

AKUT STROKTA FİBRİNOLİTİK SİSTEM VE HİPERGLİSEMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Şerefnur ÖZTÜRK, William FEINBERG, Denise BRUCK

Ankara Numune Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Yüksek kan glukozunun strok için risk faktörü olduğu bilinmektedir, ayrıca serebral iskemide hipergliseminin kötü prognozla birlikte olduğu gösterilmiştir.

Hiperglisemi ve/veya diabetin akut strokta fibrinolitik sistem üzerinde etkisinin olup olmadığını araştırmak için, akut iskemik strokun ilk haftasında bulunan 68 hastada plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1), (PAI-1) antijen seviyesini, doku plazminojen aktivatör (tPA) aktivitesini ve tPA antijen seviyesini ölçtük. Antijen seviyeleri ELISA yöntemi ile, aktivite ölçümleri ise kromojenik yöntemle yapıldı.

Diabetik olan hastalarla diabetik olmayanlar karşılaştırıldığında, tPA aktivitesi ve antijen seviyesi, PAI-1 aktivitesi ve antijen seviyesi yönünden fark bulunmadı. PAI-1 antijen seviyesi kan glukoz düzeyi 160 mg/dL üzerinde olan hastalarda (ortalama= 5,7±1,6 ng/ml), kan glukozu 160 mg /dL nin altında olanlara göre (ortalama= 2,7±0,4 ng/ml) belirgin olarak yüksek bulundu (p=0,032). PAI-1 aktivitesi, tPA aktivitesi, tPA antijen seviyesi için gruplar arasında fark bulunmadı. Sonuç olarak, akut iskemik stroku izleyerek oluşan hiperglisemi PAI-1 antijen seviyesinde yükseklikle birlikte bulundu. Bulgularımız, yüksek PAI-1 antijen seviyesinin fibrinolitik aktivitenin bozulmasıyla birlikte olduğunu ve poststrok hiperglisemi gelişen hastalarda bu durumun da prognozu kötüleştirebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: İskemik strok, diabetes mellitus, fibrinolitik aktivite, PAI-1, tPA

THE RELATION BETWEEN HYPERGLYCEMIA AND FIBRINOLYTIC SYSTEM IN ACUTE STROKE

High blood glucose is a risk factor for stroke, and is associated with poor outcome when it occurs in acute cerebral ischemia. To determine whether hyperglycemia and / or diabetes has an effect on the fibrinolytic system in patients with acute stroke, we measured plasminogen activator inhibitor (PAI) activity, PAI-1 antigen, and tissue type plasminogen activator (tPA) antigen and activity in 68 patients within one week of acute ischemic stroke. Antigen levels were measured using commercially available ELISA assays, and activity was measured using chromogenic methods. No statistical differences were found between diabetics and nondiabetics for both tPA activity, antigen levels and PAI activity, antigen levels. PAI-1 antigen levels were higher in those with random blood sugar (RBS)>160 mg/dL (n=10, 5.7±1.6) vs those with RBS <160mg/dL (n=17, 2.7±0.4) (p= 0.032). No statistically significant differences were detected between the groups for PAI activity, tPA activity or tPA antigen. Hyperglycemia following an acute ischemic stroke is associated with elevated levels were a consequence of the stroke, or if they were present prior to the event. However, the impaired fibrinolytic activity in these patients may contribute to a worse outcome.

Key Words: Ischemic stroke, diabetes mellitus, fibrinolytic activity, PAI-1, tPA

GİRİŞ

Strok ve kan glukozu arasındaki ilişki değişik açılardan araştırılmıştır. Hipergliseminin strokta kötü prognozla birlikte olduğu bildirilmiştir (1-5). Diabetik hastalarda bazı koagülasyon anormallikleri bilinmektedir (6,7). Kan glukoz seviyesi ile koagülasyon marker'ları arasında ilişki, kardiovasküler hastalıklarda gösterilmiştir, fakat strokta bu durum araştırılmamıştır.

Akut iskemik strokta fibrin oluşumu, fibrinolizis ve platelet aktivasyonu birlikte aktive olan süreçlerdir ve bu süreçler arasındaki denge strokun progresyonunu ve prognozunu belirleyebilir.

