

Anna Kropiwnicka, Józef Drzewoski

Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego i Przemiany Materii IMW, Akademia Medyczna, Łódź

Udary mózgu u chorych na cukrzycę

Stroke in diabetes

STRESZCZENIE

Udar mózgu stanowi trzecią przyczynę zgonów na świecie. Do najważniejszych czynników ryzyka udaru mózgu należą: podeszły wiek, nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, choroba niedokrwienna serca, otyłość, dyslipidemie oraz cukrzyca. Stwierdzono, że cukrzyca nie tylko zwiększa ryzyko udaru, ale także pogarsza rokowanie w momencie jego wystąpienia. Wśród podstawowych mechanizmów odpowiedzialnych za zwiększone zagrożenie udarem mózgu u chorych na cukrzycę, zwłaszcza typu 2, należy wymienić hiperglikemię i hiperinsulinizm. Ryzyko to potęgują współistniejące często z cukrzycą nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, hiperhomocysteinemia, otyłość, zaburzenia krzepnięcia oraz zaburzenia lipidowe. Udary mózgu u chorych na cukrzycę, pomimo istotnego postępu diagnostyki oraz w mniejszym stopniu leczenia, są jednym z najcięższych powikłań tej choroby, prowadzącym często do trwałego kalectwa lub przedwczesnej śmierci. Najlepszym sposobem ograniczenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu jest wdrożenie intensywnych działań prewencyjnych. Zaobserwowano, że redukcja ciśnienia tętniczego krwi, dobre wyrównanie metaboliczne cukrzycy oraz stosowanie leków przeciwplatektykowych mogą istotnie zmniejszyć częstość udaru mózgu u chorych na cukrzycę.

Słowa kluczowe: cukrzyca, udar mózgu, leczenie

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Józef Drzewoski
Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego i Przemiany Materii IMW,
Akademii Medycznej w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź
Tel.: (0 42) 678 31 72, faks: (0 42) 678 64 80
e-mail: jdrzew@poczta.onet.pl

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 3, 183-189

Copyright©2001 Via Medica

Nadesłano: 04.05.01 Przyjęto do druku: 19.07.01

ABSTRACT

Stroke is still the third cause of death worldwide. It has been established that the main risk factors of stroke are: age, hypertension, atrial fibrillation, ischaemic heart disease, obesity, lipid disorders and diabetes. Diabetes not only increases the risk of stroke but also is associated with worse outcome. Factors leading to these process are: chronic and acute hyperglycaemia, hypertension, ischaemic heart disease, obesity, blood coagulation disorders, dyslipidaemia and hyperhomocysteinemia.

Although diagnostic and therapeutic advances, stroke in diabetic patients is one of the worse complication and the main cause of disability. It has been demonstrated that the risk of stroke in diabetic is much higher than in non-diabetic subjects because of chronic hyperglycemia, hyperinsulinism and frequent coexistence with diabetes other disorders i.e. hypertension, coronary heart disease, dyslipidaemia and obesity. It has also been proved that thigh metabolic control and first of all reduction of blood pressure and administration of antiplatelet drugs can significantly decrease the frequency of stroke in diabetes.

Key words: diabetes, stroke, treatment

Udary mózgu stanowią trzecią przyczynę zgonów na świecie. Częstość występowania udarów w Polsce wynosi około 200 przypadków na 100 tysięcy w ciągu roku i utrzymuje się na średnim poziomie europejskim [1]. Niestety, w przeciwieństwie do niektórych krajów Europy Zachodniej i Stanów Zjednoczonych, w Polsce obserwuje się zwiększenie wskaźnika śmiertelności w przebiegu udaru mózgu. Jako główną przyczynę tego zjawiska podaje się nieskuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego. Przekonuje o tym między innymi badanie Pol-Monica, któ-

re wykazało, że wśród osób z nadciśnieniem tętniczym leczonych w sposób właściwy (wartości ciśnienia $\leq 140/90$ mm Hg), jest zaledwie 5% mężczyzn i 9% kobiet [2]. W Stanach Zjednoczonych odsetek chorych, u których uzyskuje się prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, wynosi 29% [3]. Według *National Stroke Association* (NSA) [4] zmniejszenie ryzyka pierwszego udaru można osiągnąć przez:

1. Staranną kontrolę ciśnienia tętniczego u osób szczególnie podatnych na wystąpienie udaru.
2. Pomiary ciśnienia wykonywane przez lekarza u wszystkich pacjentów, podczas każdej wizyty.
3. Pomiary ciśnienia wykonywane przez chorych — samokontrola.

