



Wpływ cukrzycy na przebieg i następstwa udaru mózgu

The influence of diabetes mellitus on stroke

Marek Zalisz

Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym SPZOZ w Działdowie

Streszczenie

Wprowadzenie. Celem pracy było ustalenie, czy cukrzyca i stopień jej wyrównania, korelujący ze stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), wpływają na obraz kliniczny w badaniach dodatkowych udaru mózgu, na przebieg udaru i obecność jego powikłań w czasie hospitalizacji oraz na następstwa udaru mózgu w rocznym okresie obserwacji.

Materiał i metody. Badanie prowadzono w rocznym okresie obserwacji po udarze mózgu w grupie pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Neurologii z Pododdziałem Udarowym Szpitala w Działdowie od stycznia 2005 roku do czerwca 2007 roku. Analizowano wybrane parametry w następujących grupach: grupa I — chorzy z udarem mózgu i cukrzycą, grupa Ia — pacjenci z cukrzycą niewyrównaną metabolicznie, grupa Ib — chorzy na cukrzycę wyrównaną metabolicznie oraz grupa II — chorzy z udarem bez cukrzycy. Ponadto u każdego pacjenta oceniano stężenie HbA_{1c}.

Wyniki. W badaniu wzięło udział 188 pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru mózgu. Chorzy na cukrzycę (I) stanowili grupę liczącą 70 osób (37,2%), spośród których 51 osób (27,1%) miało rozpoznaną cukrzycę niewyrównaną (Ia), a 19 osób (10,1%) — cukrzycę wyrównaną. Pacjenci bez cukrzycy (II) stanowili grupę 118-osobową (62,8%). Wykazano różnice między poszczególnymi grupami w zakresie obrazu klinicznego, przebiegu udaru mózgu oraz jego następstw.

Wnioski. U chorych na cukrzycę znamienne częściej dochodzi do udarów lakunarnych. Stopień wyrównania cukrzycy nie wpływa znamienne na symptomatologię udaru i jego przebieg. Chorzy z cukrzycą i udarem przy przyjęciu do szpitala są częściej w lepszym stanie funkcjonalnym i neurologicznym niż chorzy bez cukrzycy, ale podczas hospitalizacji dochodzi u nich do większej progresji deficytu neurologicznego, tak że opuszczając szpital, osiągają zbliżony stan funkcjonalny i neurologiczny. Powikłania ogólnoustrojowe, obserwowane w okresie hospitalizacji, istotnie częściej zdarzają się u pacjentów z niewyrównaną cukrzycą niż w pozostałych badanych grupach. Występowanie cukrzycy u chorych z udarem mózgu wpływa negatywnie na ich stan funkcjonalny w rocznym okresie obserwacji.

Udar Mózgu 2008; 10 (2): 61–69

Słowa kluczowe: udar mózgu, cukrzyca, hemoglobina glikowana

Abstract

Introduction. The purpose of study is to find out if DM its degree equalization connected with level of HbA_{1c}. Influences the clinical symptoms and research outcomes in stroke, estimation of the influence DM on the course of stroke and its implications during hospitalization and the year after stroke.

Material and methods. It's prospective, no interventional, with one year follow-up study on patients groups after stroke in Neurology Department since 01.2005 to 07.2007. Some parameters were used to describe the clinical symptoms, course of stroke and consequences of stroke in one year follow-up in groups: I — with DM, Ia — DM non-equalized, Ib — DM equalized, II — without DM. Each patient is classified according to HbA_{1c} score.

Results. 188 patients hospitalized due to stroke took part in the study in Neurology Department in Działdowo. Diabetes patients (I) consist 70 people (37%), amongst them 51 (%) with DM non-equalized (Ia) and 19 (10,1 %) DM equalized (Ib). Non-diabetes patients constitute a group of 118 people (62,8%). We showed the differences between analyzed groups.

Conclusions. Diabetes mellitus influences to clinical image of stroke. The patients with stroke and DM have lacunar infarct more frequently. The degree of DM equalization does not influence stroke clinical symptoms and stroke course. They are in better functional and neurological condition on admission, but during hospitalization and on discharge they achieve similar conditions. Complications during hospitalization occur more often in DM non-equalized group. DM influences negatively on the functional conditions in one year follow-up, particularly on non-equalized group.

Interdisciplinary Problems of Stroke 2008; 10 (2): 61–69

Key words: stroke, diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin

Adres do korespondencji:

Lek. Marek Zalisz
Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym
SPZOZ w Działdowie
ul. Leśna 1, 13–200 Działdowo
Tel. +48 (23) 697 22 11 wew. 176, faks: +48 (23) 697 26 65
e-mail: mjkzal@wp.pl
Praca wpłynęła do Redakcji: 2 grudnia 2008 r.
Zaakceptowano do druku: 30 stycznia 2009 r.

