treće grupe. Međutim, ispitanici druge i četvrte grupe su statistički značajno mlađi u odnosu na ispitanike prve i treće grupe ($p=0.001$). Analiza raspodele ispitanika prema polu pokazuje da je u eksperimentalnoj i drugoj grupi veća zastupljenost ispitanika ženskog pola. S druge strane, u trećoj grupi veći broj ispitanika je bio muškog pola. Primena χ^2 testa za tabelu kontigencije (primenjena i za druga distributivna obeležja posmatranja) na broj ispitanika muškog i ženskog pola pokazuje da pripadnost grupi zavisi od pola ($p=0.0035$). U odnosu na zanimanje i stepen stručne sprema zapažena je statistički značajna razlika među ispitivanim grupama ($p<0.05$), pri čemu je u grupi bolesnika sa cerebrovaskularnim bolestima veća

zastupljenost penzionera i domaćica, dok je u grupi bolesnika sa dijabetesom, kao i u grupi bolesnika sa drugim neurološkim oboljenjima, veća učestalost radno aktivne populacije. U ovoj studiji više od 2/3 ispitanika je bilo iz urbane sredine, dok su ostali bili iz ruralnih prostora. Distribucija ispitanika prema mestu življenja ne pokazuje statistički značajne razlike između ispitivanih grupa ($p>0.05$). Kod ispitanika sa neurološkim oboljenjima bez akutnog ishemičkog insulta (IV grupa) registrovane su sledeće dijagnoze: cephalea (7), epilepsija (4), Parkinsonova bolest (3), multipla skleroza (3), migrena (3), lumbalni sindrom (2), bolesti perifernih nerava (2) i neurološki sindromi nevasikularne prirode (1).

Tabela 1. Demografske karakteristike ispitanika.

	I grupa	II grupa	III grupa	IV grupa	Σ
Starost (godine)*	66.4 ± 6.6	44.3 ± 16.1*	67.6 ± 7.4	59.1 ± 12.0*	
Pol**					
Muški	15 (30)	11 (27)	19 (63)	12 (57)	57 (42)
Ženski	35 (70)	19 (63)	11 (27)	13 (78)	78 (58)
Zanimanje**					
Radnici	1 (2)	9 (30)	3 (10)	8 (32)	21 (15)
Poljoprivrednici	2 (4)	5 (17)	4 (13)	0 (0)	11 (9)
Intelektualci	0 (0)	11 (36)	1 (3)	2 (8)	14 (10)
Domaćice	16 (32)	0 (0)	1 (3)	6 (24)	23 (17)
Penzioneri	31 (62)	5 (17)	21 (71)	9 (36)	66 (49)
Sredina					
Selo	13 (26)	5 (17)	13 (43)	8 (32)	39 (29)
Grad	37 (74)	25 (83)	17 (57)	17 (68)	96 (71)
Σ	50 (100)	30 (100)	30 (100)	25 (100)	135 (100)

* - $p=0.001$, t-test; ** - $p<0.05$, χ^2 -test; brojevi u svim tabelama izraženi kao aritmetička sredina ± standardna devijacija ($\bar{X} \pm \text{SD}$) ili apsolutni broj i procentat u zagradama - n (%)

b) Opšte kliničke karakteristike ispitanika (tabela 2)

Najveći broj ispitanika eksperimentalne, kao i kontrolnih grupa, su prvi put hospitalizovani na odeljenju zbog osnovne bolesti. U eksperimentalnoj grupi, osam deseti na je prvi put na odeljenju, dok je mali broj bio drugi (18%) ili više puta (2%) hospitalizovan. Slična distribucija je i u ostalim grupama, a između njih nema statistički značajne razlike ($p>0.05$). Patološki kardiološki nalaz je bio karakteristika bolesnika sa akutnim ishemičkim modalnim udarom. Kod 45 ispitanika eksperimentalne grupe (90%) je utvrđeno prisustvo jedne ili više kardioloških bolesti: 35 su imali kompenzovanu miokardiopatiju, 8 apsolutnu aritmiju (fibrilacija pretkomora), a 7 dekompenzovanu miokardiopatiju. Ista oboljenja, u sličnom odnosu, su utvrđena i kod bolesnika bez akutnog ishemičkog udara, ali sa manjom učestalošću (Tabela 2). Primena χ^2

testa je pokazala značajne statističke razlike između grupa za prisustvo kardioloških bolesti ($p=0.0001$).

Tabela 2. Opšte kliničke karakteristike ispitanika.