Zwiększone ryzyko udaru mózgu u chorych na cukrzycę typu 2 jest spowodowane wieloma czynnikami (tab. 1). Do najistotniejszych, oprócz nadciśnienia tętniczego [5, 6], należą: podeszły wiek [7], miażdżycy naczyń [8], migotanie przedsionków [9], otyłość [17], hipercholesterolemia [11], nadużywanie alkoholu [12], palenie tytoniu [13] oraz cukrzyca [14]. Niektórzy autorzy zwracają także uwagę na rolę przeciwciał antykardiolipinowych [15]. Wśród czynników sprzyjających udarom wymienia się również zawał serca [16]. Zaobserwowano, że aż u 31% chorych w ciągu miesiąca po przebyciu zawału serca występuje udar [17], natomiast w chwili wystąpienia udaru rokowanie pogarsza współistnienie choroby serca [7, 18]. Ze względu na częsty związek cukrzyca z chorobą niedokrwienną serca, ocena wydolności wieńcowej w tej grupie chorych jest szczególnie istotna.

Cukrzyca zwiększa ryzyko udaru 2–8 razy. W przypadku współistnienia cukrzyca z nadciśnieniem tętniczym ryzyko to wzrasta 12-krotnie [19]. Czas przeżycia chorych na cukrzycę po przebytym udarze jest 3-krotnie krótszy niż u pozostałych [20].

Tabela 1. Najważniejsze czynniki ryzyka udaru mózgu u chorych na cukrzycę typu 2

Przewlekła hiperglikemia
Nadciśnienie tętnicze
Dyslipidemie
Miażdżycy
Trombofilia cukrzycowa
Choroba wieńcowa i zawał serca
Kardiomiopatie
Zaburzenia rytmu serca
Wysoki poziom białek ostrej fazy
Hiperhomocysteinemia

Umieralność z powodu zmian naczyniowych mózgu u chorych na cukrzycę jest 1,5–3 razy większa niż w populacji ogólnej [21].

Do ważnych czynników ryzyka udaru mózgu u chorych na cukrzycę należą również czas trwania cukrzyca oraz jej wyrównanie metaboliczne [22, 23]. Zdaniem niektórych autorów istotnym czynnikiem jest także kardiomiopatia cukrzycowa, ponieważ sprzyja ona powstawaniu zatorów tętniczych, zwiększając tym samym ryzyko udaru (tab. 1).

W patogenezie udarów mózgu w przebiegu cukrzyca podkreśla się rolę zmian tętnic zewnętrznych i wewnętrznych, zmian tętniczek mózgowych, zaburzeń krzepnięcia oraz zaburzeń metabolizmu tkanki nerwowej [24].

U chorych na cukrzycę, oprócz typowych udarów na tle miażdżycowym, znacznie częściej niż u pozostałych, obserwuje się zawały mózgu wynikające z mikroangiopatii, które mogą przebiegać pod postacią udarów zatokowych oraz podkorowej encefalopatii miażdżycowej. Zaobserwowano, że ryzyko wystąpienia udaru mózgu w momencie stwierdzenia białkomoczu wzrasta około 3-krotnie, co może sugerować wpływ patologii małych i dużych naczyń na kliniczny obraz uszkodzenia mózgu [25].

Znaczenie hiperglikemii w patogenezie udarów mózgu

Zebrano wiele dowodów wskazujących na kluczową rolę hiperglikemii w rozwoju powikłań cukrzycowych. Podwyższone stężenie glukozy we krwi sprzyja powstawaniu zaawansowanych produktów glikacji różnych białek, lipoprotein, kwasów nukleinowych oraz wewnątrzkomórkowego gromadzenia się sorbitolu. Stwarza ono ponadto warunki do zwiększonego wytwarzania wolnych rodników w wyniku autooksydacji glukozy. Cząsteczki te ze względu na wysoką reaktywność uszkadzają najróżniejsze struktury zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzkomórkowe. Hiperglikemia zmienia także warunki hemodynamiczne, przyczyniając się do zmiany szybkości przepływu krwi i zwiększenia tarcia śródnaczyniowego, nasila powstawanie zmian miażdżycowych i tym samym zwiększa ryzyko udarów.

Zmiany w naczyniach krwionośnych powstają także na skutek współwystępowania podwyższonego stężenia glukozy we krwi i innych zaburzeń, takich jak nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia.

