

## Σακχαρώδης διαβήτης και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

**T. Διδάγγελος**  
**A. Χατζητόλιος**

### Περίληψη

Ο συνδυασμός Σακχαρώδη Διαβήτη και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αποτελεί παγκοσμίως μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου και πρόκλησης σοβαρών αναπηριών. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να περιγράψει την επιδημιολογία, τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων ο ΣΔ αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, τη συμβολή της διαβητικής νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος του κυκλοφορικού στην παθογένεια των ΑΕΕ, τη θεραπεία της οξείας φάσης του ΑΕΕ σε ασθενείς με ΣΔ καθώς και την πρωτογενή και δευτεροπαθή πρόληψη του ΑΕΕ σε άτομα με ΣΔ. Η αντιμετώπιση του ΑΕΕ, τόσο στην οξεία φάση όσο και κατά τη δευτερογενή πρόληψη, χρειάζεται να είναι πολυπαραγοντική για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών και τη μείωση της αυξημένης θνητότητας που έχει παρατηρηθεί στους ασθενείς αυτούς.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (ΑΕΕ)<sup>1</sup>. Έχει παρατηρηθεί ότι ο κίνδυνος για ΑΕΕ σε άτομα με ΣΔ είναι 1,5-3 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό<sup>2-5</sup>. Ο ΣΔ, επίσης, διπλασιάζει τον κίνδυνο επανεμφάνισης ΑΕΕ<sup>6</sup>. Επιπρόσθετα, η πρόγνωση τόσο η ενδονοσοκομειακή όσο και η μακροχρόνια εξωνοσοκομειακή είναι χειρότερη στα άτομα με ΣΔ<sup>7</sup>. Για τους ασθενείς με ΣΔ χρειάζεται μεγαλύτερος χρόνος νοσηλείας στο νοσοκομείο, η υπολειπόμενη νευρολογική και λειτουργική βλάβη είναι μεγαλύτερη, καθώς επίσης και ο κίνδυνος θανάτου είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς με ΣΔ έναντι αυτών χωρίς ΣΔ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στο νοσοκομείο<sup>8</sup>. Η θνητότητα είναι διπλάσια στους ασθενείς με ΣΔ ένα χρόνο μετά την εμφάνιση του ΑΕΕ έναντι ατόμων χωρίς ΣΔ<sup>9</sup> και πέντε χρόνια μετά το ΑΕΕ μόνο το 1/5 των διαβητικών επιβιώνει<sup>10</sup>. Επιπλέον ο κίνδυνος σε ασθενείς με ΣΔ για την εμφάνιση άνοιας σχετιζόμενης με το ΑΕΕ, είναι μεγαλύτερος από τριπλάσιος<sup>11</sup>. Τέλος, σε άτομα ηλικίας < 55 ετών ο κίνδυνος για ΑΕΕ είναι δεκαπλάσιος σε ασθενείς με ΣΔ<sup>12</sup>.

### Κλινικές διαφορές στην εμφάνιση των ΑΕΕ στα άτομα με ΣΔ

Έχουν παρατηρηθεί αρκετές διαφορές στην εμφάνιση των ΑΕΕ μεταξύ των διαβητικών και των ατόμων χωρίς ΣΔ. Κατ' αρχήν στους διαβητικούς είναι μεγαλύτερος ο κίνδυνος για ΑΕΕ ισχαιμικής αιτιολογίας και

Α' Προπαιδευτική  
Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ,  
Π.Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ»  
Θεσσαλονίκη

**Πίνακας 1.** ΑΕΕ: Κλινικές διαφορές στις εκδηλώσεις ανάμεσα σε ασθενείς με ΣΔ και χωρίς ΣΔ

Κλινικές εκδηλώσεις	Με ΣΔ	Χωρίς ΣΔ
Ισχαιμικό: αιμορραγικό	Σχεδόν 10:1	Σχεδόν 5:1
Κίνδυνος ΑΕΕ για ηλικίες <55 ετών	Υψηλότερος	Χαμηλότερος
Σχετικός κίνδυνος για άνδρες/γυναίκες	Γυναίκες > άνδρες	Γυναίκες < άνδρες
Υποκροταφικά ΑΕΕ	Συχνότερα	Λιγότερο συχνά
Βοθριωτά ΑΕΕ	Συχνότερα	Λιγότερο συχνά
Μέγεθος βλάβης	Το ίδιο	Το ίδιο

σπανιότερα αιμορραγικής<sup>13</sup>. Τα μικρά βοθριωτά έμφρακτα μικρότερα σε διάμετρο από 15 mm (lacunar infarcts) παρατηρούνται συχνότερα στους διαβητικούς<sup>14</sup>. Ακόμη, τα σιωπηλά μικρά έμφρακτα είναι πιο συχνά στα άτομα με ΣΔ<sup>15</sup>. Όπως προαναφέρθηκε, τα ΑΕΕ που παρατηρούνται στους διαβητικούς έχουν χειρότερη πρόγνωση, χωρίς όμως να υπάρχουν δεδομένα μέχρι τώρα που να δείχνουν ότι και το μέγεθος της εγκεφαλικής βλάβης είναι μεγαλύτερο στον ΣΔ<sup>16</sup>. Αντίθετα, μεγαλύτερου μεγέθους έμφρακτα παρατηρούνται στους ασθενείς που προσέρχονται χωρίς γνωστό ΣΔ αλλά με stress υπεργλυκαιμία<sup>17</sup>. Ωστόσο, σε αυτούς τους ασθενείς, πιθανότερο είναι η εμφανισθείσα υπεργλυκαιμία να αντανακλά το μέγεθος και τη σοβαρότητα της βλάβης λόγω του έντονου stress, παρά να είναι η ίδια η αιτία αυτής. Στα άτομα με ΣΔ, τα ΑΕΕ εντοπίζονται αρκετά συχνά στο στέλεχος του εγκεφάλου, στην παρεγκεφαλίδα και στις περιοχές του μέσου εγκεφάλου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό<sup>18</sup>. Αν και η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕΕ στους διαβητικούς είναι μεγαλύτερη, εντούτοις τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια είναι σπανιότερα<sup>19</sup> (Πίν. 1).