	I grupa	II grupa	III grupa	IV grupa	Σ
Hospitalizacija					
Prva	40 (80)	29 (93)	24 (80)	22 (88)	115 (85)
Druga	9 (18)	1 (7)	5 (17)	3 (12)	18 (12)
Treća i više	1 (2)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	2 (3)
Kardiološki nalaz*					
Uredan	5 (10)	10 (33)	6 (20)	13 (52)	24 (23)
Patološki ¹	45 (90)	20 (64)	24 (80)	12 (48)	81 (77)
Arterijska hipertenzija*					
Prisutna	25 (50)	5 (17)	9 (30)	6 (24)	45 (33)
Odsutna	25 (50)	25 (63)	21 (70)	19 (76)	90 (67)
Telesna težina (BMD)*					
Gojazni (BMI \geq 30)	27 (54)	8 (27)	7 (23)	5 (25)	47 (35)
Normalna ili povišena	23 (46)	22 (63)	23 (77)	20 (75)	88 (65)
Pušenje cigareta*					
Da	10 (20)	11 (34)	1 (3)	8 (32)	30 (22)
Ne	40 (80)	19 (66)	29 (97)	17 (68)	105 (78)
Σ	50 (100)	30 (100)	30 (100)	25 (100)	135 (100)

*- $p<0.05$, χ^2 -test; 1. srčana insuficijencija i fibrilacija pretkomora (v. tekst)

Zbog značaja koji ima kao faktor rizika za moždani udar kod svih ispitanika je utvrđivano prisustvo, ili odsustvo arterijske hipertenzije. Distribucija ispitanika sa arterijskom hipertenzijom pokazuje statistički značajnu razliku ($p<0.05$), najveća učestalost hipertenzije je zabeležena u eksperimentalnoj grupi (kod polovine ispitanika), a najmanja u kontrolnoj grupi bolesnika sa dijabetesom. Učestalost gojaznosti je takodje statistički značajno veća kod ispitanika u eksperimentalnoj grupi u odnosu na ostale tri kontrolne grupe. Naime, primena χ^2 testa na tabelu kontingencije pokazuje da pripadnost grupi zavisi od gojaznosti ($p=0.0098$), a da razlika potiče od raspodele ispitanika sa povišenom telesnom masom u prvoj, eksperimentalnoj grupi ($p<0.01$). Anamnestički podatak o pušenju cigareta je registrovan samo kod 10 ispitanika eksperimentalne grupe (20%), dok je udeo pušača veći kod ispitanika kontrolnih grupa. Upoređivanjem učestalosti pušača cigareta između ispitivanih grupa nađena je statistički značajna razlika ($p<0.05$).

c) Parametri dijabetes melitusa tip 2 (tabela 3)

U našoj studiji 80 ispitanika je imalo dijabetes melitus tip 2. Od toga, 50 je bilo u eksperimentalnoj (akutni ishemički moždani insult), a 30 je bilo u kontrolnoj grupi (bez manifestnih simptoma i znakova akutne ishemičke bolesti). U pogledu prosečne dužine trajanja dijabetesa postoji visoko statistički značajna razlika ($p=0.002$; t-test). Kod ispitanika sa dijabetesom je utvrđivana i vrsta antidi-jabetičkog lečenja (oralni antidi-jabetici, insulin i higijensko-dijetetski režim), a rezultati su prikazani u tabeli 3. Profil antidi-jabetičke terapije se značajno razlikuje između ove dve grupe ispitanika (χ^2 -test, $p=0.004$). Kod ispitanika je određivana jutarnja glikemija (našte, u 05.00h) i 2 sata posle doručka (prva grupa), a u poslednjoj grupi radio se i standardni test opterećenja glukozom (OGTT), da bi se isključio eventualni latentni poremećaj glikoregulacije. Analizom dobijenih rezultata je utvrđeno da su vrednosti glikoze značajno više u prvoj i drugoj, u odnosu na treću i četvrtu grupu ($p<0.05$; t-test). Vrednosti glikozilovanog hemoglobina (HbA_{1c}) predstavljaju veoma značajan i pouzdan parametar za procenu kvaliteta metaboličke kontrole kod bolesnika sa dijabetesom. Ove vrednosti su određivane u prvoj i drugoj grupi, i nisu pokazivale statistički značajnu razliku ($p=0.063$; t-test).

Tabela 3. Parametri dijabetesa i glikoregulacije.

Parametar	I grupa	II grupa
Dužina trajanja (g.)*	5.95 \pm 6.33	10.38 \pm 4.95
Terapija**		
Oralni antidi-jabetici	31 (62)	5 (17)
Insulin	19 (38)	21 (70)
Dijeta	0 (0)	4 (13)
Σ	50 (100)	30 (100)
Glikemija (mmol/L)		
Našte (05.00h)***	9.49 \pm 4.81	13.94 \pm 6.37
2h nakon doručka	11.59 \pm 5.23	
HbA _{1c} (%)	8.20 \pm 2.37	9.29 \pm 2.66

* $p<0.05$, t-test; ** $p<0.05$, χ^2 -test; *** $p<0.05$, ANOVA, glikemija u III i IV grupi 5.31 \pm 0.69 odnosno 4.62 \pm 0.63

d) Hematološki i biohemijski parametri (tabela 4)

Kod svih ispitanika prve, treće i četvrte grupe, i većine u drugoj, određivan je veći broj hematoloških i biohemijskih parametara. Za utvrđivanje značajnosti razlike unutar svih grupa korišćena je jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA), a razlika između pojedinih grupa je testirana t-testom.