Wstęp

Cukrzyca (DM, *diabetes mellitus*) i udar mózgu to schorzenia, które często współistnieją — rozpowszechnienie rozpoznanej cukrzycy u pacjentów z udarem wynosi 8–20%, a nierozpoznanej wcześniej — 6–42% [1–4]. Udar mózgu jest powodem 15% zgonów chorych na cukrzycę, cukrzyca natomiast jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, zwiększając je 2–4-krotnie. Cukrzyca wpływa na ryzyko wystąpienia udaru mózgu, na symptomatologię i przebieg udaru mózgu oraz na jego następstwa. U chorych na cukrzycę 2–4-krotnie częściej wzrasta ryzyko wystąpienia udaru mózgu, a w przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego — nawet 12-krotnie [5–7]. Udar mózgu jest najczęściej spowodowany zmianami w naczyniach średniego i większego kalibru, rzadziej w tych o małej średnicy (tętniczki). Powyższa lokalizacja dotyczy również procesów degeneracyjnych w toczonej się przewlekle cukrzycy, obejmujących mikroangiopatie i makroangiopatie. Udar u pacjenta z cukrzycą jest następstwem typowego dla niej przyspieszonego rozwoju miażdżycy o uogólnionej lokalizacji z predylekcją do tętnic wewnątrzczaszkowych, zewnątrzczaszkowych (makroangiopatii), a także zmian w tętniczkach mózgu. Patogenetycznie jest związany z rozwijającą się makroangiopatią, ale występowanie mikroangiopatii cukrzycowej, choć o mniejszym znaczeniu, jest także uznawane za współodpowiedzialne za zwiększenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Stwierdzono, że przewlekle następstwa wpływu cukrzycy na naczynia tętnicze potęgują ryzyko wystąpienia klinicznych objawów mikroangiopatii i, w mniejszym stopniu, makroangiopatii. Istnieją badania kliniczne, na podstawie których ustalono, że im bardziej optymalne są parametry wyrównania cukrzycy, tym jest mniejszy odsetek powikłań naczyniowych — *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) [8], głównie typu mikroangiopatii, a w mniejszym stopniu — makroangiopatii, oraz *United Kingdom Perspective Diabetes Study* (UKPDS) 33 35 [9, 10]. Dodatkowa optymalizacja ciśnienia tętniczego krwi, lipidów, masy ciała zaowocowała zmniejszeniem ryzyka powikłań typu makroangiopatii w cukrzycy typu 2, co wykazano w badaniu *Steno-2* [11]. Ostatnim badaniem świadczącym o wpływie wyrównania cukrzycy na ryzyko wystąpienia udaru mózgu był projekt *Action In Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) [12]. Hiperglikemia stwierdzana w ostrej fazie udaru jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, zarówno u pacjentów z rozpoznaną

wcześniej cukrzycą, jak i bez niej [13–15]. Najlepszym odzwierciedleniem długoterminowej kontroli glikemii jest stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Wartość HbA_{1c} koreluje z ryzykiem rozwoju angiopatii u chorych na cukrzycę, wyraźnie z mikroangiopatią, co potwierdzono na przykład w badaniu DCCT [8]. Związek między stężeniem HbA_{1c} a ryzykiem rozwoju makroangiopatii i jej następstw w układzie sercowo-naczyniowym, w tym udarem mózgu i zawałem serca, jest mniej pewny i wymaga dalszych obserwacji klinicznych [16] UKPDS 33[9]. W czerwcu 2008 roku opublikowano część wyników wielośrodkowego badania ADVANCE, które dowodzą, że strategia intensywnej kontroli glikemii za pomocą głównie gliklazu lub innych dostępnych leków przeciwcukrzycowych, prowadząca do obniżenia stężenia poniżej 6,5%, powoduje 10-procentowe obniżenie ryzyka względnego zgonu z powodu makroangiopatii, w tym udaru mózgu [12]. Cele pracy były następujące:

- ustalenie, czy cukrzyca i stopień jej wyrównania korelujący ze stężeniem HbA_{1c} zmieniają **obraz kliniczny** udaru mózgu;
- przeanalizowanie, czy współistnienie cukrzycy u chorych z udarem mózgu, uwzględniając różny poziom jej wyrównania, wpływa **na przebieg udaru mózgu** w czasie hospitalizacji;
- określenie, czy cukrzyca wpływa **na następstwa udaru mózgu** w rocznym okresie poudarowym.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowili pacjenci hospitalizowani na Oddziale Neurologii z Pododdziałem Udarowym Szpitala w Działdowie w okresie od stycznia 2005 roku do czerwca 2007 roku, pochodzący z obszaru działania działdowskiego oddziału neurologii z pododdziałem udarowym. Kryteria włączenia: wystąpienie objawów ogniskowego lub uogólnionego uszkodzenia mózgu o etiologii naczyniowej, trwającego ponad 24 godziny, rozpoznanie udaru potwierdzone w badaniu neuroobrazującym (tomografii komputerowej [CT, *computed tomography*] lub rezonansie magnetycznym [MRI, *magnetic resonance imaging*]), cukrzyca rozpoznana przed przyjęciem do szpitala na podstawie wywiadu lub podczas hospitalizacji — na podstawie znanych kryteriów. Kryteria wykluczenia: czas od wystąpienia objawów udaru mózgu do hospitalizacji przekraczający 48 godzin, niewykonanie badania CT lub MRI mózgu, nieoznaczenie stężenia HbA_{1c} do 7. doby od przyjęcia do szpitala, brak zgody na uczestnictwo w badaniu.

W badaniu uczestniczyło łącznie 188 chorych hospitalizowanych na oddziale neurologii szpitala w Działdowie. Badanie ukończyły 144 osoby, zmarło łącznie 40 chorych.

W badanej populacji było 108 (57,5%) kobiet i 80 (42,5%) mężczyzn, średnia wieku wynosiła $69,3 \pm 9,9$ roku (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 67,9–70,7), wśród chorych na cukrzycę ($n = 70$) — $70,7 \pm 8,9$ roku (95% CI 68,6–72,9), a bez cukrzycy ($n = 118$) — nieistotnie mniej, bo $68,5 \pm 10,3$ roku (95% CI 66,6–70,3). Wszyscy chorzy mieli rozpoznany udar mózgu, z czego 63 pacjentów chorowało na cukrzycę przed hospitalizacją, a u 7 osób rozpoznano cukrzycę *de novo*. Przejściową hiperglikemię w pierwszych dobach udaru miało 28 badanych. Grupa chorych z udarem i cukrzycą liczyła 70 osób (37,2%), spośród których 19 (10,1%) miało cukrzycę wyrównaną metabolicznie, zaś 51 (27,1%) — niewyrównaną. Średnia wieku w poszczególnych grupach badanych nie różniła się istotnie. W grupie pacjentów z cukrzycą 48 osób (68,6%) stanowiły kobiety, a 22 — mężczyźni (31,4%), w populacji bez cukrzycy było to odpowiednio 60 (50,8%) i 58 (49,2%) osób.

Przeprowadzona próba miała charakter badania prospektywnego, nieinterwencyjnego, podczas którego oceniano obraz kliniczny, przebieg i następstwa udaru mózgu u chorych z cukrzycą wyrównaną i niewyrównaną metabolicznie oraz bez cukrzycy w 12-miesięcznym okresie obserwacji — od przyjęcia na oddział neurologiczny, przez okres hospitalizacji, po kolejne wizyty kontrolne w 3., 6. i 12. miesiącu po udarze mózgu. Badaną populację podzielono na następujące grupy: I — chorzy z udarem mózgu i cukrzycą, Ia — chorzy z cukrzycą niewyrównaną metabolicznie, Ib — chorzy z cukrzycą wyrównaną metabolicznie; grupa II — chorzy z udarem bez cukrzycy. Rozpoznanie udaru mózgu dokonywano na podstawie badania klinicznego i zgodności z definicją udaru sformułowaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), z kolei cukrzycę zdiagnozowano na podstawie wywiadu potwierdzającego chorobę lub spełnienia kryteriów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [17]. Kwalifikację do podgrup Ia i Ib (tj. pacjentów z cukrzycą niewyrównaną i wyrównaną metabolicznie) prowadzono, oznaczając odsetek HbA_{1c} metodą chromatografii wysokociśnieniowej z użyciem aparatu firmy *Abbott* w ostrej fazie udaru mózgu (do 5.–7. doby od przyjęcia do szpitala). I tak, pacjentów z wartością powyżej 6,5% HbA_{1c} zaliczano do grupy chorych z cukrzycą niewyrównaną metabolicznie (Ia), a z wartością poniżej i równą 6,5% — do

grupy z cukrzycą wyrównaną (Ib). Chorzy, u których nie udało się oznaczyć odsetka HbA_{1c}, nie uczestniczyli w badaniu. Analizę badanej populacji przeprowadzono na podstawie badań podmiotowego, przedmiotowego, wyników badań laboratoryjnych i obrazowych pacjentów, podczas hospitalizacji i trzech kolejnych wizyt: w 3., 6. i 12. miesiącu po udarze, posługując się opracowanymi formularzami po wyrażeniu przez nich zgody. U wszystkich pacjentów wykonano badania CT mózgu (aparat Siemens Emotion Duo) przy przyjęciu do szpitala oraz USG tętnic szyjnych metodą *duplex* (aparat Toshiba 370), a spośród badań laboratoryjnych: morfologię, pomiar stężeń elektrolitów, mocznika, kreatyniny, glukozy przy przyjęciu do szpitala, oznaczono dobowy profil glikemii, wykonano lipidogram, a u części chorych — koagulogram. Ocenę obrazu kliniczno-diagnostycznego, przebiegu udaru i jego następstw przeprowadzono, analizując następujące parametry:

- **obraz kliniczno-diagnostyczny:** parametry populacyjne, obecność czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, leczenie farmakologiczne przed udarem, występowanie schorzeń układu sercowo-naczyniowego, typ etiopatogenetyczny udaru według klasyfikacji Adamsa — *The trail of Org 10172 in Acute Stroke treatment* (TOAST) z 1993 roku [18], typ kliniczny udaru według klasyfikacji Bamforda (OCSP, *Oxfordshire Community Stroke Project*) [19], obecność objawów klinicznych na podstawie analizy skali *National Institutes for Health* (NIH), obraz radiologiczny udaru mózgu na podstawie wyniku badania CT, wynik badania USG tętnic szyjnych, parametry laboratoryjne: leukocyty, INR, glikemia w osoczu krwi żyłnej, stężenie fibrynogenu, lipidogram;
- **przebieg udaru mózgu:** stan neurologiczny określany w skalach NIH, *Scandinavian Stroke Scale* (SSS) i zmodyfikowanej Skali Rankina (mRS, *modified Rankin Scale*) przy przyjęciu do szpitala, w 5. i 7. dobie oraz przy wypisie; parametry życiowe oraz ciśnienie skurczowe i rozkurczowe mierzone także przy przyjęciu, w 5. i 7. dobie i przy wypisie ze szpitala; wystąpienie wczesnych powikłań neurologicznych i ogólnoustrojowych w czasie hospitalizacji, czas hospitalizacji, wczesna śmiertelność (do 14 dni) śmiertelność śródhospitalizacyjna;
- **późne następstwa udaru mózgu:** stan neurologiczny według skal mRS, SSS, NIH w 3., 6. i 12. miesiącu po udarze mózgu; wystąpienie w ciągu 12 miesięcy po udarze incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak: powtórny udar mózgu, przeżyty napad niedokrwienny

(TIA, *transient ischaemic attack*), zawał serca, zgon z powodu udaru mózgu, schorzenia układu sercowo-naczyniowego (zawału serca) i z powodu pozostałych przyczyn.

Badanie wykonano zgodnie z zasadami dobrej praktyki medycznej (GMP, *good medical practice*) po akceptacji komisji bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Olsztynie. Analizę statystyczną przeprowadzono, wykorzystując w tym celu program *Statistica 6.0*. Dla zmiennych ilościowych oceniano zgodność rozkładu z rozkładem normalnym za pomocą testu χ^2 oraz średnią arytmetyczną z odchyleniem standardowym. Dla zmiennych niepowiązanych o rozkładzie różnym od normalnego różnice istotne między dwoma grupami analizowano z użyciem testu U Manna-Whitneya, a zmienne powiązane — z użyciem testu ANOVA.

Wyniki

Analiza porównawcza obrazu klinicznego udaru mózgu u chorych w grupach badanych

Analiza wyników badanej 188-osobowej grupy w rocznym okresie obserwacji przyniosła opisane poniżej wyniki. Cukrzyca w ocenianej populacji rzadziej dotyczyła mężczyzn. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) był istotnie wyższy u chorych na cukrzycę niż u osób bez cukrzycy (29,05 vs. 26). Gorszy stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy nie był znamienne skojarzony z wyższym BMI. Chorzy na cukrzycę częściej zamieszkiwali w miastach, rzadziej w warunkach wiejskich — w tych przypadkach cukrzyca była lepiej wyrównana. U chorych na cukrzycę nieznamienne rzadziej występowały udary krwotoczne (5,7% vs. 11,9%), stopień wyrównania cukrzycy nie wpływał na częstość udaru krwotocznego. Udary lakunarne (LACI, *lacunar infarct*) były istotnie częstsze u chorych na cukrzycę (29% vs. 22%). Drugą co do częstości przyczyną udarów było tło kardiogenne, trzecią zaś — z jednakową częstością w obu grupach — miażdżycą dużych naczyń (20%). Pacjenci z niewyrównaną cukrzycą nieznamienne częściej (nieznamienne) niż osoby z cukrzycą wyrównaną doznawali udaru lakunarnego (31% vs. 28%). Najrzadziej udar krwotoczny zdarzał się wśród chorych z cukrzycą wyrównaną (22% vs. 29%), u pacjentów bez cukrzycy (25%) i z cukrzycą niewyrównaną. Kliniczne postaci udaru według klasyfikacji OCSF były podobnie reprezentowane we wszystkich grupach i podgrupach, odnotowano jednak istotną tendencję u chorych na cukrzycę do częstszego udaru z klinicznymi cechami udaru zatokowego (28,6% vs. 21,2%)