### Υπεργλυκαιμία και ΑΕΕ

Πολλοί παράγοντες κινδύνου, εκτός της υπεργλυκαιμίας, ενδέχεται να συμβάλλουν στην εμφάνιση των ΑΕΕ σε άτομα με ΣΔ, όπως η συνύπαρξη υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, κολπικής μαρμαρυγής, αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και παχυσαρκίας. Ο πτωχός μεταβολικός έλεγχος αποτελεί έναν συνεχή παράγοντα κινδύνου για κακή έκβαση και θάνατο<sup>11,20</sup>. Στη μελέτη UKPDS η αναλογία πιθανοτήτων για θανατηφόρο ΑΕΕ, τόσο στην οξεία φάση όσο και στη συνέχεια, ήταν 1,37 για κάθε 1% αύξηση της HbA1c<sup>21</sup>. Ακόμη, η μεταγευματική υπεργλυκαιμία έχει συσχετισθεί με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με ΑΕΕ<sup>22</sup>. Επιπρό-

σθετα, σε πρόσφατη μετα-ανάλυση της θνητότητας από ΑΕΕ, με συλλογή δεδομένων από 52 χώρες, με 200.000 συμμετέχοντες γιατρούς, έδειξε ότι το 13% των θανάτων από ΑΕΕ που είχαν συμβεί, αποδόθηκε σε τιμές γλυκόζης >90 mg/dl<sup>23</sup>. Στην ίδια εργασία παρατηρήθηκε ότι οι προαναφερθείσες τιμές της γλυκόζης αποτελούσαν έναν σημαντικό συνεχή παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

Οι ειδικές μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές του ΣΔ έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεια των ΑΕΕ. Θεωρείται ότι η αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων προδιαθέτουν σε αθηροσκλήρωση. Από τη μελέτη UKPDS, ήδη, έχει υποστηριχθεί η άποψη ότι υπάρχει κοινός παθογενετικός μηχανισμός της αθηροσκλήρωσης και της αμφιβληστροειδοπάθειας<sup>21</sup>. Αλλά, και σε πρόσφατη μελέτη η παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά επεισόδια<sup>24</sup>. Σε άλλη, επίσης, μελέτη η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ και μικρών βοθριωτών εμφράκτων<sup>25</sup>. Παρομοίως, τα επίπεδα της λευκωματουρίας έχουν θεωρηθεί ως προγνωστικοί δείκτες για την εμφάνιση ΑΕΕ σε άτομα με ΣΔ, αν και δεν έχει παρατηρηθεί σαφής συσχέτιση με τη θνητότητα από ΑΕΕ<sup>26</sup>.

### Διαβητική νευροπάθεια του αυτονόμου νευρικού συστήματος και ΑΕΕ

Η Διαβητική Νευροπάθεια του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος του Καρδιαγγειακού συστήματος (ΔΝΑΝΣΚ) θεωρείται σήμερα η πρώτη ειδική μικροαγγειοπαθητική επιπλοκή που μπορεί να εμφανισθεί στη διάρκεια του διαβήτη<sup>27</sup>. Έχει υποστηριχθεί ότι πιθανόν να παίζει παθογενετικό ρόλο και στην εμφάνιση της διαβητικής νεφροπά-

θειας<sup>28</sup>, εκτός των ΑΕΕ. Η διάγνωση της ΔΝΑΝΣΚ μπορεί να γίνει εύκολα στην καθ' ημέρα κλινική πράξη με τη διεξαγωγή των καρδιαγγειακών ανακλαστικών δοκιμασιών<sup>29</sup>. Ακόμη, όπως έχει παρατηρηθεί σε μελέτη που συμμετείχαν 133 ασθενείς με ΣΔτ2, διαρκείας παρακολούθησης 10 ετών η ΔΝΑΝΣΚ αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση των ΑΕΕ<sup>30</sup>. Το ίδιο παρατηρήθηκε και στην ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes) μελέτη, διάρκειας 7 ετών, στην οποία η ύπαρξη της ΔΝΑΝΣΚ συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση των ΑΕΕ σε 950 ασθενείς με ΣΔτ2<sup>31</sup>. Αναφορικά με τον παθογενετικό μηχανισμό θεωρείται ότι συμμετέχουν διαταραχές του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος που ρυθμίζουν τη λειτουργία των αγγείων του εγκεφάλου<sup>32,33</sup>. Η περαιτέρω ανεπαρκής αυτορρύθμιση της κυκλοφορίας του αίματος στον εγκέφαλο, όπως έχει παρατηρηθεί στον ΣΔ, πιθανόν καθιστά τα αγγεία περισσότερο ευάλωτα στην πρόκληση βλάβης και εμφάνισης των ΑΕΕ<sup>34,35</sup>. Όπως έχει παρατηρηθεί σε μελέτες, κατά τη διάρκεια της ημέρας επικρατεί ο τόνος του συμπαθητικού και η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση είναι υψηλότερες σε σχέση με τις νυκτερινές ώρες του 24ώρου. Κατά τη διάρκεια της νύκτας επικρατεί ο τόνος του παρασυμπαθητικού και γι' αυτό η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση είναι χαμηλότερες. Κατά τις πρώτες πρωινές ώρες του 24ώρου υπάρχει αιχμή αυξημένου τόνου του συμπαθητικού, η οποία έχει ενοχοποιηθεί για την αύξηση των αιφνίδιων θανάτων, συμπεριλαμβανομένων και των οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου που παρατηρούνται στον γενικό πληθυσμό. Τα ανωτέρω ευρήματα αναφέρονται και σε δική μας μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό<sup>36</sup>.

Σε ασθενείς, όμως, με ΔΝΑΝΣΚ έχει παρατηρηθεί αύξηση του τόνου του συμπαθητικού κατά τη διάρκεια της νύκτας<sup>37</sup>. Ακόμη, στην προαναφερθείσα μελέτη παρατηρήθηκε σαφής επιδείνωση της εγκατεστημένης ΔΝΑΝΣΚ σε χρονικό διάστημα δύο ετών παρακολούθησης<sup>37</sup>. Αξίζει εν προκειμένω να σημειωθεί ότι τις νυκτερινές ώρες του 24ώρου έχει παρατηρηθεί αύξηση της συχνότητας εμφάνισης οξέων εμφραγμάτων μυοκαρδίου σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ<sup>38,39</sup>. Η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και η εξ αυτής υψηλότερη αρτηριακή πίεση και καρδιακή

συχνότητα πιθανόν να είναι οι αιτίες για την αύξηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ακόμη, περισσότερο ευάλωτοι είναι οι διαβητικοί ασθενείς, στους οποίους συνυπάρχει και υπέρταση<sup>31</sup>. Η ΔΝΑΝΣΚ δυνατόν να προάγει την αθηρωμάτωση των καρωτίδων<sup>40</sup>, όπως έχει αναφερθεί σε σχετική μελέτη, ενώ σε άλλη μελέτη έχει παρατηρηθεί μείωση της ελαστικότητας της αορτής στους διαβητικούς ασθενείς<sup>41</sup>.

### Παθοφυσιολογία διαβητικής αγγειακής βλάβης

Η διαβητική κατάσταση λόγω της υπεργλυκαιμίας χαρακτηρίζεται από μία χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονώδη αντίδραση, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων, υπερπηκτικότητα, δυσλιπιδαιμία και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης<sup>11</sup>. Οι κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί με τους οποίους ο ΣΔ εμπλέκεται στην παθογένεια της αγγειακής βλάβης είναι οι ακόλουθοι:

1. Αύξηση του οξειδωτικού stress και βλάβη των αγγείων λόγω της αυξημένης παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου<sup>42</sup>.
2. Αυξημένη παραγωγή προϊόντων γλυκοζυλίωσης<sup>43</sup>.
3. Ενεργοποίηση της αναγωγάσης της αλδόζης και κατ' επέκταση ενεργοποίηση της οδού των πολυολών και μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη και φρουκτόζη<sup>42,44</sup>.
4. Ενεργοποίηση ενός ή και περισσότερων ισοενζύμων της Πρωτεϊνικής Κινάσης C (PKC)<sup>44</sup>.