U ispitanika eksperimentalne, kao i u dve kontrolne grupe (treća i četvrta), postoji statistički značajna razlika u broju eritrocita, leukocita, vrednosti hemoglobina i brzine sedimentacije krvi ($p<0.05$). Vrednosti ukupnih proteina se visoko signifikantno razlikuju kada se poredi prva i treća sa četvrtom grupom ($p<0.05$). Statistički značajna razlika je utvrđena i kod upoređivanja nivoa albumi-

na u krvi, i to između svih ovih grupa ($p < 0.05$). Vrednosti fibrinogena se takođe značajno razlikuju ($p = 0.000$). Vrednosti fibrinogena u drugoj grupi su bile 3.42 ± 1.15 g/L a u ostalim su prikazani u tabeli 4. Vrednosti fibrinogena u prvoj grupi su statistički značajno više u odnosu na drugu ($p = 0.005$), treću ($p = 0.002$), i četvrtu grupu ($p = 0.001$).

Tabela 4. Hematološki i biohemijski parametri bolesnika.

Parametar	I grupa	III grupa	IV grupa	p
Hematologija				
Eritrociti ($10^{12}/L$)	4.49 ± 2.17	3.99 ± 0.45	$3.54 \pm 0.32^*$	0.021
Hgb (g/L)	136.88 ± 18.21	134.67 ± 17.72	$122.44 \pm 12.33^*$	0.025
Leukociti ($10^9/L$)	7.21 ± 2.40	7.08 ± 2.12	$5.99 \pm 1.88^*$	0.045
SE (mm/h)	$25.74 \pm 20.08^*$	14.43 ± 8.15	17.41 ± 14.25	0.001
Proteini (g/L)				
Ukupni	70.10 ± 6.04	70.33 ± 6.83	$66.28 \pm 3.96^*$	0.01
Albumini	$40.96 \pm 3.97^*$	$45.20 \pm 6.89^*$	$53.12 \pm 8.66^*$	0.001
Fibrinogen	$4.44 \pm 1.48^*$	3.28 ± 1.28	3.61 ± 1.04	0.000
Hepatogram				
GOT (U/L)	40.38 ± 19.65	50.33 ± 9.80	$29.80 \pm 10.85^*$	0.023
GPT (U/L)	30.24 ± 13.74	32.73 ± 9.22	25.64 ± 10.07	0.085
Bilirubin-dir. (mmol/L)	9.60 ± 3.97	9.47 ± 2.97	8.63 ± 1.80	0.574
Bilirubin-uk. (mmol/L)	9.60 ± 3.97	9.47 ± 2.97	8.63 ± 1.80	0.445
Lipidi				
Holesterol (mmol/L)	5.72 ± 1.39	$4.58 \pm 1.53^*$	$4.44 \pm 1.43^*$	0.001
Trigliceridi (mmol/L)	1.80 ± 1.64	1.39 ± 0.74	1.53 ± 0.57	0.372
Bubrežni parametri				
Urea (mmol/L)	8.42 ± 2.64	9.98 ± 4.43	$6.42 \pm 2.20^*$	0.001
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	$98.88 \pm 29.67^*$	74.47 ± 7.57	78.40 ± 33.19	0.042
Acidum uricum ($\mu\text{mol/L}$)	222.32 ± 103.15	187.23 ± 72.23	$188.24 \pm 43.31^*$	0.112

* $p < 0.05$, t-test

Nije nađena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u vrednostima direktnog i ukupnog bilirubina ($p > 0.05$), kao i u vrednostima GOT. Statistički značajna razlika potvrđena je između grupa kada su u pitanju vrednosti GOT ($p < 0.05$). Lipidni profil je određivan merenjem nivoa ukupnog holesterola i triglicerida. U drugoj grupi vrednosti ukupnog holesterola su bile 5.30 ± 1.50 mmol/L a triglicerida 1.64 ± 1.29 mmol/L, dok su vrednosti u ostalim grupama prikazane u tabeli 4. Nivo holesterola u eksperimentalnoj grupi je značajno viši nego u ostale tri kontrolne ($p < 0.05$), dok nema razlike u koncentraciji triglicerida ($p > 0.05$). Funkcija bubrega je ispitivana merenjem vrednosti ureje, mokraćne kiseline (acidum uricum) i kreatinina. Kod svih ovih parametara su utvrđene značajne statističke razlike između grupa ($p < 0.05$), prikazane u tabeli 4. Elektrolitni status (jonogram) je ispitivan određivanjem vrednosti jona K^+ , Na^+ , Cl^- i HCO_3^- . Uopšte uzev, koncentracije ovih jona se ne razlikuju značajno između ispitivanih grupa ($p > 0.05$) tako da su detaljni podaci izostavljeni.

e) Neurološki i dopunski pregledi

Kod ispitanika obolelih od akutnog ishemičkog moždanog udara je izvršen detaljni neurološki pregled, a učestalost najznačajnijih simptoma je prikazana na tabeli 5. Biohemijski pregled likvora je pokazao umerenu proteinorahiju u prvoj (0.56 ± 0.29), i trećoj grupi (0.66 ± 0.26 g/L), ali razlika nije bila statistički značajna ($p < 0.05$). Pregled očnog dna je urađen kod svih ispitanika. U eksperimentalnoj grupi promene na krvnim sudovima očnog dna su nađene u 24 ispitanika (48%) i to: retinopathia diabetica kod 16 ispitanika (32%), fundus hypertonicus kod 5 ispitanika (10%), dok su arteriosklerotične promene na krvnim sudovima nađene kod 3 ispitanika (6%). U drugoj grupi promene na krvnim sudovima očnog dna su registrovane kod 15 ispitanika (50%), u trećoj kod 10 ispitanika (34%), a u četvrtoj grupi kod 2 ispitanika (8%).