W wyniku hiperglikemii w naczyniach powstają i gromadzą się produkty glikacji białek [26, 27]. Związki te tworzą się na skutek nieenzymatycznej reakcji glukozy z białkami zewnątrz- i wewnątrzko-

mórkowymi oraz kwasami nukleinowymi. Przebieg reakcji jest kilkustopniowy, przy czym w pierwszym etapie powstaje mało stabilna zasada Shiffa, a w kolejnym bardziej trwałe produkty glikacji białek (przeształcenie Amadoriego). Osiągają one stan równowagi proporcjonalny do glikemii po upływie kilku tygodni. Przykładem tego rodzaju produktu jest hemoglobina glikowana. Normalizacja stężenia glukozy we krwi zwalnia dynamikę tego procesu. Przyjmuje się, że w dobrze kontrolowanej cukrzycy zawartość hemoglobiny glikowanej nie powinna przekraczać 6,5%. W końcowym etapie wczesne produkty glikacji białek o długim okresie półtrwania (np. kolagen, krystalina) łączą się wiązaniami krzyżowymi, tworząc stabilne (zaawansowane) produkty glikacji białek (AGE, *Advanced Glycation End Products*). W przeciwieństwie do form wcześniejszych, nie ulegają one dysocjacji i gromadzą się w różnych tkankach i naczyniach krwionośnych. Proces ten nie podlega odwróceniu, pomimo korekty hiperglikemii. Produkty glikacji białek reagują w sposób łatwy zarówno z białkami zewnątrz-, jak i wewnątrzkomórkowymi. Glikowane składniki macierzy zewnątrzkomórkowej (np. kolagen) tworzą wiązania krzyżowe i zostają na stałe zdeponowane w ścianie naczyń krwionośnych, które tracą elastyczność. Zmiana struktury naczyń krwionośnych jest wynikiem nie tylko fizykochemicznej trwałości powstałych połączeń, ale również wzmożonej syntezy niektórych jej składników pod wpływem hiperglikemii. W procesach glikacji uwalniają się wolne rodniki, które przy współdziałaniu innych czynników indukowanych hiperglikemią uszkadzają śródbłonek naczyniowy. Produkty glikacji białek działają niekorzystnie nie tylko na integralność komórek, ale także na ich funkcję (produkcja tlenu azotu, prostacyliny i endoteliny 1), ostatecznie prowadząc do wazokonstrykcji.

Ważnym wskaźnikiem uszkodzenia śródbłonna w przebiegu przewlekłej hiperglikemii jest zmniejszenie wytwarzania trombomoduliny. W takich warunkach zmniejsza się aktywność działającego antykoagulatoryjnie białka C, natomiast zwiększa się aktywność tkankowych czynników prokoagulatoryjnych i inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu, prowadząc do aktywacji czynnika X i generacji trombin. Trombina nie tylko rozkłada fibrynogen do fibryny, ale jest również silnym induktorem agregacji płytek krwi. Adhezji i agregacji płytek krwi w przebiegu cukrzycy sprzyja ponadto uszkodzenie śródbłonna. Wśród czynników odpowiedzialnych za te zjawiska wymienia się zwiększone wytwarzanie czynnika von Willebranda i tromboksanu A₂. Pobudzone w warunkach przewlekłej hiperglikemii płytki krwi

wykazują większą ekspresję glikoprotein adhezyjnych oraz wydzielają czynniki mitogenne, utleniające oraz wazokonstrykcyjne. Zaburzona czynność płytek krwi w cukrzycy jest zatem jednym z ważniejszych czynników sprzyjających mikro- i makroangiopatii. Nie można wykluczyć, że gromadzenie się AGE w błonie podstawnej i w kolagenie zmniejsza zawartość heparanu. Potęguje to dodatkowo ryzyko powstawania zakrzepów śródnacyniowych. Proces ten ułatwia również podwyższone w stosunku do osób z normoglikemią stężenie fibrynogenu [28].

Skutkiem hiperglikemii jest nasilona oksydacja lipoprotein, zwłaszcza LDL [29]. Utlenione LDL są wychwytywane przez makrofagi. Powstają komórki piankowate, które przez uszkodzony śródbłonek naciekają naczynia tętnicze. Proces ten oraz wiązanie się LDL ze zmodyfikowanym przez glikację kolagenem jest kolejnym czynnikiem przyspieszającym rozwój miażdżycy.

Przeprowadzona metaanaliza, obejmująca 20 badań klinicznych, w których wzięło udział ponad 95 tysięcy osób, udowodniła, że ryzyko chorób sercowo-naczyniowych zwiększa się wraz ze wzrostem glikemii, nawet w zakresie wartości prawidłowych [30].

Z drugiej strony wykazano jednak związek pomiędzy stężeniem glukozy we krwi, mierzonym przy przyjęciu do szpitala osób bez cukrzycy w ostrym okresie udaru mózgu, a typem udaru, deficytem neurologicznym i śmiertelnością [31].