Η γένεση μεγάλων ποσοτήτων ελευθέρων ριζών οξυγόνου που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία και την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα τη βλάβη των κυττάρων<sup>45</sup>. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου δεσμεύουν το νιτρικό οξείδιο σχηματίζοντας τοξικά ιόντα περοξυνιτρίτη και ελαττώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του νιτρικού οξειδίου, το οποίο προέρχεται από το ενδοθήλιο των αγγείων<sup>45</sup>. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται η διαστολή του αγγείου που προκαλείται από το ενδοθήλιο, ενεργοποιούνται παράλληλα τα αιμοπετάλια και αυξάνεται ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου δυνατόν επίσης να προκαλέσουν οξείδωση και εναπόθεση των μορίων της LDL-χοληστερόλης στο τοίχωμα των αγγείων<sup>46</sup>.

Η μη-ενζυματική γλυκοζυλίωση διαφόρων πρωτεϊνών και λιποπρωτεϊνών στο τοίχωμα των αγγείων προέρχεται από την αυξημένη σύνδεση της γλυκόζης με τις ουσίες αυτές στο αίμα. Η σύνδεση των AGEs με τους αντίστοιχους υποδοχείς αυξάνει την αθηροσκληρωση προάγοντας την απορρόφηση των LDL σωματιδίων και την οξειδωσή τους, οδηγώντας με αυτό τον τρόπο στη δημιουργία των αφρωδών κυττάρων. Η αύξηση των AGEs αυξάνει και τους αντίστοιχους υποδοχείς και προκαλεί την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα-κβ και του ενεργοποιητή πρωτεΐνης-1. Η τελευταία στη συνέχεια τροποποιεί την έκφραση γονιδίων και οδηγεί στην παραγωγή ουσιών που προάγουν την αθηρωμάτωση, όπως μόρια προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα, πρωτεΐνες που έλκουν χημικά τα μονοκύτταρα και άλλους παράγοντες που προάγουν τη φλεγμονώδη αντίδραση<sup>47</sup>.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια για τον ρόλο της ενεργοποίησης της PKC λόγω της υπεργλυκαιμίας. Η τελευταία αποτελεί ως γνωστόν παράγοντα διαταραχής των αγγείων και του ενδοθηλίου τους<sup>45</sup>. Η γλυκόζη μεταφέρεται εντός των κυττάρων των αγγείων και μεταβολίζεται κυρίως μέσω της γλυκολυτικής οδού, ενώ ένα μικρό μέρος αυτής (<5%) μεταβολίζεται μέσω της οδού των πολυολών μετά από την ενεργοποίηση της αναγωγάσης της αλδόζης. Η ενεργοποίηση αυτής της οδού έχει ως συνέπεια τη de novo σύνθεση της διακυλγλυκερόλης και ενεργοποίηση της PKC, μίας ομάδας που αποτελείται από 12 ισομορφές. Η ενεργοποίηση μιας ή και περισσότερων ισομορφών, ειδικά της PKC-β και της PKC-δ, οδηγεί σε μία σειρά αντιδράσεων με τελικό αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των αγγειακών κυττάρων, διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων στο αγγειακό τοίχωμα, έκφραση γονιδίων που προάγουν τις αθηρωματικές βλάβες, μείωση της αγγειοδιαστολής που γίνεται μέσω του NO και αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου των αγγείων<sup>48</sup>.

### Αντιμετώπιση της οξείας φάσης των ΑΕΕ

Η επιθετική αντιμετώπιση των ΑΕΕ από τις πρώτες ώρες του επεισοδίου μπορεί να συμβάλει στη μείωση του μεγέθους του εμφράκτου και κατ'επέκταση και της τελικής υπολειπόμενης νευρολο-

γικής βλάβης. Κύριοι στόχοι της αντιμετώπισης των ΑΕΕ είναι οι ακόλουθοι: επίτευξη άριστου γλυκαιμικού ελέγχου, επαρκής ενυδάτωση, έλεγχος θερμοκρασίας σώματος, έλεγχος για πρόωμη δυνατότητα κατάποσης-λήψης τροφής από το στόματος και έναρξη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής εντός 48ώρου από την αποδεδειγμένη έναρξη του ισχαιμικού ΑΕΕ<sup>49</sup>. Η αντιπηκτική αγωγή για τη θεραπεία του οξέος ΑΕΕ δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την τελική έκβαση<sup>50</sup>. Ωστόσο, η θρομβόλυση με alteplase, εάν εφαρμοσθεί εντός 3 ωρών από την έναρξη του ΑΕΕ, έχει παρατηρηθεί ότι βελτιώνει την έκβαση<sup>51</sup>. Η παρουσία διαβήτη ή υπεργλυκαιμίας κατά την είσοδο στο νοσοκομείο έχει συσχετισθεί με πτωχή νευρολογική έκβαση<sup>52</sup>.

Η υπεργλυκαιμία κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ αποτελεί δείκτη κακής πρόγνωσης σε όλους τους ασθενείς, ιδιαίτερα δε για τους ασθενείς στους οποίους δεν ήταν γνωστός ο προϋπάρχων ΣΔ<sup>53</sup>, και εμφανίζουν την καλούμενη stress υπεργλυκαιμία. Δεν είναι γνωστό, ωστόσο, εάν η stress-υπεργλυκαιμία αποτελεί ένα δείκτη της βαρύτητας των ΑΕΕ ή η υπεργλυκαιμία per se επιδεινώνει την πρόγνωση προκαλώντας αυξημένη γλοιότητα στο αίμα ανεξάρτητα από την βαρύτητα των ΑΕΕ. Σε πρόσφατη μελέτη έχει παρατηρηθεί συχνότητα 16% έως 24% του μη-διαγνωσμένου ΣΔ σε ασθενείς που προσέρχονται με κλινική εικόνα οξέος ΑΕΕ. Η διάγνωση του ΣΔ σε αυτούς τους ασθενείς τεκμηριώθηκε με από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης 12 εβδομάδες μετά την οξεία εισβολή<sup>54</sup>. Ακόμη, η συνεχής υπεργλυκαιμία (τιμές γλυκόζης >200 mg/dl) κατά το πρώτο 24ωρο από την εμφάνιση του ΑΕΕ, είχε ως αποτέλεσμα διεύρυνση της ισχαιμικής περιοχής και πτωχότερη νευρολογική έκβαση των ΑΕΕ<sup>55</sup>. Οι ανωτέρω μάλιστα τιμές θεωρήθηκαν ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη χειρότερη έκβαση των ΑΕΕ.