Pregled glave kompjuterizovanom tomografijom (CT) je urađen kod 105 ispitanika. Pozitivan nalaz koji je opisan kao ishemička lezija potvrđen je kod ispitanika prve grupe u 94%, a treće u 83%. Reduktivne promene su pronađene u četvrtoj grupi u 28%, indirektni znaci cerebrovaskularne insuficijencije su pronađeni kod tri ispitanika prve grupe (6%), a kod pet ispitanika treće grupe (17%). CT mozga se radio uglavnom u prvih 72h od momenta nastanka akutnog ishemičkog moždanog udara. Elektroencefalografija je urađena kod 34 ispitanika prve i kod 24 ispitanika treće grupe. Kod 28 ispitanika prve grupe (82%), nađene su promene u vidu fokalnog trpljenja hemisfera, ili nespecifične izmene u vidu lakih dizritmija, nestabilnosti, hipersinhronije, ili desinhronizacije. Devetnaest ispitanika treće grupe (80%) su imali već opisane promene. Ultrazvučni pregled karotidnog i vertebrobasilarnog sliva urađen je kod 28 ispitanika prve grupe. Karotidnu subokluziju su imali njih 10, insuficijenciju sliva su imali njih 7, dok je uredan nalaz bio kod 11 ispitanika.

Tabela 5. Neurološki nalaz i kvantitativni poremećaji svesti.

Vrsta disfunkcije	Stepen disfunkcije	I grupa n(%)	III grupa n(%)	Σ n(%)
Deficit u oblasti motonke	Hemiplegija	27 (54)	12 (41)	47 (59)
	Hemipareza	16 (32)	16 (53)	27 (34)
	Monopareza	1 (2)	1 (3)	1 (1)
	Tripareza	3 (6)	0 (0)	1 (1)
	RIND*	2 (4)	1 (3)	3 (4)
	PRIND*	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Σ		50 (100)	30 (100)	80 (100)
Deficit govornih funkcija	Afazija	26 (52)	15 (50)	41 (51)
	Disfazija	17 (34)	9 (30)	26 (32)
	Normalan nalaz	7 (14)	6 (20)	13 (17)
	Σ	50 (100)	30 (100)	80 (100)
Poremećaji svesti	Somnolencija	17 (34)	9 (30)	26 (32)
	Sopor	7 (14)	6 (20)	13 (17)
	Koma	5 (10)	3 (10)	8 (10)
	Normalan nalaz	21 (42)	12 (40)	33 (41)
	Σ	50 (100)	30 (100)	80 (100)

*RIND-reverzibilni ishemički neurološki deficit; PRIND-prolongirani reverzibilni ishemički neurološki deficit

f) Ishod lečenja

U odnosu na ishod bolesti ispitanici eksperimentalne i treće grupe su podeljeni u sledeće podgrupe: nepromenjen, poboljšan, smrtni ishod. U toku ispitivanja i lečenja umrlo je 17 ispitanika u prvoj grupi (34%) i 4 u trećoj grupi (14%). Nepromenjeno stanje je registrovano kod 24 (48%), odn. 16 (53%) ispitanika. Poboljšanje je nastupilo kod 9 (18%) odn. 10 (33%) ispitanika prve, odn. treće grupe. Između ove dve grupe postoji značajna razlika u odnosu na ishod akutnog ishemičkog insulata ($\chi^2=11.49$, $k=2$, $p=0.0032$).

Tri subpopulacije bolesnika prve grupe u odnosu na ishod su dalje praćene: nepromenjeni ishod, poboljšano stanje i smrtni ishod. Parametri koji pokazuju značajnu razliku su prikazani u tabeli 6. Kod ostalih parametara krvi i likvora nije bilo statistički značajne razlike između podgrupa prve grupe u odnosu na ishod i to: bikarbonati, bilirubin, broj eritrocita, broj leukocita, fibrinogen, globulini, glikoza (u 05.00h), glikoza (u 07.00h), GPT, hemoglobin, hloridi, holesterol, kalijum, kreatinin, mokraćna kiselina, natrijum, proteinorahija, trigliceridi, ukupni proteini.

Tabela 6. Parametri kod kojih je registrovana statistički značajna razlika unutar podgrupa prve grupe u odnosu na ishod.

	Nepromenjen	Poboljšano	Smrtni ishod	p*
Životna dob (g.)	69.4 ± 6.4	64.7 ± 7.2	67.0 ± 6.11	0.012
Dani lečenja	19 ± 6	13 ± 7	12 ± 9	0.006
HbA _{1c} (%)	7.01 ± 2.15	9.05 ± 2.29	7.75 ± 2.10	0.003
Ureja (mmol/L)	10.01 ± 5.20	9.14 ± 2.34	7.40 ± 1.47	0.006

* - jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA)

DISKUSIJA

Danas je identifikovan veći broj faktora rizika za nastanak moždanog udara, poput hipertenzije, dijabetesa, koronarne bolesti i pušenja cigareta (15), ali postoji skoro saglasje da je sinergističko dejstvo više faktora rizika mnogo opasnije nego njihov samostalni učinak. Dakle, uzroke ishemičkog moždanog udara treba tražiti kako u demografskim tako i ekološkim uticajama koji, uz prisutnu genetsku predispoziciju, favorizuju razvoj masovnih, hroničnih degenerativnih oboljenja, epidemijske pojave savremenog čovečanstva (4).