Obserwacja kliniczna wskazuje, że u osób niechorujących na cukrzycę w ostrym okresie udaru mózgu stwierdza się często podwyższone stężenie glukozy we krwi. Zjawisko to jest prawdopodobnie wynikiem biochemicznej odpowiedzi na ciężki stres, ponieważ przejawia się zwiększonym wyrzutem amin katecholowych i innych substancji wywołujących ostrą hiperglikemię [32]. Gwałtowny wzrost stężenia glukozy we krwi jest niebezpieczny dla wielu tkanek, w tym komórek układu nerwowego. Jego toksyczny wpływ na neurocyty powoduje nasilenie przemian beztlenowych i narastanie kwasicy w tkance nerwowej [33], zwiększenie produkcji wolnych rodników [34], upośledzenie funkcji mitochondriów [35], aktywację endonukleaz inicjujących apoptozę [36], zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia [37] oraz obrzęk komórek [38]. Niedokrwienie tkanki nerwowej pogłębiają indukowane hiperglikemią zaburzenia krzepnięcia oraz dysfunkcja śródbłonna [39, 40]. Opisane zmiany sprzyjają ukrwotoczeniu ogniska pierwotnie niedokrwionego [41].

Trwają badania nad zastosowaniem insuliny w celu zmniejszenia ryzyka kwasicy w obszarze niedokrwionej tkanki nerwowej. Eksperymenty przed-

kliniczne na modelu zwierzęcym dowodzą, że podawanie insuliny w uogólnionym i ogniskowym niedokrwieniu mózgu poprawia funkcję tkanki nerwowej i zmniejsza obszar martwicy. Uważa się, że insulina może działać bezpośrednio ochronnie na mózg, a także pośrednio przez indukowanie hipoglikemii na obwodzie uszkodzonej tkanki mózgowej. W ten sposób zmniejsza się w tym obszarze dynamika procesów metabolicznych, co pozwala jemu przetrwać [42–44].

U chorych bez cukrzycy w ostrym okresie udaru stwierdzono, o czym już wspomniano, przejściowe zaburzenia wydzielania insuliny i nieprawidłowy przebieg krzywych glikemicznych. Obserwacje te stały się podstawą do podjęcia prób klinicznych nad zastosowaniem insuliny w terapii udaru niedokrwienego u ludzi bez cukrzycy. Celowość podjęcia takich prób wspierały między innymi wyniki badania DIGAMI. Wykazało ono, że zastosowanie insuliny z glukozą u chorych na cukrzycę i z ostrym zawałem serca zmniejsza istotnie śmiertelność [46].

Ograniczeniem insulinoterapii u chorych z udarem mózgu jest zwiększone ryzyko indukowania hipoglikemii i jej konsekwencji dla OUN. Opublikowane ostatnio wyniki badań wskazują, że podawanie łączne insuliny i glukozy u osób w ostrym okresie udaru jest bezpieczne, lecz nie zmniejsza śmiertelności [46].

Znaczenie hiperinsulinemii w patogenezie udarów mózgu

Rola hiperinsulinizmu i insulinooporności w patogenezie powikłań o charakterze makroangiopatii pozostaje nadal niejasna. Niektórzy autorzy uważają, iż hiperinsulinizm przyspiesza dynamikę procesu miażdżycowego [47, 48], jednak nie potwierdzają tego wyniki badania UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*). Wykazano bowiem, że w momencie rozpoznania cukrzycy insulinooporność i upośledzona insulinosekrecja nie zwiększają ryzyka wystąpienia powikłań o charakterze makroangiopatii, w szczególności udarów mózgu — znajduje to potwierdzenie również w badaniach innych autorów [49]. Spostrzeżenia te dowodzą, że najistotniejszym czynnikiem ryzyka makroangiopatii jest przewlekła hiperglikemia [50].

Znaczenie otyłości i zaburzeń lipidowych w patogenezie udarów mózgu

Otyłość, zwłaszcza centralną, uważa się za czynnik ryzyka udaru mózgu u chorych bez cukrzycy [10], jednak nie wykazano bezpośredniego związku pomiędzy występowaniem otyłości w cukrzycy a zwięks-

zeniem częstości powikłań w postaci mikro- i makroangiopatii. Zauważono, że u chorych z niską masą ciała śmiertelność w przebiegu udaru występuje znacznie częściej niż u osób z prawidłową lub zwiększoną masą ciała [51]. Wiadomo jednak, że redukcja masy ciała u otyłych chorych na cukrzycę zmniejsza insulinooporność i poprawia wyrównanie metaboliczne cukrzycy.

Wykazano, że wzrost ryzyka udaru u chorych na cukrzycę, jak i bez niej, wiąże się z podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego oraz niskimi wartościami cholesterolu frakcji HDL [52].

Znaczenie predyspozycji genetycznych w patogenezie udarów mózgu

Coraz więcej uwagi poświęca się badaniom nad predyspozycjami genetycznymi do udaru mózgu u chorych na cukrzycę. Stwierdzono między innymi rodzinne występowanie miażdżycy tętnic szyjnych u rodzeństwa z cukrzycą typu 2 [53]. Ponadto, podkreśla się rolę polimorfizmu genów dla apolipoproteiny E oraz b-fibrynogenu w progresji powikłań sercowo-naczyniowych, w tym udarów [54].