Ωστόσο, αν και όπως προαναφέρθηκε στις διάφορες μελέτες σαφώς τεκμηριώνεται η συσχέτιση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και κακής πρόγνωσης των ΑΕΕ, μελέτες στις οποίες να επιτεύχθηκε άριστος μεταβολικός έλεγχος του διαβήτη κατά την οξεία φάση των ΑΕΕ και να ερευνηθήκε η έκβαση κατά την οξεία φάση αυτών δεν υπάρχουν προς το παρόν. Σήμερα, όμως, υπάρχουν αρκετές μελέτες προερχόμενες από μονάδες εντατικής θεραπείας,

στις οποίες συμμετείχαν και ασθενείς με νευρολογικής φύσης παθήσεις<sup>56-61</sup>. Σε αυτές καταβλήθηκε προσπάθεια για επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου. Όπως παρατηρήθηκε στη μελέτη της Van de Bergh G et al<sup>56</sup>, η οποία υπήρξε και η μεγαλύτερη από τις προαναφερθείσες μελέτες, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών που ήταν στην ομάδα της άριστης ρύθμισης της υπεργλυκαιμίας (επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας το πρωί 80-110 mg%). Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της θνητότητας και της θνησιμότητας τόσο κατά τη διάρκεια παραμονής των ασθενών στις μονάδες εντατικής θεραπείας όσο και κατά τη διάρκεια παραμονής τους στο νοσοκομείο. Το κλινικό όφελος ως προς την τελική έκβαση των ασθενών αυτών ήταν σημαντικό με μείωση της θνητότητας κατά 40% κατά τον χρόνο νοσηλείας τους στις μονάδες εντατικής θεραπείας.

Επιπρόσθετα, η υπεργλυκαιμία έχει δυσμενείς επιδράσεις στον εγκέφαλο κατά την οξεία φάση των ΑΕΕ προκαλώντας βλάβη των νευρικών κυττάρων στην περιοχή που είναι ανάμεσα στον νεκρωτικό πυρήνα των ΑΕΕ και στον υγιή ιστό και η οποία υποαρδεύεται κατά την εμφάνιση της ισχαιμίας (penumbra). Η περιοχή αυτή δυνατόν να εξελιχθεί σε νέκρωση ή σε πλήρη αποκατάσταση σε υγιή ιστό. Στην περιοχή αυτή λόγω της υπεργλυκαιμίας εμφανίζεται ιστική οξέωση και αυξημένες συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος και μέσω αυτού του μηχανισμού η περιοχή οδηγείται σε περαιτέρω επιδείνωση της άρδευσης και τελικά στην επέκταση του εμφράκτου. Τα ανωτέρω αναφέρονται σε πρόσφατη ανασκόπηση, η οποία δημοσιεύθηκε ως technical review<sup>62</sup>, της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας.

Αντίστοιχα, η επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου κατά τη διάρκεια οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου σε διαβητικούς ασθενείς είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της θνητότητας των ασθενών αυτών, ένα χρόνο μετά από την εμφάνιση του εμφράγματος<sup>63</sup>.

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου θεωρείται ότι προέκυψαν τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα είναι ο ακόλουθος: όταν χορηγούνται γλυκόζη και ινσουλίνη ταυτόχρονα με στόχο την ευγλυκαιμία, προωθείται η ενδοκυττάρια αερόβιος χρησιμοποίηση της γλυκόζης και αυξάνεται η σύνθεση του ATP, το οποίο είναι απαραίτητο για τις ενεργεια-

κές ανάγκες του κυττάρου. Παράλληλα μειώνεται η παραγωγή γαλακτικού οξέος μέσω της αναερόβιου γλυκολυτικής οδού. Συνέπεια των ανωτέρω είναι η καλύτερη αιμάτωση της ισχαιμούσης περιοχής και πιθανόν επέρχεται και η μείωση του μεγέθους του εμφράκτου. Ακόμη, πιθανόν ωφελούν και οι αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες της ινσουλίνης.

Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Μελέτης των ΑΕΕ και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας προτείνονται τα ακόλουθα σχετικά με τους στόχους θεραπείας κατά την οξεία φάση των ΑΕΕ<sup>64</sup>:

1. Να αρχίζει θεραπεία όταν οι τιμές γλυκόζης πλάσματος είναι 140-180 mg/dl.

2. Στόχος θεραπείας είναι οι τιμές γλυκόζης πλάσματος 80-140 mg/dl.

Επίσης, στις πρόσφατες συστάσεις της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας προτείνονται τα ακόλουθα όσον αφορά τους στόχους θεραπείας κατά την οξεία φάση των ΑΕΕ<sup>65</sup>.

1. Ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση: γλυκόζη αίματος να κυμαίνεται περί τα 110 mg/dl και γενικά να είναι <180 mg/dl.

2. Ασθενείς σε μη-κρίσιμη κατάσταση: γλυκόζη αίματος 90-130 mg/dl και μεταγενετικά <180 mg/dl.

Αν και ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας στις μελέτες, στις οποίες καταβλήθηκε προσπάθεια για επίτευξη ευγλυκαιμίας, υπήρξε μικρός, εντούτοις συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή επεισοδίων υπογλυκαιμίας, τα οποία μπορούν να επιδεινώσουν την ενεργειακή κατάσταση των ισχαιμούντων νευρώνων. Γενικότερα, επίσης, επιδιώκεται ρύθμιση του σακχάρου στις φυσιολογικές τιμές χωρίς απότομες μεταβολές, λόγω κινδύνου ενδοκυττάρου οιδήματος.

### **Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη των ΑΕΕ σε διαβητικούς ασθενείς**

Δεδομένου ότι η εμφάνιση των ΑΕΕ στους διαβητικούς ασθενείς είναι πολυπαραγοντικής αιτιοπαθογένειας, ανάλογη θα πρέπει να είναι και η αντιμετώπισή τους. Κύριοι στόχοι της πολυπαραγοντικής θεραπευτικής αντιμετώπισης σε επίπεδο τόσο πρωτογενούς όσο και δευτερογενούς πρόληψης είναι: α) η αντιμετώπιση της εκτεταμένης αθηρωμάτωσης και β) η βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας των μεγάλων και των μικρών αγ-

γείων, που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΣΔ. Όλες οι παρακάτω παρεμβάσεις αποσκοπούν στη βελτίωση των στόχων αυτών.

### Θεραπεία υπεργλυκαιμίας

Με την επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου έχειδειχθεί ότι μειώνεται σημαντικά τόσο ο κίνδυνος εμφάνισης των μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών του διαβήτη αλλά και η συχνότητα εμφάνισης αρτηριοπάθειας συμπεριλαμβανομένων και των ΑΕΕ. Στη μελέτη DCCT/EDIC, η οποία αποτελεί τη συνέχεια της γνωστής DCCT μετά από 17 χρόνια παρακολούθησης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης των ΑΕΕ, των μη-θανατηφόρων εμφραγμάτων και του θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο κατά 57%<sup>66</sup>. Ακόμη στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης οποιουδήποτε καρδιαγγειακού επεισοδίου κατά 42%. Η μελέτη DCCT/EDIC συνέδεσε για πρώτη φορά τον καλό γλυκαιμικό έλεγχο με τη στατιστικά σημαντική ελάττωση της συχνότητας των επιπλοκών λόγω αρτηριοπάθειας. Αναπαρίσταται, πιθανότατα, και κατά τον πλέον πειστικό τρόπο το καθαρό αποτέλεσμα του καλού γλυκαιμικού ελέγχου στην αρτηριοπάθεια, δεδομένου ότι στη DCCT μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, νέοι στην ηλικία, με μικρή σχετικά διάρκεια ΣΔ κατά την έναρξη της μελέτης και κατά το πλείστον ελεύθεροι άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Στη μελέτη STENO-2 παρατηρήθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακά επεισόδια, στα οποία περιλαμβάνονταν και τα ΑΕΕ, κατά 53%<sup>67</sup>. Στη μελέτη αυτή κατεβλήθη προσπάθεια για αντιμετώπιση των δυνητικά αναστρέψιμων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Στη μελέτη συμμετείχαν 160 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες (Πίν. 2). Στη μία ομάδα κατεβλήθη προσπάθεια για εντατική θεραπεία με ολιστική θερα-