oraz udaru dotyczącego krążenia tylnego (POCI, *posterior circulation infarct*) (14,3% vs. 8,5%). W obu grupach najczęściej dochodziło do udarów dotyczących krążenia przedniego niecałkowitych (PACI, *partial anterior circulation infarct*) (31,4% i 40,7%). Na drugim miejscu pod względem częstości w grupie chorych na cukrzycę były udary lakunarne (28,8%), zaś u osób bez cukrzycy — udary dotyczące krążenia przedniego całkowite (TACI, *total anterior circulation infarct*) (28,8%; tab. I). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w obrazie klinicznym we wszystkich badanych grupach, uwzględniając obecność poszczególnych objawów klinicznych na podstawie skali NIH, poza częstszym występowaniem dyzartrii w grupie pacjentów z cukrzycą niewyrównaną (37% vs. 31%; $\chi^2 = 6,76$; $p = 0,046$).

Lokalizacja ogniska udarowego wśród chorych bez cukrzycy oraz z cukrzycą niewyrównaną i wyrównaną nie różniła się w poszczególnych grupach istotnie statystycznie. W grupie z cukrzycą stwierdzono jedynie nieznamienne tendencję do częstszego występowania ognisk lakunarnych (26 vs. 19%). Współistnienie radiologicznych cech leukoarajozji (LA, *leukoaraiosis*) znamienne częściej obserwowano w grupie chorych z cukrzycą zarówno wyrównaną, jak i niewyrównaną, w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy — 21% (4) i 19,6% (10) versus 5,9% (7) ($\chi^2 = 8,8$; $p = 0,012$).

Wyniki badania ultrasonograficznego u chorych na cukrzycę i u osób bez cukrzycy nie różniły się istotnie. Całkowite stężenia cholesterolu przy przyjęciu do szpitala u chorych na cukrzycę i u pacjentów bez cukrzycy były zbliżone ($226,1 \pm 59,1$ mg/dl vs. 238 ± 57 mg/dl; $F = 1,645$; $p = 0,201$). Występowały zaś istotne różnice w stężeniu poszczególnych frakcji cholesterolu. Otóż, stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) było znamienne niższe w grupie chorych na cukrzycę, a stężenie triglicerydów (TG, *triglyceride*) wyższe niż u osób bez cukrzycy. Z kolei u pacjentów z niewyrównaną cukrzycą stężenie TG było istotnie wyższe niż u chorych z cukrzycą wyrównaną. U chorych na cukrzycę ($n = 63$) średnie stężenie cholesterolu frakcji HDL wynosiło $48,3 \pm 12,3$ mg/dl (95% CI 45,3–51,4; min. 25, maks. 90), u osób bez cukrzycy ($n = 103$) wynosiło $56,6 \pm 18,2$ mg/dl (95% CI 53,1–60,2; min. 21, maks. 112), a wartość TG — także u chorych na cukrzycę ($n = 63$) wynosiła $179,5 \pm 135,4$ mg/dl (95% CI 145,4–213,6; min. 58,9; maks. 929,1) wobec średniej u osób bez cukrzycy ($n = 103$) $136,5 \pm 77$ mg/dl (95% CI 121,4–151,5; min. 33,7; maks. 601,5; $F = 6,809$; $p = 0,010$).

Tabela I. Klasyfikacja kliniczna Bamforda według *Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)* w grupach chorych z cukrzycą niewyrównaną (Ia), wyrównaną (Ib) i u pacjentów bez cukrzycy (II) (test $\chi^2 = 5,6$; $p > 0,05$, dla LACI $p = 0,045$, dla POCI $p = 0,034$)