Leczenie

Leczenie ostrego okresu udaru mózgu u chorych na cukrzycę nie różni się od terapii udarów u osób bez cukrzycy. Ma ono dwa zadania — wczesną rekanalizację i neuroprotekcję. Pomimo wielu wysiłków, nadal najlepszym sposobem zmniejszenia zachorowań oraz śmiertelności z powodu udarów okazuje się optymalne leczenie cukrzycy w okresie przedudarowym. Stanowisko to częściowo potwierdzają obserwacje dotyczące intensywnej insulinoterapii w cukrzycy typu 1, która chociaż nie wpływa na śmiertelność, to jednak stabilizuje przebieg makroangiopatii [55]. Z drugiej jednak strony, badanie UKPDS wykazało, że zmniejszenie wartości hemoglobiny glikowanej o 11% (7,9 vs. 7,0%) w wyniku intensywnego leczenia cukrzycy typu 2 tylko w niewielkim stopniu wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania udarów mózgu (tab. 2).

Badanie to wykazało również, że ryzyko wystąpienia udaru, niezależnie od sposobu leczenia cukrzycy, jest zbliżone [56]. Zwrócono uwagę na rolę ciśnienia tętniczego krwi i potwierdzono, że wraz z obniżeniem ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg i rozkurczowego o 5 mm Hg ryzyko udarów maleje aż o 44%, niezależnie od stosowanych leków [57]. Wyniki innych dużych badań klinicznych, zwłaszcza HOPE, potwierdzają podstawowe znaczenie obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w prewencji powikłań naczyniowych cukrzycy.

Tabela 2. Wpływ intensywnego leczenia cukrzycy typu 2 na częstość powikłańSkutki zmniejszenia wartości HbA_{1c} o 11% (7,9% vs. 7,0%):

12%	— zmniejszenie częstości dowolnego powikłania cukrzycy
25%	— zmniejszenie częstości powikłań o charakterze mikroangiopatii
21%	— zmniejszenie częstości neuropatii
33%	— zmniejszenie częstości mikroalbuminurii
24%	— zmniejszenie częstości zaćmy
16%	— zmniejszenie częstości zawału serca*
5%	— zmniejszenie częstości udaru mózgu!*

* Brak znamienności statystycznej

Autorzy badania HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) za optymalne wartości ciśnienia tętniczego u osób bez cukrzycy uznali 130–140 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i 80–85 mm Hg dla rozkurczowego. Podważyli natomiast celowość obniżania ciśnienia rozkurczowego poniżej 80 mm Hg, z wyjątkiem chorych na cukrzycę. W tej grupie badanych wykazano, że częstość powikłań sercowo-naczyniowych jest tym mniejsza, im niższe jest ciśnienie rozkurczowe krwi. Na podstawie tych obserwacji zauważono, że u chorych na cukrzycę należy dążyć do uzyskania najniższych, tolerowanych wartości ciśnienia tętniczego [5].

Niezwykle korzystne wyniki, uzyskane u chorych leczonych ramiprylem w ramach badania HOPE, pomimo niewielkiej redukcji wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (odpowiednio o 3 i 2 mm Hg), stanowiły podstawę dla FDA do zarejestrowania nowego wskazania do stosowania tego leku — prewencja zawałów serca i udarów mózgu [58].

Dobór optymalnego leku przeciwnadciśnieniowego u chorych na cukrzycę powinien się opierać na znajomości ich wpływu na procesy metaboliczne. Wielu klinicystów uważa, że w tej grupie chorych na cukrzycę lekami pierwszego wyboru są inhibitory konwertazy angiotensyny.

Racjonalnym działaniem terapeutycznym jest dążenie do normolipidemii. Wartości docelowe poszczególnych frakcji lipidów u chorych na cukrzycę ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych różnią się od wartości akceptowanych u chorych bez tych czynników ryzyka. Są one znacznie niższe w grupie pierwszej [59].

Ważnym zagadnieniem jest zapobieganie udarom mózgu u osób po przebytych zawałach serca. Zalecenia NSA (*National Stroke Association*) [4] dotyczące tej grupy chorych obejmują stosowanie kwasu acetylosalicylowego lub warfaryny w przypadku

Tabela 3. Zalecenia NSA dotyczące stosowania leków przeciwkrzepliwych i przeciwplatekcyjnych u osób z migotaniem przedsionków

1. Chorzy > 75 rż. bez lub z dodatkowymi czynnikami ryzyka (przemijające niedokrwienie mózgu (TIA), udar lub inne powikłania o etiologii zakrzepowo-zatorowej, nadciśnienie tętnicze) powinni otrzymywać warfarynę.
2. Osoby pomiędzy 65–75 rż. z czynnikami ryzyka powinny otrzymywać warfarynę, osoby bez czynników — warfarynę lub kwas acetylosalicylowy.
3. Osoby < 65 rż. z czynnikami ryzyka powinny otrzymywać warfarynę, osoby bez czynników — kwas acetylosalicylowy.