Prema rezultatima naše studije jasno se vidi da je akutni ishemički moždani udar bolest starije populacije, što ne iznenađuje, jer se stopa za akutni ishemički moždani udar udvostručava za svaku deceniju života preko 55 godina (16). Distribucija ispitanika prema polu takođe pokazuje značajne statistike razlike. U eksperimentalnoj grupi više od 2/3 (70%) ispitanika je bilo ženskog pola. Kod ispitanika sa dijabetesom je takođe veća učestalost žena, ali je taj odnos nešto manji (63%). Ovaj odnos je u skladu sa opažanjima da je kod ženskog pola prisustvo dijabetesa melitusa tip 2 snažan indikator za razvoj ishemičke bolesti mozga, sa rizikom 1.4 do 4 puta većim nego kod muškaraca (17). Sam dijabetes melitus tip 2 je takođe češći kod žena nego kod muškaraca (18). S druge strane, u drugoj kontrolnoj grupi taj odnos je sasvim suprotan jer je bilo više ispitanika muškog pola (63%) dok je u poslednjoj kontrolnoj grupi odnos polova gotovo ravnomeran. I u razvijenim zemljama osobe muškog pola su za 30% više zastupljene nego osobe ženskog pola kod populacije bolesnika sa cerebrovaskularnim insultom, i to u svim starosnim grupama (19).

Više od 2/3 ispitanika od neuroloških bolesti (I, III i IV grupa) je bolovalo od najmanje dva oboljenja srca: hronične srčane insuficijencije (bilo kompenzovana ili dekompenzovana) i poremećaja srčanog ritma (fibrilacija pretkomora). Najveća zastupljenost patološkog kardiološkog nalaza je zabeležena u eksperimentalnoj grupi (90%), a najmanja u grupi ispitanika obolelih od drugih neuroloških bolesti. Rezultati naše studije su u saglasju sa podacima koje iznose drugi autori da je 15-18% ispitanika sa moždanim udarom imalo istovremeno fibrilaciju pretkomora (20).

Kod trećine ispitanika je registrovana arterijska hipertenzija, ali je distribucija neravnomerna prema ispitivanim grupama. Ona je ređe samostalan faktor rizika, češće je pratilac bolesti bubrega i tada se često nalazi hipertenzivna encefalopatija (21). Najveći broj ispitanika sa arterijskom hipertenzijom u ovoj studiji je u grupi bolesnika od moždanog udara sa dijabetesom. Udruženost dijabetesa i hipertenzije se može dakle smatrati izuzetno snažnim rizikom za razvoj cerebrovaskularnih oštećenja. S druge strane, udruženost dijabetesa i hipertenzije je relativno česta, oko 30% (22). Međutim, u našoj studiji znatno manji broj bolesnika bez ishemičkog moždanog udara (17%) ima istovremeno hipertenziju i dijabetes. To se, barem delom, može objasniti mladim životnim dobom ispitanika u ovoj kontrolnoj grupi, posebno zato što učestalost hipertenzije raste sa godinama života (23).

Gojaznost je česta u kombinaciji sa povišenim krvnim pritiskom i dislipidemijama i značajno povećava rizik od oboljenja kardiovaskularnog i perifernog nervnog sistema, uključujući i cerebrovaskularne bolesti mozga (24, 25). Više od polovine ispitanika eksperimentalne grupe je gojazno, za razliku od ostalih ispitanika (kontrolne grupe) kod kojih je procenat osoba sa normalnom telesnom težinom veći nego procenat gojaznih. Udruženost dijabetesa i gojaznosti ne iznenadjuje jer najnovija istraživanja ukazuju na značajnost relacije između gojaznosti i rezistencije na insulin, uključujući i intoleranciju glukoze. Resistin (koga luče adipociti), identifikovan je u perifernim tkivima, mišićima, jetri i verovatno je odgovoran za smanjenu osetljivost tkiva na insulin, tj. izaziva rezistenciju na insulin (26). Ovaj mehanizam možda doprinosi razvoju kliničkih manifestacija dijabetes melitusa tip 2, a posredno, i oštećenju cerebralne cirkulacije.

Nešto više od petine naših ispitanika je pripadalo osobama koje su pušile cigarete (22%). Najveći procenat pušača se nalazio u kontrolnim grupama bolesnika (sa dijabetesom i sa drugim neurološkim oboljenjima), dok je najmanji procenat pušača u grupi bolesnika sa akutnim ishemičkim moždanim insultom. Učešće duvanske zavisnosti je znatno manje u našoj studiji nego što su to iskustva drugih autora, gde su čak polovina muškaraca i trećina žena sa moždanim udarom pušači (27). Razlozi za ovakvu razliku nisu poznati, a jedan od mogućih bi bio nepouzdanost anamnestičkih podataka u vezi sa našim ispitanicima.