Table I. Clinical classification Bamford's OCSP in estimated groups Ia, Ib, I, II

| Klasyfikacja kliniczna Bamforda według OCSP <i>Clinical classification Bamford's OCSP</i> | LACI | PACI | POCI | TACI | Ogółem <i>Total</i> |
|--|-------|--------|--------|-------|------------------------|
| Grupa Ia — DM niewyrównana <i>Ia group DM uncorrected</i> | 15 | 14 | 8 | 14 | 51 |
| Grupa Ib — DM wyrównana <i>Ib group DM corrected</i> | 5 | 8 | 2 | 4 | 19 |
| Grupa I DM(+) <i>I group with DM</i> | 20 | 22 | 10 | 18 | 70 |
| Grupa II DM(-) <i>II group without DM</i> | 25 | 48 | 10 | 34 | 118 |
| Ogółem <i>Total</i> | 45 | 70 | 20 | 52 | 188 |
| Grupa Ia — DM niewyrównana <i>Ia group DM uncorrected</i> | 29,4% | 27,5% | 15,7% | 27,5% | 100,0% |
| Grupa Ib — DM wyrównana <i>Ib group DM corrected</i> | 26,3% | 42,1% | 10,5% | 21,1% | 100,0% |
| Grupa I DM(+) <i>I group with DM</i> | 28,6% | 31,40% | 14,30% | 25,7% | 100,0% |
| Grupa II DM(-) <i>II group without DM</i> | 21,2% | 40,7% | 8,5% | 28,8% | 100,0% |
| Ogółem <i>Total</i> | 23,9% | 37,2% | 10,6% | 27,7% | 100,0% |

DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca; DM(+) — chorzy na cukrzycę; DM(-) — pacjenci bez cukrzycy; LACI (*lacunar infarct*) — udar lakunarny; POCI (*posterior circulation infarct*) — udar dotyczący krążenia tylnego; PACI (*partial anterior circulation infarct*) — udar dotyczący krążenia przedniego niecałkowity; TACI (*total anterior circulation infarct*) — udar dotyczący krążenia przedniego całkowity

Analiza przebiegu ostrej i podostrej fazy udaru mózgu chorych w badanych grupach

Przy przyjęciu do szpitala stan w mRS u chorych na cukrzycę i u osób bez cukrzycy był istotnie różny. Pacjenci z cukrzycą ($n = 70$) uzyskali średnio $4,16 \pm 1,112$ punktu (95% CI 3,89–4,42, min. 1, maks. 5) i była to wartość istotnie niższa niż u przyjmowanych do szpitala osób bez cukrzycy ($n = 118$) — $4,67 \pm 1,779$ punktu (95% CI 4,35–4,99; min. 2, maks. 6; $F = 4,711$; $p = 0,031$), a nie odnotowano różnic między grupami z cukrzycą niewyrównaną i wyrównaną (tab. II). Obserwowano także lepszy stan neurologiczny przy przyjęciu do szpitala u chorych na cukrzycę. W skali NIH była to średnia wartość $7,41 \pm 4,91$ punktu — istotnie niższa niż u pacjentów bez cukrzycy ($8,69 \pm 5,60$ pkt). Podobne różnice stanu neurologicznego, ale nieznamienne statystycznie, odnotowano w SSS. Przebieg udaru mózgu, charakteryzowany na podstawie oceny stanu funkcjonalnego w mRS w 5. i 7. dobie, nie różnił się istotnie u chorych na cukrzycę i u osób bez cukrzycy oraz u pacjentów z cukrzycą wyrównaną i niewyrównaną. Widoczna była jedynie tendencja do lepszego stanu chorych

na cukrzycę, która przy wypisie nie osiągnęła znamienności statystycznej (tab. III).

Dynamika zmian stanu neurologicznego w skalach NIH i SSS w czasie hospitalizacji nie różniła się w poszczególnych badanych grupach. W skali NIH widoczna była, podobna jak w mRS, tendencja do utrzymywania się lepszego stanu neurologicznego w grupie chorych na cukrzycę. Nie wykazano różnic w zakresie stanu neurologicznego w czasie hospitalizacji między grupami z cukrzycą wyrównaną i niewyrównaną. Po zakończeniu hospitalizacji wszystkie badane grupy (Ia, Ib, II) osiągnęły zbliżony stan funkcjonalny oraz neurologiczny w skalach NIH i SSS. U chorych na cukrzycę obserwowano średnie ciśnienie skurczowe znacznie wyższe w 5. dobie hospitalizacji i przy wypisie ze szpitala (było ono niewiele wyższe przy przyjęciu chorych do szpitala); podobnie w wypadku ciśnienia rozkurczowego. Chorzy z niewyrównaną cukrzycą w porównaniu z osobami z cukrzycą wyrównaną przy wypisie ze szpitala odznaczali się znacznie wyższymi wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego: $127,1 \pm 15,1$ mm Hg (95% CI 122,7–131,6; min. 90, maks. 180) *versus*

Tabela II. Stan funkcjonalny w zmodyfikowanej Skali Rankina (mRS, *modified Rankin Scale*) w 3., 6. i 12. miesiącu po udarze mózgu w grupach pacjentów z cukrzycą niewyrównaną (Ia), wyrównaną (Ib) i bez cukrzycy (II)