* W Polsce najczęściej stosuje się acenokumarol, rzadko dikumarol i pelentan

współistnienia utrwalonego migotania przedsionków, obecności skrzepliny w lewej komorze lub znacznej dysfunkcji lewej komory. W przypadku stosowania doustnych antykoagulantów należy utrzymać standaryzowany współczynnik czasu protrombinowego (INR) w zakresie wartości 2–3 lub wskaźnik protrombinowy w zakresie 35–45%.

Według NSA u chorych z migotaniem przedsionków należy stosować leczenie przeciwkrzepliwie lub przeciwplatekowe (tab. 3).

Natomiast Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA) opublikowało stanowisko wobec stosowania kwasu acetylosalicylowego u chorych na cukrzycę [60] — zalecenia te przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Zalecenia ADA dotyczące stosowania kwasu acetylosalicylowego u chorych na cukrzycę

1. Profilaktyka wtórna u osób, u których stwierdza się chorobę dużych naczyń pod postacią: zawału serca, niestabilnej choroby wieńcowej, po operacji pomostowania naczyń wieńcowych, z udarem mózgu lub niewydolnością naczyń mózgowych, a także z chorobą naczyń obwodowych.
2. Profilaktyka pierwotna u osób obciążonych wysokim ryzykiem chorób układu krążenia, z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku choroby wieńcowej, palących tytoń, u chorych z nadciśnieniem tętniczym, otyłością (wskaźnikiem BMI u kobiet > 28 kg/m² i u mężczyzn > 27,3 kg/m²), mikro- lub makroalbuminurią, dyslipidemią (stężenie cholesterolu całkowitego > 200 mg/dl, LDL > 130 mg/dl, HDL < 40 mg/dl, triglicerydów > 250 mg/dl).
3. Zaleca się stosowanie postaci dojelitowych w dawkach 81–325 mg dziennie.
4. Przeciwwskazaniem do stosowania kwasu acetylosalicylowego są: alergia, skłonność do krwawień, leczenie innymi doustnymi środkami przeciwkrzepliwymi, świeże krwawienie do przewodu pokarmowego oraz czynna choroba wrzodowa.

Niektórzy badacze uważają, że chorzy na cukrzycę wymagają podawania większych dawek kwasu acetylosalicylowego. Zastosowane badania wskazują, że odpowiedź płytek krwi na kwas acetylosalicylowy w tej grupie chorych jest zróżnicowana. Autorzy zaobserwowali, że chorzy na cukrzycę wymagają stosowania znacznie wyższych dawek w celu zahamowania aktywności trombocytów. Nie można wykluczyć, iż ma to związek z glikemią i glikacją receptorów dla kwasu acetylosalicylowego [61].

W chwili obecnej trwają badania nad skutecznością inhibitorów konwertazy angiotensyny w pierwotnej prewencji udaru mózgu.

Podsumowanie

Udar mózgu u chorego na cukrzycę jest jednym z najcięższych powikłań tej choroby, prowadzącym często do trwałego kalectwa lub przedwczesnej śmierci. Czynnikiem ryzyka udaru mózgu w cukrzycy są: hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe. Wyniki dużych badań klinicznych nie dostarczyły przekonujących dowodów na to, że intensywne leczenie cukrzycy zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru mózgu. Zebrano natomiast dane wskazujące na możliwość istotnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia tego bardzo groźnego powikłania poprzez intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego, współistniejącego z cukrzycą typu 2.