U našoj studiji praćeno je 80 bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2 od kojih je 50 imalo akutni ishemički moždani udar dok su ostalih 30 pripadali kontrolnoj grupi. Između ovih grupa postoji visoko značajna statistička razlika u dužini trajanja dijabetesa, s obzirom da su bolesnici u kontrolnoj grupi skoro 2 puta duže bolovali od dijabetesa (oko 10 godina), nego bolesnici u eksperimentalnoj grupi (skoro 6 godina). Skoro svi ispitanici (95%) su lećeni odgovarajućom farmakoterapijom, oralnim antidijabeticima i insulinom. Ipak, ispitanici sa akutnim ishemičkim moždanim udarom su se pretežno lećili oralnim antidijabeticima (62%), a ispitanici kontrolne grupe insulinom (70%), tako da između ove dve grupe postoji visoko značajna statistička razlika prema vrsti farmakoterapije. Vrednosti glikemije našte kao i parametra kvaliteta hronične glikoregulacije, glikoziliranog hemoglobina HbA_{1c} , su više u kontrolnoj nego u eksperimentalnoj grupi (premda ta razlika za HbA_{1c} nije dostigla statističku značajnost). Ovi rezultati su prividno iznenadjenje s obzirom da je prisustvo hiperglikemije (našte ili između obroka) kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2 značajan rizik za moždani udar, jer se za svaki 1 mmol/L rizik uvećava 1.13 puta (28).

Nije sasvim jasno zašto dužina trajanja dijabetesa i kvalitet glikoregulacije kod naših bolesnika ne koreliraju, bar direktno, sa opasnošću od razvoja akutnog ishemičkog moždanog insulata. Jedan od razloga bi mogao biti relativno mali broj ispitanika u našoj studiji, nedovoljan za statističku analizu većih dometa. Drugi razlog bi mogao da bude udruženost hipertenzije, gojaznosti i kardioloških bolesti, kao i još nekih faktora rizika koji su kasnije disku-

tovani, sa dijabetesom što stavlja bolesnika kontrolne grupe pod veoma visok rizik za razvoj cerebrovaskularnih oštećenja (zbog međusobnih sinergističkih uticaja na proces aterogeneze). Najzad, jedna od mogućnosti je da kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2 cerebrovaskularna oštećenja progrediraju uprkos naporima da se uspostavi normoglikemija, a zbog nepovoljnog dejstva drugih faktora koji nisu praćeni u našoj studiji (npr. povišene vrednosti homocisteina). Očigledno je da je potraga za drugim, pridruženim faktorima rizika koji su sposobni da u relativno kratkom vremenu izazovu brzu progresiju vaskularnih komplikacija imperativ budućih istraživanja u ovoj oblasti.

Od hematoloških parametara, ispitanici u eksperimentalnoj grupi imaju značajno više vrednosti eritrocita i hemoglobina dok su najniže vrednosti zabeležene kod bolesnika sa drugim neurološkim oboljenjima. Broj leukocita kod naših ispitanika je u granicama referentnih vrednosti, ali su vrednosti ipak statistički niže u poslednjoj kontrolnoj grupi. Pojava leukocitoze prvih 12 sati od moždanog udara je loš prognostički znak (29). Opšte je poznato da dijabetes melitus slabi imunološke snage organizma i da postoji sklonost ka razvoju raznih infekcija. Zato je moguće da su kod bolesnika u eksperimentalnoj grupi postojala latentna žarišta hronične infekcije (npr. hronični holecistitis ili prostatitis), koja se rutinskim laboratorijskim i kliničkim pregledima nisu mogla lako detektovati.

Vrednosti ukupnih proteina su značajno više kod bolesnika sa akutnim ishemičkim moždanim udarom nego kod bolesnika sa drugim neurološkim oboljenjima. S druge strane, vrednosti albumina u krvi se značajno razlikuju između grupa, s tim što su najniže vrednosti u eksperimentalnoj grupi. Najzad, vrednosti fibrinogena su takođe značajno više u eksperimentalnoj grupi. Fibrinogen je jedan od kliničko-biohemijskih parametara čije povišene vrednosti pokazuju visoku korelaciju sa ishemičkim moždanim udarom, a takođe i sa godinama života, težnom bolesti i stepenom akutizacije (30). Ovakav proteinski profil u krvi kod ispitanika u našoj studiji ide u prilog zapažanjima da je prisustvo hroničnih, latentnih infektivnih žarišta kod bolesnika u eksperimentalnoj grupi vrlo verovatno. To bi se moglo objasniti oštećenjem imunološkog odgovora koji je skoro redovan pratilac dugotrajnog dijabetesa (18), zbog čega dolazi do povećane sklonosti ka infekcijama.

Niže vrednosti albumina kod ispitanika sa dijabetesom i ishemičkim moždanim udarom su jedan od vrlo interesantnih nalaza. Dobro je poznato da se hipoalbuminemije javljaju, ili kod smanjene jetrine funkcije, ili kod gubitka proteina iz vaskularnog prostora (van organizma ili u treći prostor, npr. ascit), kao i kod malnutricije. Naime, kod bolesnika sa moždanim udarom ponekad se detektuju snižene vrednosti albumina u krvi koje u osnovi predstavljaju nepovoljan prognostički znak (31). Veruje se da je hipoalbuminemija u ovih bolesnika najpre posledica lošeg nutritivnog stanja koje, samo po sebi, značajno otežava oporavak od moždanog udara zbog smanjene vitalnosti organizma, kao i mikroalbuminurije. Naime, dobro je poznato da je dijabetes melitus tip 2 u visokom procentu udružen sa brojnim oštećenjima bubržene funkcije, koje

se vrlo često završavaju hroničnom renalnom insuficijencijom i dijalizom (32).