Fibrinolizisin spesifik aktivatör ve inhibitörlerinden olan tissue plazminojen aktivatör (tPA) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'in antijen ve aktivitelerinin diabetik olan ve olmayan strok hastalarında, kan glukoz düzeyi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

SOS	: Sodium Dodecyl Sulphate
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
RBS	: Random Blood Sugar
TKŞ	: Tokluk Kan Şekeri
DM	: Diabetes Mellitus
UPA	: Uriner tip Plazminojen Aktivatörü

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 1994- mayıs 1994 tarihleri arasında Arizona Üniversitesi Sağlık Bilimleri Merkezi, Nöroloji Ünitesine kabul edilen akut strok hastaları çalışmaya alındı. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri ;

- 1- Akut strokun ilk haftasında olmaları,
- 2- Üç ay içinde herhangi bir cerrahi girişim, travma geçirmemiş olmaları,
- 3- Son üç ay içinde strok veya MI geçirmemiş olmaları,

- 4- Anjina pectoris ve diğer ağrılı durumların olmaması,
- 5- Hepatik, bilier, enfeksiyöz ve malign bir hastalığın olmaması,
- 6- Eşlik eden eski bir hematolojik hastalığın olmaması,
- 7- Son üç günde anjiyografi gibi intravenöz bir girişim yapılmamış olması,
- 8- BT de hemorajik strok bulgusu olmaması olarak belirlendi.

Hastaların strok semptomları klinik muayeneyle tesbit edildi ve her hastanın BT ve/veya NMR ile tetkiki yapıldı.

Her hastanın rutin kan biokimyasal tetkiki, EKG, karotis doppler USG, ekokardiografi tetkiki yapıldı. Geçmiş medikal öykü, ilaç, sigara, alkol, kahve alışkanlığı kaydedildi. Çalışma sırasında hastanın almakta olduğu antikoagülan ve antiplatelet medikasyon belirlendi.

tPA antijen, tPA aktivitesi, PAI-1 antijen ve aktivite düzeyi çalışılmak üzere her hastanın saat 8-11 arası kan örnekleri alındı. 21 G kelebek iğne ile minimum turnike basıncında antecubital vene girildikten sonra stazı önlemek için hemen turnike gevşetildi, ilk 4-5 ml kan boşaltıldı.

tPA antijen, PAI antijen, PAI aktivitesi için; 0.5 ml sitrat antikoagülanı (% 3.8) içeren plastik tübe 1:9 oranında kan alındı, +40°C de 3000 x g de 10 dakika santrifüj edildi, üst kısım -400°Cde saklandı.

tPA aktivitesi için ; 0.5 ml asetik a. içeren tübe 3 ml kan alındı. Bu kan, 0.3 ml sitrat antikoagülanı içeren tübe boşaltıldı. Buzda taşınan örnekler 3000 x g de 10 dakika santrifüj edildi, üst kısım % 20 lik asetik a. içeren tüplere konup -400°C de saklandı. tPA antijen ve PAI-1 antijen düzeylerini ölçmek için ELISA tekniği kullanıldı. tPA aktivite ölçümü için spectrolize fibrin tPA Assay, PAI-1 aktivite ölçümü için spectrolize fibrin PAI-Assay kullanıldı.

Hastalarda ilk yedi gün 12 saat açlık sonrası elde edilen açlık kan şekeri için 110 mg /dl, tokluk kan şekeri için 160 mg/dl sınır olarak alındı.

İstatistik değerlendirme için unpaired student's t - test kullanıldı. Anlamlılık sınırı p<0,05 kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 68 hastanın yaş ortalaması 68,7±12 bulundu. Hastaların 18'i diabetik, 50' si non-diabetik olarak tespit edildi. PAI-1 aktivitesi 68 hastada, PAI-1 antijen seviyesi 47 hastada, tPA aktivitesi 22 hastada ve tPA antijen seviyesi 65 hastada çalışılmıştır. Daha sonra kan şekeri seviyesine göre de alt gruplara ayrılan hastalara ait değerler tablo 1 - 2 de gösterildi.