PIŚMIENNICTWO

- Domżał T. Epidemiologia udarów mózgu. W: *Niedokrwiennie udary mózgu*. (red.). Prusiński A. α -medica press. Bielsko-Biała 1999; 25–30.
- Rywik S., Davis C.E., Pająk A. i wsp.: Poland and US collaborative study on cardiovascular epidemiology. Hypertension in the community: prevalence, awareness treatment and control of hypertension in the Pol-MONICA project and the US Atherosclerosis Risk in Community Study. *Ann. Epidemiol.* 1998; 8: 3–13.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 2413–2446.
- Gorelick P.B., Sacco R.L., Smith D.B., Alberts M., Mustone-Alexander L., Rader D. i wsp.: Prevention of a First Stroke. A review of guidelines and multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers G., Dahlof B., Elmfeldt D., Julius S. i wsp.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
- Strandgaard S.: Hypertension and Stroke. *J. Hypertens.* 1996; 14 (supl. 3): S23–27.
- American Heart Association. Heart and stroke facts: 1996 statistical supplement. Dallas, TX: *The Association* 1995.
- Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Investigators. Clinical advisory: carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid stenosis. *Stroke* 1994; 25: 2523–2524.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigator. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633–638.
- Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M., Castelli W.P.: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968–972.
- Gorelick P.B., Schneck M., Berglund L.F., Feinberg W., Goldstone J.: Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 107–115.
- Gorelick P.B.: Status of alcohol as a risk factor for stroke. *Stroke* 1989; 20: 1607–1610.
- Sacco R.L., Shi T., Zamanillo M.C., Kargman D.E.: Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994; 44: 626–634.
- Wolf P.A., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B.: Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312–318.
- Brey R.L. i wsp.: Antiphospholipid antibodies: origin, specificity, and mechanism of action. *Stroke* 1992; 23 (supl. 1): 1–15.
- 4th American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy, Tucson, Arizona, April 1995; *Proceedings. Chest.* 1995; 108 (supl. 4): 225S–522S.
- Tanne D., Goldbourt U., Zion M., Reicher-Reiss H., Kaplinski E., Behar S. for the SPRINT Study Group. Frequency and Prognosis of stroke/TIA among 4808 survivors of acute myocardial infarction. *Stroke* 1993; 24: 1490–1495.
- Palumbo P.J., Elveback L.R., Whisnant J.P.: Neurologic complications of diabetes mellitus: TIA, stroke and peripheral neuropathy. *Advances in Neurology* 1978; 19: 593.
- Uusitupa M.: Metabolic control and macrovascular disease. International Textbook of Diabetes Mellitus, red K.G.M.M. Alberti i wsp. J. Wiley and sons Ltd., Chichester-New York 1992.
- Olsson T., Viitanen M., Asplund K., Eriksson S., Hagg E., Prognosis after stroke in diabetic patients. A controlled prospective study. *Diabetologia* 1990; 33: 244–255.
- Janeczko D.: 10-letnia obserwacja prospektywna umieralności chorych na cukrzycę z uwzględnieniem czynników ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. *Rozprawa habilitacyjna*, Akademia Medyczna w Warszawie, 1987.
- Kopczyński J., Janeczko D., Lewandowski Z., Janeczko-Sosnowska E., Tuszyńska A., Czyżyk A.: Czynniki ryzyka zapadalności z powodu powikłań naczyniowych cukrzycy, *Pol. Arch. Med. Wew.* 1998; 100: 236–244.
- Laakso M., Lehto S.: Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 1998; 137 (supl.): S65.
- Kozek E. Miażdżyca u chorych z cukrzycą. W: *Przewlekłe powikłania cukrzycy*. Sieradzki J. (red.). Fundacja Rozwoju Diagnostyki Laboratoryjnej. Kraków 1998; 305–330.
- Kerner W., Hainke P.: Association between advanced microangiopathy and clinically significant macroangiopathy in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Diabetes* 1999; 48 (supl. 1): 0065.
- Lyons T.J.: Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Diabetes* 1992; 41 (supl. 2): 67.
- Vlassara H. Recent progress in advanced glycation end products (AGEs) and diabetic complications. *Diabetes* 1997; 46 (supl.): 19.
- Colwell J.A., Winocour P.D., Lopes-Virella M.F.: Platelet function and platelet-plasma interactions in atherosclerosis and diabetes mellitus. W: *Diabetes Mellitus, Theory and Practice*. Rifkin H., Porte D. (red.). New York, Elsevier; 1990: 249–287.
- Betteridge D.J.: Diabetic dyslipidemia. *Am. J. Med.* 1994; 96: 25–31.

30. Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., Yusuf S: The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–240.
31. Kropiwnicka A., Czupryniak L., Drzewoski J.: Admission glycaemia, stroke subtypes and mortality in diabetes and non-diabetes acute stroke subjects. *Diabetologia* 2000; 43 (supl. 1): 1069.
32. Szczudlik A., Pankiewicz J., Słowik A., Rudzińska M., Motyl R., Róg T. i wsp.: Zaburzenia wyrzutu insuliny oceniane za pomocą doustnego testu tolerancji glukozy w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu. *Diabetologia Polska* 1998; 5 (4): 311–318.
33. Wagner K.R., Kleinholz M., de Courten-Myers G.M., Myers R.E.: Hyperglycemia versus normoglycemic stroke: topography of brain metabolites, intracellular pH, and infarct size. *J. Cereb. Blood Flow Med.* 1992; 12: 213–222.
34. Sjesjo B.K., Bendek G., Koide T.: Influence of acidosis on lipid peroxidation in brain tissues in vitro. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1985; 5: 253–258.
35. Hillerad L., Ernster L., Sjesjo B.K.: Influence of in vitro lactic acidosis and hypercapnia of respiratory activity of isolated rat brain mitochondria. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1984; 4: 430–437.
36. Kalimo H., Rehncrona S., Soderfeldt B., Olsson Y., Siesjo B.K.: Brain lactic acidosis and ischemic cell damage, 2: histopatologia. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 1981; 1: 313–327.
37. OuYang Y.B., Mellergaard P., Kristian T., Kristianova K., Siesjo B.K.: Influence of acid-base changes on intracellular calcium concentration of neurons in primary culture. *Exp. Brain Res.* 1994; 101: 265–271.
38. Kraig R.P., Petit C.K., Plum F., Pulsinelli W.A.: Hydrogen ions kills brain at concentrations reached in ischemia. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 1987; 7: 379–386.
39. Duckrow R.B., Beard D.C., Brennen R.W.: Regional cerebral blood flow decreases during hyperglycemia. *Ann. Neurol.* 1985; 17: 267–272.
40. Schwartz C.J., Valente A.J., Sprague E.A.: Pathogenesis of an atherosclerosis lesion. Implications for diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15: 9–16.
41. de Courten-Meyers G.M., Kleinholz M., Holm P., De Voe G., Schmitt G., Wagner K.R. i wsp.: Hemorrhagic infarct conversion in experimental stroke. *Ann. Emerg. Med.* 1992; 21: 120–126.
42. Hamilton M.G., Tranmer B.J., Auer R.N.: Insulin reduction of cerebral infarction due to transient focal ischemia. *J. Neurosurg.* 1995; 82: 262–268.
43. Voll C.L., Auer R.N.: The effect of postischemic blood glucose levels on ischemic brain damage in the rat. *Ann. Neurol.* 1988; 24: 638–643.
44. Zhu C.Z., Auer R.N.: Intraventricular administration of insulin and IGF-1 in transient forebrain ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1994; 14: 237–242.
45. Malmberg K., Ryden L., Effendic S., Herlitz J., Nicol P., Waldenstrom A. i wsp.: 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. *JACC.* 1995; 26 (1): 57–65.
46. Scott J.F., Robinson G.M., French J.M., O'Connell J.E., Alberti K.G., Gray C.S.: Glucose potassium insulin infusion in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke* 1999; 30 (4): 793–799.
47. Shinozaki K., Naritomi H., Shimizu T., Suzuki M., Ikebuchi M., Sawada T. i wsp.: Role of insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia in ischemic stroke. *Stroke* 1996; 27: 37–43.
48. Zunker P., Schick A., Buschmann H.C., Georgiadis D., Nabavi D., Edelman M. i wsp.: Hyperinsulinism and cerebral microangiopathy. *Stroke* 1996; 27: 219–223.
49. Adler A.I., Levy J., Stevens R., Stratton I., Matthews D., Holman R. i wsp.: Association between insulin resistance at diagnosis of diabetes and macrovascular complications — The UKPDS. *Diabetologia* 1999; 42 (supl. 1): 0697.
50. Kuusisto J., Mykkanen L., Pyorala K., Laakso M.: Non-insulin dependent diabetes mellitus and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* 1994; 25: 1157–1164.
51. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E.: Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch. Int. Med.* 1997; 157: 650–656.
52. Lehto S., Ronnemaa T., Pyoralla K., Laakso M.: Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin diabetes. *Stroke* 1996, 27, 63–68.
53. Rich S.S., Wagenknecht L.E., Freedman B.I., Riley W.A., Bowden D.W.: Familial aggregation of carotid atherosclerosis in sibling pairs with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999, 48 (supl. 1): 0748.
54. Kessler C., Spitzer C., Stauske D., Mende S., Stadtmuller J., Walther R. i wsp.: The apolipoprotein E and β -fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17 (11): 2880–2884.
55. Lawson M.L., Gerstein H.C., Tsui E., Zimman B.: Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22 (supl. 2): B35.
56. UK Prospective Diabetes Study 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: 837–853.
57. 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: 703–713.
58. Effects of angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145.
59. Podręczny poradnik postępowania w cukrzycy typu 2. European Diabetes Policy Group 1998–1999. *Medycyna Praktyczna* 1999; 10 (104), (supl).
60. Position Statement. Aspirin Therapy in diabetes. American Diabetes Association. *Clinical Diabetes* 1998; 16: 2.
61. Watała C., Różalski M., Kropiwnicka A., Golański J., Więclawska B., Drzewoski J.: Resistance or reduced sensitivity to aspirin occurs more frequently in diabetic patients and is related to nonenzymatic protein glycosylation. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2000; 50: P551.