Hiperholesterolemija je zabeležena kod svih ispitanika sa dijabetesom pri čemu su vrednosti veće u podgrupi ispitanika sa akutnim ishemičkim moždanim udarom (eksperimentalna grupa). S druge strane, vrednosti triglicerida su u granicama referentnih vrednosti i ujednačene su između ispitivanih grupa. Za razliku od ranijih shvatanja, danas se smatra da su povišene vrednosti triglicerida, ukupnog holesterola i LDL-holesterola značajni, nezavisni faktori rizika za razvoj ateroskleroze i ishemičkog moždanog udara tako da preporuke za lečenje hiperholesterolemije idu u pravcu što nižih vrednosti (33).

Kod ispitanika u našoj studiji prisustvo dijabetesa je udruženo sa težim neurološkim oštećenjima. U eksperimentalnoj grupi je značajno veća učestalost hemiplegija i poremećaja govora (afazije i disfazije) nego u kontrolnoj grupi. Nešto više od polovine ispitanika sa moždanim udarom je imalo razne stepene kvantitativnih poremećaja svesti. Najveća je učestalost somnolencije (oko 1/3), potom sopora, dok je tek svaki 10. ispitanik u našoj studiji imao najteži stepen poremećaja svesti, komu. Za razliku od motornih poremećaja i deficita govornih funkcija, poremećaji svesti se približno jednako javljaju kod ispitanika u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi. Ostali klinički parametri (stanje ocnog dna, moždanog parenhima i karotidnog sliva) potvrđuju da je proces aterogeneze u bolesnika eksperimentalne grupe u podmakloj fazi.

U našoj studiji ishod bolesti je praćen kod bolesnika sa moždanim udarom (eksperimentalna i druga kontrolna grupa). Ukupna smrtnost ovih bolesnika je bila 26%, kod oko 1/2 kliničko stanje je ostalo nepromenjeno u momentu otpusta, dok je poboljšanje registrovano kod 1/4 bolesnika. Međutim, između ove dve grupe bolesnika postoji značajna statistička razlika u distribuciji pojedinih modaliteta ishoda moždanog udara. Naime, kod ispitanika sa moždanim udarom i dijabetesom registruje se veća učestalost smrtnih ishoda (34% prema 14%) i manja učestalost poboljšanja u momentu otpusta (18% prema 33%) u poređenju sa populacijom bolesnika bez dijabetesa. Očigledno je da je prisustvo dijabetes melitusa tip 2 nepovoljan prognostički faktor kod bolesnika sa akutnim ishemičkim moždanim udarom. Ovi rezultati su u saglasju sa rezultatima drugih studija koje su takođe identifikovale dijabetes kao jedan od faktora rizika za nepovoljan ishod moždanog udara (34). Što je životna dob ispitanika u našoj studiji bila starija to su šanse za oporavak bile slabije. Kod ispitanika sa moždanim udarom i dijabetesom prosečna starost onih kod kojih je zabeležen oporavak je bila 64 godine dok je starost onih sa nepromenjenim i smrtnim ishodom bila 69, odnosno 67 godina. Na otpustu iz bolnice čak 46% bolesnika sa moždanim udarom starijih od 75 godina i 21% mlađih od te dobi su imali težak stepen invalidnosti (27). U našoj studiji vrednosti HbA_{1c} unutar eksperimentalne grupe su značajno više kod bolesnika sa kliničkim poboljšanjem, a najmanje kod bolesnika sa nepromenjenim ishodom. Čak i kod bolesnika sa smrtnim ishodom koncentracije HbA_{1c} su u granicama referentnih vrednosti. Ovaj nalaz potkrepljuje pretpostavku da napori usmereni na uspostavljanje zadovoljavajuće glikoregulacije

nisu dovoljni tako da treba tragati za dodatnim patofiziološkim mehanizmima koji pospešuju vaskularna oštećenja. Ovaj deo analize je identifikovao prisustvo dijabetesa i stariju životnu dob kao nepovoljne prognostičke faktore ishoda akutnog ishemičkog moždanog udara. Izgleda da je kvalitet akutne i hronične glikoregulacije samo jedna od mnogih determinanti koje utiču na razvoj cerebrovaskularnih oštećenja i krajnji ishod akutnog ishemičkog moždanog udara kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2.

ZAKLJUČAK

U zaključku, rezultati naše studije ukazuju da su starija životna dob, ženski pol, odsustvo aktivnog zaposlenja, kardiološke bolesti (srčana slabost, fibrilacija pretkomora), arterijska hipertenzija, gojaznost, dijabetes melitus tip 2, poremećaji proteinskog profila (hipoalbuminemija, hiperglobulinemija), dislipidemije (hiperholesterolemija), povišena aktivnost biohemijskih markera zapaljenja (fibrinogen, brzina sedimentacije eritrocita) i oštećenje bubrežne funkcije faktori koji doprinose razvoju ili su pridružena manifestacija akutnog ishemičkog moždanog udara, koji se tada manifestuje težim neurološkim oštećenjima u oblasti motorike i govornih funkcija. Prisustvo dijabetes melitusa tip 2 povećava mogućnost nepovoljnog ishoda akutnog ishemičkog moždanog udara. Odsustvo jasne veze između poremećaja akutne i hronične glikoregulacije i nepovoljnog kliničkog ishoda u našoj studiji nameće potrebu za otkrivanjem drugih, pridruženih faktora koji negativno utiču na krajnji ishod akutnog ishemičkog moždanog udara kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2.