Tablo I: Diabetik ve non diabetik hastalarda PAI-1 aktivite ve antijen, değerleri ve karşılaştırılması

PAI-1 Akt	n	Ortalama	SD	SE	p
Diabetik	18	13,79	19,73	4,65	0,168
Non diabetik	50	9,56	6,09	0,86	
PAI-1 Ag	n	Ortalama	SD	SE	p
Diabetik	12	5,11	5,14	1,48	0,137
Non diabetik	35	3,44	2,59	0,43	
tPA Akt	n	Ortalama	SD	SE	p
Diabetik	4	1,49	0,97	0,48	0,759
Non diabetik	18	2,17	0,79	0,18	
tPA Ag	n	Ortalama	SD	SE	p
Diabetik	15	8,93	5,14	1,32	0,137
Non diabetik	50	12,65	6,70	0,95	

Tablo II. Diabet dikkate alınmaksızın tokluk kan şekeri (TKŞ) ile PAI-1 aktivitesi ve antijen seviyesi, tPA aktivitesi ve antijen seviyeleri arasındaki ilişki.

PAI-1 Akt	n	Ortalama	SE	p
TKŞ < 160	24	8,60	1,10	0,101
TKŞ ≥ 160	15	10,0	5,3	
PAI-1 Ag	n	Ortalama	SE	p
TKŞ < 160	17	2,7	0,4	0,032
TKŞ ≥ 160	10	5,7	1,6	
tPA Akt	n	Ortalama	SE	p
TKŞ < 160	11	1,22	0,23	0,734
TKŞ ≥ 160	2	2,16	0,74	
tPA Ag	n	Ortalama	SE	p
TKŞ < 160	22	12,75	1,55	0,825
TKŞ ≥ 160	13	10,96	1,83	

TARTIŞMA

Akut iskemik strok, faal bir fibrin formasyonu ve platelet aktivasyonu ile karakterizedir. Endojen fibrinolizis aktive olsa da başlangıçta denge fibrin formasyonuna doğru kaymıştır. Fibrinolizis ise spesifik aktivatör ve inhibitörlerin arasındaki dengeye bağlı olarak hızlanır veya engellenir. Kanın fibrinolitik kapasitesinin azalması tPA seviyesinin azalmasına veya PAI seviyesinin artmasına bağlıdır. Fibrinolitik aktivite primer olarak plazminojenin plazmine çevrilmesine bağlıdır (8,9). Birkaç aktivatör ortaya çıkarılmış olsa da tissue-type plazminojen aktivatörün (tPA) primer önemde olduğu görülmektedir. tPA, endotelial hücrelerde sentezlenir ve sirkülasyona salınır. Sirkülasyonda yaklaşık 5 dakika kadar kısa bir yarı ömrü vardır, fakat fibrine bağlı tPA nedeniyle tPA aktivitesinin ömrü daha uzundur (10). tPA, tip 1 plazminojen aktivatör inhibitör

(PAI-1) ve alfa 2 plazmin inhibitörü içeren bazı spesifik inhibitörler tarafından regüle edilir (11).

Endotelial hücre tipi PAI-1, endotelial hücreler tarafından (12), kültürde hepatositler tarafından (13), bazı hepatom hücre dizileri ve granuloza hücreleri tarafından sentezlenir (14). Endotelial hücre ortamı ve plateletler PAI-1'in hem aktif hem de inaktif (latent) formlarını içerir (15). PAI-1 endotelial hücre kültüründe aktif formda sentezlenir. İki yolla inaktive edilir. İnaktif form, tPA veya uPA'yı inhibe etmez ve bunlarla kompleks oluşturmaz. Bu inaktif form invitro olarak SDS, üre, guanidin HCl ile aktive edilebilir. PAI-1 aktivitesi H₂O₂ ve diğer oksidanlarla oksidasyona karşı hassastır (16).

Koagülasyon ve fibrinolizisde rol oynayan faktörlerin çeşitli metabolik durumlarla ilişkisi gösterilmiştir. Fibrinogenin FVII (17), glukoz (18,19), kolesterol (17,19,20), kolesterol/HDL-C (21), trigliserid (20), kan basıncı (18,19), vücut ağırlığı (19,22,23), yaş (19,22-24), sigara içimi (18,19,22,24) ile, FVII nin glukoz (6,21), kolesterol (17,25), trigliserid (21,25,26), kan basıncı, vücut ağırlığı (21) ve yaş (27) ile, PAI-1'in glukoz (28,20), insulin (20,29), kolesterol (20), trigliserid (20,28,30), diastolik kan basıncı (20), vücut ağırlığı (28) ve yaş (30) ile korelasyonu bildirilmiştir.