Table II. Functional condition in mRankin Scale at 3, 6, 12 mth in estimated groups Ia, Ib, II

| Stan funkcjonalny w mRS <i>Functional condition in mRS</i> | | n | Średnia <i>Mean</i> | Odchylenie standardowe <i>Standard deviation</i> | 95-procentowy przedział ufności dla średniej <i>95% confidence interval</i> | | Min. <i>Min.</i> | Maks. <i>Max.</i> |
|---|--|-----|------------------------|--|--|---------------------------------------|---------------------|----------------------|
| | | | | | Dolna granica <i>Low range</i> | Górna granica <i>High range</i> | | |
| mRS, 3 mies. <i>mRS, 3 mth</i> | Ia — cukrzyca niewyrównana <i>Ia group DM uncorrected</i> | 46 | 3,1 | 1,6 | 2,7 | 3,6 | 0 | 6 |
| | Ib — cukrzyca wyrównana <i>Ib group DM corrected</i> | 18 | 2,9 | 1,9 | 1,9 | 3,9 | 0 | 6 |
| | Grupa II DM(–) <i>II group without DM</i> | 105 | 2,9 | 1,6 | 2,6 | 3,2 | 0 | 6 |
| | Ogółem F = 0,227; p = 0,758 <i>Total F = 0.227, p = 0.758</i> | 169 | 3,0 | 1,6 | 2,7 | 3,2 | 0 | 6 |
| mRS, 6 mies. <i>mRS, 6 mth</i> | Ia — cukrzyca niewyrównana <i>Ia group DM uncorrected</i> | 41 | 3,0 | 1,7 | 2,5 | 3,5 | 0 | 6 |
| | Ib — cukrzyca wyrównana <i>Ib group DM corrected</i> | 15 | 2,6 | 2,0 | 1,5 | 3,6 | 0 | 6 |
| | Grupa II DM(–) <i>II group without DM</i> | 99 | 2,7 | 1,7 | 2,4 | 3,0 | 0 | 6 |
| | Ogółem F = 0,504; p = 0,605 <i>Total F = 0.504, p = 0.605</i> | 155 | 2,7 | 1,8 | 2,5 | 3,0 | 0 | 6 |
| mRS, 12 mies. <i>mRS, 12 mth</i> | Ia — cukrzyca niewyrównana <i>Ia group DM uncorrected</i> | 38 | 3,1 | 2,0 | 2,5 | 3,7 | 0 | 6 |
| | Ib — cukrzyca wyrównana <i>Ib group DM corrected</i> | 15 | 2,4 | 2,2 | 1,3 | 3,5 | 0 | 6 |
| | Grupa II DM(–) <i>II group without DM</i> | 98 | 2,5 | 1,9 | 2,2 | 2,9 | 0 | 6 |
| | Ogółem F = 9,348; p = 0,0263 <i>Total F = 9.348, p = 0.0263</i> | 151 | 2,7 | 1,9 | 2,4 | 3,0 | 0 | 6 |

DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca; DM(–) — pacjenci bez cukrzycy

123,7 ± 11,6 mm Hg (95% CI 118,1–129,3; min. 110, maks. 160) oraz 78,8 ± 8,1 mm Hg (95% CI 76,5–81,2; min. 60, maks. 100) *versus* 77,9 ± 7,3 mm Hg (95% CI 74,4–81,4; min. 65, maks. 90) ($\chi^2 = 7,537$; p = 0,023 i $\div^2 = 6,710$; p = 0,035).

Czas hospitalizacji z powodu udaru chorych na cukrzycę wynosił średnio 16,9 ± 10,9 dnia (95% CI 14,3–19,5; min. 1, maks. 67), podobnie pacjentów bez cukrzycy — 17,0 ± 9,9 dnia (95% CI 15,4–18,9; min. 0, maks. 47). Śmiertelność wczesna i śródhospitalizacyjna nie różniła się w grupach chorych na cukrzycę i bez cukrzycy. Podczas całego okresu hospitalizacji odnotowano 19 zgonów (10,1%), z których 6 (8,5%) nastąpiło w grupie chorych na cukrzycę, a więcej — 13 (11%) w grupie osób bez cukrzycy; w grupach pacjentów z cukrzycą niewyrównaną i wyrównaną także nie obserwowano znamienych różnic — odpowiednio 10% (5) *versus* 5% (1).