LITERATURA

1. Mršulja B. Neurobiologija poremećaja cerebralne cirkulacije. Beograd: Medicinska knjiga, 1986.
2. Shaller CA, Skip J CH. The pathophysiology of stroke: a review of molecular considerations. Surg Neurol 1980; 14: 443.
3. Živković M, Šternić N, Kostić VS. Ishemička bolest mozga. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000.
4. Žikić M. Ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest: populacione studije. U: Ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest: Posle dekade mozga. Zbornik radova. Beograd, 2001: 6-8.
5. Pušković D, Milanković J. Vodeći uzroci umiranja starog stanovništva SR Jugoslavije. Gerontologija 1998; 1: 97-101.
6. Žikić M. Influence of socio-political and economic circumstances on stroke epidemiology in the territory during the WHO pophylactic programme. J Neurol Sci 1997; 150 (Suppl): S192.
7. Lević Z. Faktori rizika cerebrovaskularnog insulti-potreba za nacionalnom epidemiološkom studijom i program prevencije. U: Lević Z. Patofiziologija, dijagnoza i terapija cerebrovaskularnih poremećaja. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 1989: 181-6.
8. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-Cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. Stroke 2000; 31: 1882-8.
9. Santos-Lasaosa S, Lopez del Val J, Iniguez C, Ortells M, Escalza I, Navas I. Diabetes mellitus and stroke. Rev Neurol 2000; 31: 14-6.
10. Inoue T, Fushimi H, Ymada Y, Uda F, Kameyama M. Asymptomatic multiple lacunae in diabetics and non-diabetics detected by brain magnetic resonance imaging. Diabetes Res Clin Pract 1996; 31: 81-6.
11. Folsom AR, Ma J, Eckfeldt JH, et al. Low serum albumin. Association with diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors

- but not with prevalent cardiovascular disease or carotid artery intima-media thickness. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 186-91.
12. Alberti KG, Zimmet PG. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes, provisional report of WHO Consultation. *Diabetes Med* 1997; 15: 539-44.
 13. American Diabetes Association. Report of expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000; 25(Suppl 1).
 14. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
 15. Paganini-Hill A, Perez Barreto M. Stroke risk in older men and women: aspirin, estrogen, exercise, vitamins, and other factors. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 18-28.
 16. Weinfeld FD. The Natural Survey of stroke. *Stroke* 1981; 12 (Suppl 1): 1-11.
 17. Wolf PA. Epidemiologist and risk factor management. In: Welch KMA, Caplan RL, Reis JD, Siesjo BK, Weir B, eds. *Primer on cerebrovascular diseases*. San Diego: Academic Press, 1997: 751-7.
 18. Jovanović M, Metiljević S. *Diabetes mellitus*. Prvo izdanje. Kragujevac: Prizma, 1998.
 19. Dyken ML. Risk factors predisposing to stroke. In: Moored W, ed. *Surgery for cerebrovascular diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 33-42.
 20. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
 21. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19: 1149-59.
 22. Lidgard O. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 153-9.
 23. Stefanović S. *Interna medicina*. Sedmo izdanje. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1987.
 24. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity, and insulin resistance—the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001; 345: 1345-6.
 25. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3574-8.
 26. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
 27. Samuelsson SM, Mahonen M, Hassaf D, Isaksen J, Berg G. Short-term functional outcome of hospitalized first-ever strokes in Finnmark, Norway in 1998-1999. Results from the Finnmark Stroke Register. *Int J Circumpolar Health* 2001; 6: 235-44.
 28. Haheim LL, Holme I, Hjermann I, Leren P. Non-fasting serum glucose and the risk of fatal stroke in diabetic and nondiabetic subjects. 18-year follow up of the Oslo study. *Stroke* 1995; 26: 774-7.
 29. Kazmierski R, Guzik P, Ambrosius W, Kozubski W. Leukocytosis in the first day of acute ischemic stroke as a prognostic factor of disease progression. *Wiad Lek* 2001; 54: 143-51.
 30. Mršulja BB, Kostić VS. *Neurohemija u neurološkim bolestima*. Prvo izdanje. Beograd: Savremena administracija, 1994.
 31. Gariballa SE. Nutritional factors in stroke. *Br J Nutr* 2000; 84: 15-7.
 32. Petrović D, Bajović Lj, Jovanović M, Poskurica M. *Dijabetesna nefropatija-dijagnostika i lečenje*. *Medicus* 2001; 2: 10-14.
 33. Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M, et al. Lipids and stroke: a paradox resolved. *Arch Neurol* 1996; 53: 303-8.
 34. Khaw KT, Nicholas Wareham N, Robert Luben L, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322: 1-6.