Diabetes mellitusun yüksek vasküler hastalık insidansı ile birlikte olduğu bilinir ve koagülasyonun değişik fazlarına (fluid faz) ait çeşitli çalışmalar diabetin hiperkoagülabilité durumu ile birlikte olduğunu ileri sürmüştür (31,32). PAI-1 aktivitesi, plazma kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları, diabeti olan hastalarda ve kontrollerde karşılaştırılmıştır. insulin, glukoz, kolesterol ve trigliserid seviyeleri diabetiklerde belirgin olarak yüksekken, gruplar arasında PAI aktivitesi için belirgin olarak fark bulunmamıştır (33). PAI-1 aktivitesinin insulin bağımlı olmayan diabetik kişilerde yüksek olduğuna dair raporlar vardır (34-36). Başka bir çalışmada ise PAI-1 ve tPA aktivitesinde, tip 1 diabetli, kan glukozu regüle hastalarla kontroller arasında fark bulunmamıştır (37).

Ho ve ark. diabetiklerde insulin, glukoz, kolesterol, trigliserid düzeylerini kontrollerden belirgin olarak yüksek bulmuşlar, fakat batı ülkelerinden gelen diğer raporların tersine (34,38) diabetli hastalarda PAI-1 aktivitesinde belirgin bir yükselme bulamamışlardır (33). PAI-1 aktivitesinin diabetiklerde bulunan genel patolojik değişikliklerden etkilenmediği izlenmiştir (33). Bu durum diğer çalışmalarla uyumlu değildir (29,39) ve Çinlilerde PAI aktivitesinin neden insulin ve diğer bağlantılı faktörlerle etkilenmediği açıklanamamıştır. PAI aktivitesi üzerine etkisi olan birçok etken vardır, insulin faktörlerden sadece biridir. PAI aktivitesini etkileyen diğer faktörler PAI degradasyon hızı, PAI sekresyonu, lokal pH

değeri ve ısıdır (40). Bu faktörler ise çok az çalışılmıştır. Diabetiklerde fibrinolitik sistemin daha bir komplike olduğu ve ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu ileri sürülmüştür (33).

PAI-1 antijen seviyesini diabetiklerde ve non-diabetiklerde farklı bulmayan bir çalışmada (41), bu durumun artmış PAI-1 aktivitesinin molekül sayısının artmasına değil, spesifik aktivite artmasına bağlı olduğu ileri sürülmüş, PAI-1 antijen seviyesinde paralel bir artış olmaksızın PAI-1 aktivitesinde artış için başka bir açıklamanın da PAI-1 den başka inhibitörlerin varlığı (a₂-antiplasmin, C1 esteraz inhibitör) olduğu düşünülmüştür (42,43). PAI-1 serbest ve kompleks formlarına ek olarak, plazmada latent formda da bulunabilir (11). Bu molekül aktif forma immünoojik olarak benzer fakat, fosfolipidler (44) kimyasal denatüranlarla (15) negatif olarak yüklenerek aktive edilebilse de, doğal durumunda antiaktivatör etkisi yoktur. Diabetik hastalarda, non-diabetiklerle karşılaştırılınca PAI-1 aktivitesinin artmış, fakat antijen seviyesinin artmamış olması, diabetiklerde latent PAI-1'in aktif formdan daha fazla oranda olmasıyla açıklanabileceği ileri sürülmüştür. Bu durumda, latent formun aktif forma dönüştürülmesinin artışıyla veya alternatif olarak, PAI-1'in endotelial hücrelerden aktif formda salınıp inaktive edilmesiyle (45,46) diabetiklerde de aktif formun latent forma dönüştürülmesinin azalmış olabileceği düşünülmüştür (41).

Biz hastalarımızda, diabetik olanlar ve olmayanlar arasında tPA aktivitesi ve antijen seviyesi, PAI-1 aktivitesi ve antijen seviyelerinde fark bulamadık.