#### Πίνακας 2. Μελέτη STENO-2. Σχεδιασμός μελέτης

- Ασθενείς: 160 με ΣΔ τύπου 2
- Διάρκεια παρακολούθησης: 7,8 χρόνια
- Τυχαιοποίηση σε δύο ομάδες: εντατική και συμβατική παρακολούθηση
- Στόχοι: μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές και καρδιαγγειακά συμβλήματα

#### Πίνακας 3. Μελέτη STENO-2. Θεραπευτικοί στόχοι ομάδας εντατικής παρακολούθησης

- Δίαιτα και άσκηση
- HbA1c < 6.5% (Φ.Τ. <6%)
- Αντιμετώπιση υπέρτασης. ΑΠ < 130/80 mmHg. 1η επιλογή α-MEA
- Μικρολευκωματουρία: Προσθήκη α-MEA ή AT1 αποκλειστής, ανεξαρτήτως ΑΥ
- Δυσλιπιδαιμία: ατορβαστατίνη για αυξημένη χοληστερόλη ή μικτή υπερλιπιδαιμία, φιβράτες για αυξημένα τριγλυκερίδια
- Διακοπή καπνίσματος
- Χορήγηση ασπιρίνης

πειτική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου: επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου, άριστος έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης, διακοπή του καπνίσματος, συστάσεις για μείωση του σωματικού βάρους, σωστή διατροφή και άσκηση (Πίν. 3). Στην άλλη ομάδα της συμβατικής θεραπείας είχαν δοθεί οι συνήθεις οδηγίες. Ωστόσο, από τους συγγραφείς της μελέτης τονίζεται ότι το καλό αποτέλεσμα της μείωσης των καρδιαγγειακών επεισοδίων δεν μπορεί να αποδοθεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση κάποιου μεμονωμένου παράγοντα κινδύνου, αλλά στην αντιμετώπιση όλων των παραγόντων μαζί.

Στη μελέτη UKPDS, η οποία αφορούσε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, η χορήγηση μετφορμίνης ως φαρμάκου πρώτης επιλογής σε παχύσαρκους ασθενείς μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ στην ομάδα της εντατικής θεραπείας κατά 42%, έναντι της ομάδας της συμβατικής θεραπείας<sup>68</sup>.

#### Αντιαμοπεταλιακή και αντιπηκτική αγωγή

Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση ασπιρίνης μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε ασθενείς με ΣΔ<sup>69</sup>. Έχει προταθεί, ακόμη, ότι πιθανόν στους ασθενείς με ΣΔ να απαιτείται μεγαλύτερη δόση από τη συνήθη (>150 mg) για να επιτευχθεί παρόμοια αντιαμοπεταλιακή δράση με αυτή του γενικού πληθυσμού<sup>70</sup>. Με τη μεγαλύτερη δόση ωστόσο, αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών από το γαστρεντερικό σύστημα. Το γεγονός ότι πιθανόν να απαιτούνται υψηλότερες δόσεις ασπιρίνης στους ασθενείς με ΣΔ να εξηγεί και το γιατί σε ορισμένες μελέτες με χαμηλότερες δόσεις δεν παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερο κλινικό όφελος<sup>71</sup>.

Η χορήγηση κλοπιδογρέλης (ανταγωνιστής της φωσφορικής αδενοσίνης) έχει παρατηρηθεί ότι εμφανίζει καλύτερη δράση σε σύγκριση με την ασπιρίνη και την τικλοπιδίνη τόσο σε επίπεδο αποτελεσματικότητας όσο και σε επίπεδο ασφάλειας<sup>72,73</sup>. Στη μελέτη CAPRIE παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με ΣΔ που έπαιρναν κλοπιδογρέλη παρουσίασαν σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ έναντι ομάδας ασθενών που έπαιρναν ασπιρίνη<sup>72</sup>. Μερικοί συγγραφείς, ωστόσο, συνιστούν όπως η κλοπιδογρέλη χρησιμοποιείται στη θέση της ασπιρίνης όταν έχει ήδη συμβεί κάποιο αγγειακό επεισόδιο, στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης. Το τελευταίο αποτελεί και τη συνιστώμενη οδηγία, να χορηγείται δηλαδή η κλοπιδογρέλη στους διαβητικούς όταν έχει συμβεί ΑΕΕ, ενώ ήταν σε αγωγή με ασπιρίνη. Εξάλλου, δεν υπάρχουν προς το παρόν αρκετά δεδομένα από τη βιβλιογραφία που να συνιστούν τη συγχορήγηση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης σε διαβητικούς για την πρόληψη εμφάνισης ΑΕΕ.

Τέλος, σε ασθενείς με ΣΔ και κολπική μαρμαρυγή θα πρέπει να χορηγείται αντιπηκτική αγωγή λόγω του υψηλού ετήσιου κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ (>4% ανά έτος)<sup>74</sup>.

### Θεραπεία υπέρτασης

Η Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί τον κυριότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΑΕΕ. Η συνύπαρξη ΣΔ και ΑΥ πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο για ΑΕΕ (μελέτη MRFIT)<sup>4</sup>. Σήμερα υπάρχουν αρκετές μελέτες που αφορούν την επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπευτικής αγωγής στην εμφάνιση ΑΕΕ σε διαβητικούς. Σε μετα-ανάλυση αρκετών μελετών παρατηρήθηκε αρκετά σημαντική μείωση του κινδύνου ΑΕΕ σε ασθενείς με ΣΔ με την εφαρμογή επιθετικής αντιμετώπισης της ΑΥ<sup>75</sup>. Στη μελέτη UKPDS μείωση της συστολικής ΑΠ κατά 10 mmHg είχε ως συνέπεια μείωση της συχνότητας των ΑΕΕ κατά 44%<sup>76</sup>. Για τη ρύθμιση της ΑΥ και την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων στην ίδια μελέτη χρησιμοποιήθηκαν φάρμακα τριών ή και περισσότερων κατηγοριών στο 20% και πλέον των ασθενών που συμμετείχαν, γεγονός που υπογραμμίζει τη δυσκολία ρύθμισης της ΑΥ (<130/80 mmHg) σε άτομα με ΣΔ. Σε δική μας μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό είχε παρατηρηθεί ποσοστό εμφάνισης ΑΕΕ σε ασθενείς με ΣΔ και ΑΥ 7% έναντι του 1,7% των ασθενών με

ΣΔ αλλά χωρίς ΑΥ ( $p=0,01$ )<sup>77</sup>. Ακόμη, στην ίδια μελέτη απαιτήθηκαν δύο ή και τρία φάρμακα για την ικανοποιητική αντιμετώπιση της ΑΥ για >50% των ασθενών<sup>78</sup>. Το ποια κατηγορία φαρμάκου θα χρησιμοποιηθεί ως πρώτη, δεύτερη ή πολλαπλής επιλογής στους διαβητικούς ξεφεύγει από τους σκοπούς της παρούσας ανασκόπησης. Πάντως, γενικότερα πρέπει να προτιμούνται κατ' αρχήν στα άτομα με ΣΔ και ΑΥ, τα φάρμακα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοστενσίνης ( $\alpha$ -ΜΕΑ και ΑΤ1 αποκλειστές) λόγω των πλειοτρόπων αγγειοπροστατευτικών και νευροπροστατευτικών ιδιοτήτων τους, οι οποίες επιπροστίθενται στην αντιυπερτασική τους δράση<sup>65,79</sup>.