Diabetik hastalarda gözlenen koagülasyon - fibrinolizis değişikliklerinin, diabetin genel patolojisine mi, hipergliseminin etkisine mi bağlı olduğu açık değildir. Diabetik hastalarda insulinin fibrinolitik marker'lar üzerine etkisi ile ilgili araştırmalar giderek artmaktadır. Insulinin risk faktörlerinin altında yatan faktör olduğu ileri sürülmüştür (47,48). PAI-1 ve Insulin arasında pozitif korelasyon gözlenmiş (29) ve doğrulanmıştır (20,27,51). insulinin invitro olarak PAI-1 sentezini stimüle ettiği fakat infüze edildiği zaman etki etmediği bildirilmiştir (50).

PAI-1 sentez edilen hücreler üzerine insulinin direkt etkisi gösterildiğinden (51) hiperinsulinemiye bağlı PAI-1 seviyelerindeki yükselmenin koroner arter hastalığında patojenik rol oynadığı ileri sürülmüştür (50). Koroner arter hastalarının kontrollerden daha yüksek C-peptid, PAI-1 ve trigliserid düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur (52). Açlık (29), diyet (50) veya biquanidin metformin verilmesi sonucu olan insulinde azalmanın PAI-1 seviyelerinde paralel bir azalma oluşturduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı insulinin PAI-1 sentez eden hücreleri

(hepatositler, trombositler ve endotelial hücreler) hiperinsulinemik durumlarda plazma PAI-1 konsantrasyonlarında yükselmeden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (52).

İnsulinin PAI-1 sentez eden hücreler üzerine etkisi gösterildiğinden, insulin C peptid ve PAI-1'in belirgin bir korelasyon gösterdiği bir çalışmada, insulinin aterogenesizi hızlandıracak şekilde fibrinolizis üzerinde etkisi olduğu ileri sürülmüştür (52).

İnsulinin fibrinolitik aktiviteyi artırdığı söylenmektedir, ancak diabetlilere tek bir insulin enjeksiyonundan sonra (53) bifazik cevap gözlenmiştir; fibrinolitik aktivitede başlangıç bir azalma ve bunu takiben hipoglisemi oluşmasına sekonder bir artış (29).

Normal kişilerde insulin enjeksiyonu kan glukoz seviyesi 30-40 mg/dL ye düşüncüye kadar, fibrinolitik aktiviteyi arttırmamıştır (54). Bundan dolayı insulin enjeksiyonunu takiben oluşan fibrinolitik aktivitede artış, insulinin kendisine değil oluşturduğu hipoglisemiye bağlanmıştır. Bu düşüncüye destekler şekilde, Verstrack ve ark da, klorpropamid enjeksiyonunu takiben oluşan hipoglisemi nedeniyle fibrinolitik aktivitenin arttığını gözlemişlerdir (55). Biz de hastalarımızın tokluk kan glukozu ile PAI-1 antijen seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulduk. tPA aktivitesi, tPA antijen seviyesi, PAI-1 aktivitesi arasında benzer ilişkiyi bulamadık.

PAI-1 aktivitesinin plazma insulin, kolesterol, trigliserid veya glukoz seviyesindeki yükselmelerden etkilenmediği gözlenmiştir. Çinli diabetiklerde PAI-1 aktivitesinin diabetiklerde bulunan genel patolojik değişikliklerden etkilenmediği belirlenmiştir.

Bu bulgular plazma insulin konsantrasyonlarındaki değişikliklerin, fizyolojik sınırlar içinde olsa bile PAI seviyelerinde fibrinolitik sistemi etkilediğini göstermektedir. insulinin PAI'nun sentezi, salınımı veya biyolojik aktivitesi üzerine mi etkili olduğu henüz açık değildir.

Bir çalışmada PAI-1 ile C peptid arasındaki korelasyon insulin için bulunandan daha belirgindir. Böylece plazma C peptid seviyelerinin PAI-1 sentezi koroner arter hastalığı şiddeti için daha iyi bir indikatör olduğu kanıtlanmıştır (52). Deneysel kanıtların temel alınarak hiperinsulineminin koroner arter hastalığı risklerini artıran bir seri olayın oluşumunda "risk faktörleri için risk faktörü" olarak santral ve etyolojik bir rol oynadığı postüle edilmiştir (56). Aynı mekanizma kan basıncı disregülasyonu ve lipoprotein anormalliklerini ilgilendirmektedir (57), hatta sigara içimi nedeniyle olan risklerin bile insulin aracılığıyla olabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmanın verileri, hiperinsulineminin aterogenesizi hızlandırmasında, fibrinolitik

sistemin disregülasyonunu doğrulamaktadır (52).

PAI-1 seviyelerinin plazma insulin seviyesi ile korele olduğunu gösteren Landin ve arkadaşları (58) bu durumun aynı zamanda hipertansif hastalarda daha da belirgin olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada PAI-1 ile açlık plazma glukozu arasında da korelasyon bulunmuştur. Daha önce de PAI-1 ile insulin seviyeleri arasında aşırı kilolu ve abdominal obeziteli kadınlarda korelasyon gösterilmiştir. Hastalarda insulin rezistansının periferik dokuda geliştiği fakat karaciğerde rezistans olmadığı (59) bildirilmiştir. Bu çalışmada insulin rezistansının, hepatositlerde PAI-1 sentez ve/veya salınımını stimule etme yeteneğini kapsamadığını doğruladığı gözlenmiştir. Bununla beraber, koagülasyon anormalliklerinin, artmış glisemiye sekonder olup olmadığı açık değildir. FVII, diabetli hastalarda yüksek rapor edildiğinden (60), hipergliseminin hem diabetiklerde hem de normal kişilerde etkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, hiperglisemi oluşturulması hem diabetiklerde hem de normal kontrollerde FVII seviyesini yükseltirken, diabetik hastalarda normoglisemi sağlandığında FVII değerlerinin normal seviyeye indiği görülmüş ve sonuçların FVII'nin sirküle eden kan glukozundan etkilendiği belirtilerek, DM'lu hastalarda hipergliseminin koagülasyon anormallikleri oluşturmadaki rolünün önemini vurgulamışlardır. FVII ile plazma glukoz seviyesi arasında normal kişilerde de benzer korelasyon bulunmuştur (61).

Glukoz, arteriel duvarın endotelial hücreleri için toksik bir ajandır (62). Bu nedenle vasküler lezyondan doku tromboplastin salınımı, FVII yi aktive edebilir (6). Bu çalışma diabetiklerdeki koagülasyon anormalliklerini doğrularken hipergliseminin kendisinin bu fenomeni oluşturduğunu ileri sürmektedir (6). Koagülasyon ve fibrinolizisin insülinle oluşturulmuş akut hipoglisemiye cevabının değerlendirildiği bir çalışmada, hipoglisemiye belirgin fibrinolitik sistem aktivasyonu cevabı gösterilmiştir (7).

Akut iskemik strokta hipergliseminin prognozu kötüleştirici etkisi çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir (1-5). Diabet varlığına bakılmaksızın hiperglisemi ve serebral infarkt genişliği akut dönemde belirgin olarak korele bulunmuştur. İnfarkt büyüklüğü nörolojik prognozla ilgilidir. Akut iskemik strokta fibrinolitik sürecin hiperglisemi nedeniyle PAI-1 tarafına kayması hiperglisemi ile kötü prognoz birlikteliğini açıklayan bir başka mekanizma olabilir. Diabet varlığına bakılmaksızın poststrok dönemde hipergliseminin düzeltilmesi fibrinolitik aktiviteyi artırarak oluşabilecek serebral hasarı azaltıp, strok prognozunu etkileyebilir.