Ειδικότερα στην οξεία φάση των ΑΕΕ η αντιμετώπιση της ΑΥ εμφανίζει, ως γνωστόν, ιδιαίτερες ιδιαιτερότητες. Ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους υπερτασικούς, που αποτελούν και την ομάδα μεγαλύτερου κινδύνου για ΑΕΕ, λόγω της αυξημένης εγκεφαλικής αγγειακής αντίστασης, παρατηρείται μετατόπιση της αυτορρύθμισης σε υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Εξάλλου λόγω της κατάργησης της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης στην περιοχή του εμφράκτου, επέρχεται άμεση εξάρτηση της αιμάτωσης από το επίπεδο της συστηματικής ΑΠ. Για τους λόγους αυτούς, προκειμένου να διατηρηθεί η αιματική ροή στην κρίσιμη για την έκταση της βλάβης ισχαιμώσα περιοχή, ανεκτά κατά το πρώτο 24ωρο είναι επίπεδα ΑΠ έως 220-200/120-110 (στα αιμορραγικά ΑΕΕ 180-170/105), ενώ στόχος της αρχικής μείωσης είναι ΑΠ 180-160/105-90 mmHg ανάλογα με την ύπαρξη ή μη ιστορικού ΑΥ. Συγχρόνως, απαιτείται βαθμιαία μείωση της ΑΠ (15% ανά ημέρα) χωρίς ορθοστατικά φαινόμενα και υπόταση, που μάλιστα είναι πιθανότερα στους διαβητικούς λόγω ΔΝΑΝΣΚ. Αντίστοιχα για την διατήρηση ικανοποιητικής εγκεφαλικής αιμάτωσης απαιτείται και αντιμετώπιση της χαμηλής ΑΠ με στόχο ΣΑΠ > 120 mmHg<sup>64,80</sup>.

### Θεραπεία δυσλιπιδαιμίας

Τα τελευταία χρόνια έχουν ανακοινωθεί αρκετές μελέτες σε σχέση με την επίδραση της θεραπείας της δυσλιπιδαιμίας στην πρόληψη των ΑΕΕ σε διαβητικούς ασθενείς. Το τυπικό λιπιδαιμικό προφίλ των διαβητικών ασθενών χαρακτηρίζεται από τις υψηλότερες τιμές των τριγλυκερι-

δίων, τα αυξημένα επίπεδα των μικρών, πυκνών LDL σωματιδίων και τα χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Παρά όμως τις προηγουμένως περιγραφείσες διαταραχές, η χορήγηση στατινών (φάρμακα για τη μείωση της LDL χοληστερόλης κυρίως) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των ΑΕΕ, ενώ η χορήγηση φιβρατών (φάρμακα για τη μείωση των τριγλυκεριδίων κυρίως) δεν είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των ΑΕΕ, όπως παρατηρήθηκε σε αρκετές μελέτες. Η πρώτη μελέτη στην οποία παρατηρήθηκε μείωση των ΑΕΕ με χορήγηση σιμβαστατίνης σε διαβητικούς κατά 62% ήταν η μελέτη 4S<sup>81</sup>. Επίσης, στη μελέτη Heart Protection Study (HPS) η χορήγηση σιμβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συχνότητας των ΑΕΕ στην υποομάδα διαβητικών της μελέτης κατά 25%<sup>82</sup>. Εξάλλου, στη μελέτη CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) τυχαιοποιήθηκαν 2338 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και χορηγήθηκαν 10 mg ατορβαστατίνης. Παρατηρήθηκε ωσαύτως, σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης νέου ΑΕΕ κατά 48%<sup>83</sup>. Αλλά και στη μελέτη LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) η χορήγηση πραβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των ΑΕΕ κατά 39% στους διαβητικούς ασθενείς και κατά 42% στους ασθενείς με διαταραχή στη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη<sup>84</sup>.

Αντίθετα, στη μελέτη FIELD δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των ΑΕΕ με τη χορήγηση φαινοφιμπράτης σε διαβητικούς ασθενείς<sup>85</sup>.

### Καρωτίδες

Οι διαβητικοί εμφανίζουν σοβαρές στενώσεις στις καρωτίδες και μάλιστα με πολλαπλές αθηρωματικές πλάκες. Φυσήματα στις καρωτίδες ακούγονται συχνά, πριν από τις κλινικές εκδηλώσεις σοβαρής στένωσης. Οι εξελκωμένες πλάκες στις καρωτίδες είναι συχνή αιτία παροδικών ισχαιμικών ΑΕΕ από αποσπώμενα έμβολα<sup>86</sup>. Στενώσεις καρωτίδων αιμοδυναμικά σημαντικές πρέπει να διερευνώνται με το ερωτηματικό της πιθανής χειρουργικής επέμβασης ή αγγειοπλαστικής. Στοιχεία από τις μελέτες ACAS και NASCET που περιλάμβαναν και διαβητικούς ασθενείς έδειξαν ότι η χειρουργική αντιμετώπιση των συμπτωματικών και ασυμπτωματικών στενώσεων αντίστοιχα είχε ως αποτέλεσμα λιγότερα ΑΕΕ απ' ό,τι μόνη της η αντιθρομβωτική αγωγή<sup>87,88</sup>. Αν και οι διαβητικοί εμφανίζουν αυξημένο εγχειρητικό κίνδυνο

για θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο, εντούτοις φαίνεται να ωφελούνται συνολικά περισσότερο από την ενδαρτηρεκτομή<sup>89</sup>. Γενικά, ενδαρτηρεκτομή μπορεί να συσταθεί σε ασθενείς < 80 ετών, με ασυμπτωματική στένωση της καρωτίδας > 60%, εφόσον ο εγχειρητικός κίνδυνος ΑΕΕ ή θανάτου είναι μικρότερος από 3% (γενική κατάσταση ασθενούς, εμπειρία Κέντρου). Στη δευτερογενή πρόληψη, μετά ισχαιμικό ΑΕΕ, ένδειξη ενδαρτηρεκτομής υφίσταται σε στένωση > 50% (απόλυτη > 70%) χωρίς σοβαρό κλινικό έλλειμμα, εφόσον ο εγχειρητικός κίνδυνος είναι < 6%. Αγγειοπλαστική της καρωτίδας με τοποθέτηση stent μπορεί να γίνει σε ασθενείς με επαναστένωση της καρωτίδας, μετά προηγούμενη ενδαρτηρεκτομή (European Stroke Initiative, EUSI). Σε μικρότερου βαθμού στενώσεις χορηγείται αντιθρομβωτική αγωγή κυρίως με ασπιρίνη.