KAYNAKLAR

1. Pulsinelli WA, Woldman S, Rowlinson D, Plum F. Moderate hyperglycemia augments ischaemic brain damage. A neuropathologic study in the rat. *Neurology* 1982; 32: 1239-1246
2. Candelise L, Londu G, Orazio EN, et al. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 1985; 42: 661-663
3. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, et al. Increased damage after ischaemic stroke in patients with or without established DM. *Am J Med* 1983;74: 540-544
4. Öztürk Ş, Duman T, Gürçay S. The relationship between early fatality and stress hyperglycemia in acute stroke. In *Hemostasis and Stroke*. Edited by Kessler CM, Rosengart A. Florida. CRC Press. 1994; p 99-102
5. Gray CS, Fremgen JM, Alberti KGMM, Bates D. Diabetes mellitus and early mortality from stroke. *Br Med J* 1985; 291: 1349-1350
6. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, et al. Blood glucose may condition factor VII levels in diabetics and normal subjects. *Diabetologia* 1988; 31: 889-891
7. Wiecek I, Pell AC, Mc Iver B, et al. Coagulation and fibrinolytic systems in type I diabetes: effects of venous occlusion and insulin-induced hypoglycaemia. *Clin Sci* 1993;84: 79-86
8. Erickson LA, Shclet RR, NYT, Loscutoff DJ. The fibrinolytic system of the vascular wall. *Clin Haematol* 1985; 14: 513-530
9. Francis CW, Morder VJ. Concepts of clot lysis. *Ann Rev Med* 1986; 37: 187-204
10. Clause LH, Camp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 1986; 314: 1298-1304
11. Sprengers ED, Kluff C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987;69:381-387
12. Van Mourik JA, Lawrence DA, Loscutoff DJ. Purification of an inhibitor of plasminogen activator (antiactivator) synthesized by endothelial cells. *J Biol Chem* 1984; 259: 14914
13. Sprengers ED, Princen HMG, Kooistra T, et al. Inhibition of plasminogen activators by conditioned medium of human hepatocytes and hepatoma cell line Hep G2. *J Clin Med* 1985; 105: 751
14. Ny T, Bjersing L, Hsuek AJW, Loscutoff DJ. Cultured granulosa cells produce two plasminogen activators and an antiactivator, each regulated differently by gonadotropins. *Endocrinology* 1985; 116: 1666
15. Hekman CM, Loscutoff DJ. Endothelial cells produce a latent inhibitor of plasminogen activators that can be activated by denaturants. *J Biol Chem* 1985; 260: 11581
16. Lawrence D, Curriden S, Loscutoff DJ. Selective inactivation of the rapidly acting plasminogen activator inhibitor (PAI) by mild oxidation. *Thromb Haemost* 1985; 54: 229
17. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-537
18. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186
19. Ernst E. Plasma fibrinogen - An independent cardiovascular risk factor. *J Int Med* 1990; 227: 365-372
20. Landon K, Tengbarn L, Smuth U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAL-I) and hypertension one related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Int Med* 1990;227:273-278
21. Balleisen L, Assmann G, Bozily J et al. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population II. Baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid, and lipid fractions. *Thromb Haemost* 1985;54:721-723
22. Lee AS, Smith WCS, Lowe GDO, et al. Plasma fibrinogen and coronary risk factor. The Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990;43:913-919
23. Meade TW, Choerobarti R, Haines AP et al. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *Br Med J* 1979;1:153-156
24. Bolleisen L, Assmann G, Bailey J, Epping PH et al. Epidemiological study on factor VII factor VIII and fibrinogen in an industrial population I - Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using and menopause. *Thromb Haemost* 1985;54:475-479
25. Heller RF, Meade TW, Haines AP et al. Inter-relationships between factor VII, serum testosterone and plasma lipoproteins. *Thromb Res* 1982;28:423-425
26. Skartliyen AH, Lyberg-Beckmann S, Holme I et al. Effect of alteration in triglyceride levels on factor VII-phospholipid complexes in plasma. *Arteriosclerosis* 1989;9:798-801
27. Brozovic M, Sturling Y, Horrieks C et al. Factor VII in an industrial population. *Br T Haematol* 1974;28:381-391
28. Hamstern A, Faire U, Walldius G et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma; risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2:3-8
29. Vague P, Juhan -Vague I, Ailland MF et al. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level and relative body weight in normal and obese subjects metabolism. *Metabolism* 1986; 35: 250-253
30. Metha J, Metha P, Lawson D, Saldeen T. Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease; Correlation with age and serum triglyceride concentrations. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:263-268
31. Jones RL, Peterson CH. The fluid phase of coagulation and the accelerated atherosclerosis of diabetes mellitus. *Diabetes* 1981; 30(supply):33-38
32. Osterman H, Loo J van de. Factors of the hemostatic system in diabetic patients. A survey of controlled study. *Haemostasis* 1986;16:386-416
33. Ho HC, Jap TS. Relationship of plasminogen activator inhibitor with plasma insulin, glucose triglyceride and cholesterol in Chinese patients with diabetes. *Thromb Res*. 1993;69:271-277
34. Juhan -Vague I, Roul C, Allesu MC. Increased plasminogen activator inhibitor relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost*. 1989; 61:370-373
35. Auwerx J, Bouillon R, collen D et al. Tissue plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 68-72
36. Garcia Frade LJ, De La Calle H, Torrado MC et al. Hyperfibrinolysis associated with vasculopathy in non insulin dependent diabetes mellitus. *Thrombin Res* 1990; 59:51-59
37. Vikari AM, Viganò D'Angelo S, Testa S et al. Normal tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activity in plasma from patients with type I diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1992; 24(11):516-519
38. Garcia Frade LJ, De La Calle H, Atova I et al. Diabetes mellitus as a hypercoagulable state: its relationship with fibrin fragments and vascular damage. *Thrombin Res* 1987; 47: 533-540
39. Juhan -Vague I, Vague P, Allesi MC et al. Relationship between plasma insulin triglyceride body mass index and plasminogen activator inhibitor I. *Diab Metab* 1987;13:331-336
40. Chan CW, Hoagland FT. Pulmonary thromboembolism and venous thrombosis in Chinese. *Clin Orthop* 1980;150:253-260
41. Gray PP, Patterson DHL, Yudkin JS. Plasminogen activator inhibitor activity in diabetics and non diabetics survivors of myocardial infarction. *Arterioscl and Thromb* 1993; 13:415-420
42. Kuruthof EKO, Tran-thang C, Ransijn A. Demonstration of a fast acting inhibitor of plasminogen activator in human plasma. *Blood* 1984;64 :907-913
43. Lucore CL, Sobel BE. Interactions of tissue plasminogen activator with plasma inhibitors and their pharmacologic complications. *Circulations* 1988;77:660-669
44. Lambers JW, Cammenya JM, König BW et al. Activation of human endothelial cell type plasminogen activator inhibitor by negatively changed phospholipids. *J Biol Chem* 1987;262:17492-17496

45. Kooistra T, Sprengers ED, Van Hirbergt WM, Rapid inactivation of the plasminogen activator inhibitor upon secretion from cultured human endothelial cells. *J Biochem* 1986;239:497-503
46. Levin EG, Santell L. Conversion of the active to latent plasminogen activator inhibitor from human endothelial cells. *Blood* 1987;70:1090-1098
47. Modan M, Halkin H, Lusky A et al. Hyperinsulinemia in characterized by jointly disturbed plasma VLDL, LDL and HDL levels. *Arteriosclerosis* 1988;8:227-236
48. Ravaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1596-1607
49. Juhan -Vague I, Roul C, Alessi MC et al. increased plasma activator inhibitor activity in non insulin diabetic patients-relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost* 1989 : 61; 370 - 373
50. Juhan- Vague F, Alessi MC. Increased plasma plasminogen activator inhibitor I levels ; a possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetographia* 1991;34:457-462
51. Alessi MC, Juhan- Vague F, Kooistra T, Declerck PJ et al. Insulin stimulates the synthesis of plasminogen activator inhibitor I by the human hepatocellular cell line hep G2. *Thromb Haemost* 1988;60:491-494
52. Negri M, Sherban I, Amg lions P et al. Interrelation between angiographic severity of coronary artery disease and plasma levels of insulin, C- peptid and plasminogen activator inhibitor I. *Am J Cardiol* 1993;72:397-401
53. Fearnley CR, Vincent CT, Chakrabasti R. Reduction of blood fibrinolytic activity in diabetes mellitus by insulin. *Lancet* 1959;2:1067
54. Hedlin AM. Insulin and blood fibrinolytic activity. *Thromb Haemost* 1973;29:291-293
55. Verstraete M, Amery A, Maest H et al. Influence of chlorpromide and glucose on fibrinolytic activity . *J lab Clin Med G* 1963;1:926-934
56. Manolio TA, Savage PJ, Burke GL et al. Correlates of fasting insulin levels in young adults ; the cardia study. *J Clinepidemiol* 1991;44:571-578
57. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595
58. Landin K, Tenborg L, Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Int Med* 1990;227:273-278
59. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Eng J Med* 1987;317-350-357
60. Fuller JH, Keen H, Jarrret RJ et al. Haemostatic variables associated with diabetes mellitus and its complications. *Br Med J* 1979;2:964-966
61. Balleisen L, Assmann G, bailey J, Epping PH et al. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an endustrial population. Baseline data on the relation to blood pressure , blood glucose, uric acid and lipid fractions . *Thromb haemost* 1985;54:721-723
62. Stout RW. Insulin and atheroma on update . *Lancet* 1987;2:1077-1078