### Συμπεράσματα

Τα ΑΕΕ αποτελούν μία συνήθη επιπλοκή των ασθενών με ΣΔ. Έχουν συσχετισθεί με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα και θνησιμότητα. Ακόμη η νευρολογική υπολειπόμενη βλάβη και οι αναπηρίες είναι συχνότερες και βαρύτερες στους ασθενείς με ΣΔ. Η υπεργλυκαιμία και οι αγγειακές αιμοδυναμικές διαταραχές παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ΑΕΕ, προάγοντας την αθηρωμάτωση. Η ολιστική θεραπευτική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου, με προεξάρχουσα την προσπάθεια για μακροχρόνια επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου του ΣΔ και της πολύ συχνά συνυπάρχουσας ΑΥ, αποτελεί σήμερα με βάση και τις διεθνείς οδηγίες την επιβαλλόμενη πρακτική για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης των ΑΕΕ. Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι η επιθετική πολυπαραγοντική θεραπευτική αντιμετώπιση θα πρέπει να εφαρμόζεται και κατά την οξεία φάση των ΑΕΕ για τον περιορισμό της εγκεφαλικής βλάβης και τη βελτίωση της έκβασης.

### Abstract

**Didangelos T, Hatzitolios A. Diabetes Mellitus and Stroke. Hellen Diabitol Chron 2007; 1: 54-65.**

The combination of diabetes mellitus and stroke disease is a major cause of increased morbidity and mortality worldwide. Evidence from large clinical trials performed in patients with diabetes support the



need for aggressive and early intervention to target patients' cardiovascular (CV) risks in order to prevent the onset, progression and recurrence of acute stroke in primary and secondary prevention. Identification of at-risk patients with diabetes has also allowed the delivery of early and effective intervention to reduce stroke risks, while active treatment during the acute phase of stroke will reduce long-term neurological and functional deficits. The role of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in the pathogenesis of stroke has been described in the article, also. While the ongoing debate on the risk benefits of different antihypertensive, lipid-lowering and antiplatelet agents should not detract clinicians from pursuing aggressive CV risk reduction, the application of evidence-based medicine specifically in patients with diabetes will facilitate the use of appropriate agents to improve clinical outcomes. The overall management of patients with diabetes and acute stroke or at risk of a recurrent stroke should also include multifactorial intervention that not only targets patient's CV risk, but also includes behavioural, lifestyle and, where appropriate, surgical intervention.

## Βιβλιογραφία

1. Καραμήτσος Δ. Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και σακχαρώδης διαβήτης σε Καραμήτσος Δ. Διαβητολογία, Θεσσαλονίκη, Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, 2000, σελ: 320-2.
2. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995; 30: 736-43.
3. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, et al. Epidemiology of ischaemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 355-9.
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
5. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless ME, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischaemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study investigators. *Diabetes Care* 1999;22: 1077-83.
6. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, et al. Long term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 1998; 29: 2491-500.
7. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, et al. Diabetes as a risk factor for death from stroke. *Stroke* 1996; 27: 210-5.
8. Megherbi S-A, Milan C, Minier D, et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke. Data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke* 2003; 34: 688-94.
9. Sprafka JM, Virmig BA, Shahar E, McGovern PG. Trends in diabetes prevalence among stroke patients and the effect of diabetes on stroke survival: the Minnesota Heart Survey. *Diabet Med* 1994; 11: 678-84.
10. Olsson T, Vitanen M, Asplund K, et al. Prognosis after stroke in diabetic patients. A controlled prospective study. *Diabetologia* 1990; 33: 244-9.
11. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 635-41.
12. You RX, McNeil JJ, O'Malley HM, et al. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1997; 28:1913-8.
13. Lithner F, Asplund K, Eriksson S, et al. Clinical characteristics in diabetic stroke patients. *Diabetes Metab* 1988; 4: 15-9.
14. Arauz A, Murillo L, Cantu C, et al. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging. Risk factors, recurrence and outcome in 175 consecutive cases. *Stroke* 2003; 34: 2453-8.
15. Eguchi K, Kario K, Shimada K. Greater impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. *Stroke* 2003;34: 392-6.
16. Mankovsky BN, Patrick JT, Metzger BE, Saver JL. The size of subcortical ischaemic infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Clin Neurol Neurosurg* 1996; 98: 137-41.
17. Toni D, De Michele M, Fiorelli M, et al. Influence of hyperglycaemia on infarct size and clinical outcome of acute ischaemic stroke in patients with intracranial arterial occlusion. *J Neurol Sci* 1994; 123: 129-33.
18. Iwase M, Yamamoto M, Yoshinari M, et al. Stroke topography in diabetic and nondiabetic patients by magnetic resonance imaging. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42: 109-16.
19. Johnston CS, Sidney S, Bernstein AL, Gress DR. A comparison of risk factors for recurrent TIA and stroke in patients diagnosed with TIA. *Neurology* 2003; 28: 280-5.
20. Stevens RJ, Coleman RL, Adler A, et al. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes. UKPDS 66. *Diabetes Care* 2004; 27: 201-7.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
22. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, et al. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study. *Br Med J* 1983; 287: 867-70.
23. Danaei G, Lawes CMM, Vander Hoorn S, Murray CJL,

- Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 2006; 368: 1651-9.
24. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, et al. Retinopathy Predicts Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetic Men and Women. *Diabetes Care*, 2007 30: 292-9.
  25. Petitti DB, Bhatt H. Retinopathy as a risk factor for nonembolic stroke in diabetic subjects. *Stroke* 1995 2001; 26: 593-6.
  26. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Proteinuria is an independent risk factor for ischaemic stroke in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1999; 30: 1787-91.
  27. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, Reenan A, Halter JB, Ensink J, Porte DJ. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984; 7: 447-53.
  28. Καραμήτσος Δ, Χαλκίδης Χ, Μανούδης Α, Κοντόπουλος Α, Μεταξάς Π. Η χρησιμοποίηση κλινικών δοκιμασιών στη διάγνωση νευροπάθειας του φυτικού νευρικού συστήματος του κυκλοφορικού διαβητικών ασθενών. *Ελλ. Διαβητολογικά Χρονικά* 1988; 1: 117-24.
  29. Sundkvist G, Lilja B. Autonomic neuropathy predicts deterioration in glomerular filtration rate (GFR) in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 773-779
  30. Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, et al. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1996; 27: 1316-8.
  31. Cohena J, Estacio R, Lundgren R, Esler A, Schrier R. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2003; 108: 73-8.
  32. Morita-Tsuzuki, Y, Hardebo, JE, Bouskela, E. Inhibition of nitric oxide synthase attenuates the cerebral blood flow response to stimulation of postganglionic parasympathetic nerves in the rat. *J Cereb BloodFlow Metab* 1993; 13 (6): 993-7.
  33. Morita-Tsuzuki Y, Hardebo, JE, Bouskela, E. Interaction between cerebrovascular sympathetic, parasympathetic and sensory nerves in blood flow regulation. *J. Vasc Res* 1993; 30 (5): 263-71.
  34. Mayan WG. Impairment of endothelium-dependent dilatation of cerebral arterioles during diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1989; 256: H621-H625.
  35. Mayhan WG, Simmons L, Sharpe GM. Mechanism of impaired responses of cerebral arterioles during diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1991; 260: H319- H326.
  36. Savopoulos C, Ziakas A, Hatzitolios A, Delovoria C, Kounanis A, Mylonas S, Tsougas M, Psaroulis D. Circadian rhythm in sudden cardiac death: a retrospective study of 2,665 cases. *Angiology* 2006; 57 (2): 197-204.
  37. Karamitsos DT, Didangelos TP, Athyros VG, Kontopoulos AG. The natural history of recently diagnosed autonomic neuropathy over a period of 2 years. *Diabetes Research and Clin Pract* 1998; 42: 55-63.
  38. Hjalmarsen A, Gilpin EA, Nicod P, Dittrich H, Henning H, Engler R, Blacky AR, Smith SC, Ricou F, Ross JJr. Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 267-75.
  39. Rana JS, Mukamal KJ, Morgan JP, Muller JE and Mittelmann MA. Circadian Variation in the Onset of Myocardial Infarction. Effect of Duration of Diabetes *Diabetes* 2003; 52: 1464-1466.
  40. Gottsater A, Ryden-Ahlgren A, Szelag B, Hedblad B, Persson J, Berglund G, Wroblewski M, Sundkvist G. Cardiovascular autonomic neuropathy associated with carotid atherosclerosis in Type 2 diabetic patients. *Diabetic Med* 2003; 20: 495-9.
  41. Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos TP, Papadopoulos CE, Dalamanga EG, Karamitsos DT, Parharidis GE., Louridas GE. Usefulness of colour tissue Doppler imaging in assessing aortic elastic properties in Type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 2006; 23: 1201-1206.
  42. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48: 1-9.
  43. Schmidt A, Yan S, Wautier J, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999; 84: 489-97.
  44. Idris I, Gray S, Donnelly R. Protein kinase C activation: isozyme-specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 659-73.
  45. Hennes MM, O'Shaughnessy IM, Kelly TM, LaBelle P, Egan BM, Kissebah AH. Insulin-resistant lipolysis in abdominally obese hypertensive individuals. *Hypertension* 1996; 28: 120-6.
  46. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-81.
  47. Rosen P, Nawroth PP, King G, Moller W, Tritschler HJ, Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 189-212.
  48. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC- $\beta$  inhibitor. *Science* 1996; 272: 728-31.
  49. Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD000029.
  50. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD000024.
  51. Albert GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. Atlantis trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase thrombolysis for acute nonin-

- terventional therapy ischaemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 493-5.
52. *Alvarez-Sabin J, Molina CA, Ribo M, et al.* Impact of admission hyperglycaemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to perfusion. *Stroke* 2004; 35: 2493-8.
  53. *Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al.* Stress hyperglycaemia and prognosis of stroke on nondiabetic and diabetic patients. A systemic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426-32.
  54. *Gray CS, Scott JF, French JM, Alberti KG, O'Connell JE.* Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age Ageing* 2004; 33: 71-7.
  55. *Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM.* Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003; 34: 2208-14.
  56. *Van de Bergh G, Wouters P, Weekers F, et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
  57. *Goldberg PA, Sakharova OV, Barrett PW, Falko LN, Roussel MG, Bak L, Blake-Holmes D, Marieb NJ, Inzucchi SE.* Improving glycemic control in the cardiothoracic intensive care unit: clinical experience in two hospital settings. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 690-697.
  58. *Chant C, Wilson G, Friedrich JO.* Validation of an insulin infusion nomogram for intensive glucose control in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 352-359.
  59. *Kanji S, Singh A, Tierney M, Meggison H, McIntyre L, Hebert PC.* Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive Care Med* 2004; 30: 804-10.
  60. *Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW.* Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290:2041-7.
  61. *Pittas AG, Siegel RD, Lau J.* Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2005-11.
  62. *Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al.* Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-91.
  63. *K, Ryden L, Efendic S, et al.* Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
  64. *Adams HP, Jr, Del Zoppo D, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijidicks EFM.* Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. *Stroke* 2007; 38: 1655-711.
  65. *American Diabetes Association.* Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: S4-36.
  66. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53.
  67. *Gaede P, Vedel P, Larsen N, V.H. Jensen G, Parving H-H, and Pedersen O.* Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
  68. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
  69. *Colwell JA.* Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1): S72-3.
  70. *Evangelista V, Totani L, Rotondo S, et al.* Prevention of cardiovascular disease in type-2 diabetes: how to improve the clinical efficacy of aspirin. *Thromb Haemost* 2005; 93: 8-16.
  71. *Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al.* Primary prevention of cardiovascular events with low dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetes patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 3264-72.
  72. *CAPRIE Steering Committee.* A randomised, blinded trial of clopidogrel vs aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
  73. *Hirsh J, Bhatt DL.* Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2106-10.
  74. *Lip GY, Hart RG, Conway DS.* Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *BMJ* 2002; 325: 1022-5.
  75. *MacMahon S, Peto R, Cutler J.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
  76. *UK Prospective Diabetes Study Group.* Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-12.
  77. *Karamitsos D, Didangelos T, Paschalidou E, Souyoutzoglou F, Galiagousi E, Zographou I, Pourou E, Papadimitriou M.* Arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hellen Diabetol Chron* 2003; 1: 34-38.
  78. *Didangelos T, Souyoutzoglou F, Galiagousi E, Zografou I, Vasiliadis P, Karamitsos D, Papadimitriou M.* The effectiveness of antihypertensive drugs in

- type 2 diabetic patients. *Hell Diabetol Chronicle* 2002; 1: 45-49.
79. *Sowers JR, Williams M, Epstein M, Bakris G.* Hypertension in patients with diabetes: strategies for drug therapy to reduce complications. *Postgrad Med* 2000; 107: 47-54.
80. *Χατζητόλιος Α, Σαββόπουλος Χ, Μπαλατζή Μ.* Αρτηριακή Υπέρταση. Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια & Άνοια. Θεσσαλονίκη 2007, Εκδόσεις POTONTA, σελ. 19-21
81. *Pederson TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al.* Effect of simvastatin on ischaemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival (4S) study. *Am J Cardiol* 1998; 81: 333-5.
82. *Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R.* MRC/BHF heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
83. *Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al.* CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
84. *Keech A, Colquhoun D, Best J, et al.* Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 2713-21.
85. *FIELD Study Investigators.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849-61.
86. *Shaw KM.* Macrovascular disease in diabetes. In: Shaw KM, ed, *Diabetic complications.* J Wiley & Sons, Chichester, 1996:179-206.
87. *Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study.* Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421-8.
88. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators.* Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl JMed* 1991; 325: 445-53.
89. *Pistolesi GR, Appolloni A, Ronchey S, Martelli E.* Carotid endarterectomy in diabetic patients. *J Vasc Surg* 2001; 33:148-54.

**Λέξεις κλειδιά:**

Διαβητική νευροπάθεια του αυτονόμου νευρικού συστήματος  
Stress υπεργλυκαιμία  
Υπέρταση  
Παθογένεια ΑΕΕ  
Πρόληψη ΑΕΕ

**Key words:**

Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy  
Stress hyperglycaemia  
Hypertension  
Pathogenesis of stroke  
Prevention of stroke  
HbA1c