Okres poudarowy i odległe następstwa udaru mózgu w badanych grupach

Pacjenci we wszystkich badanych grupach w ciągu roku po udarze mózgu osiągnęli zbliżone parametry kliniczne, choć po 12 miesiącach od udaru odnotowano istotnie gorszy stan funkcjonalny chorych na cukrzycę w mRS. Najśłabszy rezultat uzyskali po roku pacjenci z cukrzycą niewyrównaną i była to różnica znamienna statystycznie (tab. III). W okresie roku po udarze łącznie zmarło 40 badanych, spośród których 19 osób w czasie hospitalizacji, 14 — w ciągu 3 miesięcy po udarze, 4 — w czasie do 6. miesiąca, a kolejne 3 — do 12 miesięcy po udarze mózgu. W grupie chorych bez cukrzycy w ciągu 12 miesięcy odnotowano łącznie 22 zgony, w tym 19 z powodu udaru mózgu i jego powikłań oraz 3 z przyczyn niezwiązanych z udarem. W grupie chorych na cukrzycę w ciągu 12 miesięcy zmarło łącznie 18 osób, w tym

Tabela III. Stan funkcjonalny w zmodyfikowanej Skali Rankina (mRS, *modified Rankin Scale*) w 1., 5. i 7. dobie oraz przy wypisie ze szpitala w grupach chorych na cukrzycę (I) i u pacjentów bez cukrzycy (II)

Table III. Functional condition in mRankin Scale at 1, 5, 7 day and on discharge in estimated groups I, II

| Stan funkcjonalny w mRS <i>Functional condition in mRS</i> | | n | Średnia <i>Mean</i> | Odchylenie standardowe <i>Standard deviation</i> | 95-procentowy przedział ufności dla średniej <i>95% confidence interval</i> | | Min. <i>Min.</i> | Maks. <i>Max.</i> |
|---|--|-----|------------------------|--|--|---------------------------------------|---------------------|----------------------|
| | | | | | Dolna granica <i>Low range</i> | Górna granica <i>High range</i> | | |
| mRS — wypis mRS on discharge | Grupa I DM(+) <i>I group with DM</i> | 69 | 3,22 | 1,293 | 2,91 | 3,53 | 1 | 6 |
| | Grupa II DM(-) <i>II group without DM</i> | 118 | 3,47 | 1,425 | 3,21 | 3,73 | 0 | 6 |
| | Ogółem F = 1,517; p = 0,222 <i>Total F = 1.517, p = 0.222</i> | 187 | 3,38 | 1,38 | 3,18 | 3,58 | 0 | 6 |
| mRS — 7. doba mRS — 7 day | Grupa I DM(+) <i>I group with DM</i> | 65 | 3,69 | 1,198 | 3,4 | 3,99 | 1 | 5 |
| | Grupa II DM(-) <i>II group without DM</i> | 116 | 3,81 | 1,222 | 3,59 | 4,04 | 0 | 5 |
| | Ogółem F = 0,394; p = 0,531 <i>Total F = 0.394, p = 0.531</i> | 181 | 3,77 | 1,212 | 3,59 | 3,95 | 0 | 5 |
| mRS — 5. doba mRS — 5 day | Grupa I DM(+) <i>I group with DM</i> | 67 | 3,97 | 1,087 | 3,71 | 4,24 | 1 | 5 |
| | Grupa II DM(-) <i>II group without DM</i> | 116 | 4,55 | 4,855 | 3,66 | 5,44 | 0 | 55 |
| | Ogółem F = 0,932; p = 0,336 <i>Total F = 0.932, p = 0.336</i> | 183 | 4,34 | 3,924 | 3,77 | 4,91 | 0 | 55 |
| mRS — 1. doba mRS — 1 day | Grupa I DM(+) <i>I group with DM</i> | 70 | 4,16 | 1,112 | 3,89 | 4,42 | 1 | 5 |
| | Grupa II DM(-) <i>II group without DM</i> | 118 | 4,67 | 1,779 | 4,35 | 4,99 | 2 | 22 |
| | Ogółem F = 4,711; p = 0,031 <i>Total F = 4.711, p = 0.031</i> | 188 | 4,48 | 1,58 | 4,25 | 4,71 | 1 | 22 |

DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca; DM(+) — chorzy na cukrzycę; DM(-) — pacjenci bez cukrzycy

14 osób z cukrzycą niewyrównaną i 4 pacjentów z cukrzycą wyrównaną.

Omówienie

Cukrzyca jest schorzeniem, którego wielokierunkowy wpływ na naczynia średniego i małego kalibru jest udowodniony. Udar mózgu to zespół chorobowy, którego patomechanizm wiąże się z dysfunkcją naczyń o najczęściej miażdżycowej etiologii i prowadzi do deficytu energetycznego tkanek mózgowia. Najbardziej istotne znaczenie dla głębokości i rozległości deficytu energetycznego w czasie udaru mózgu, poza zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego, mają towarzyszące: infekcje, zaburzenia gospodarki wodnej, tarczycy, a także współistnienie cukrzycy. Wpływ cukrzycy na obraz kliniczny, prze-

bieg i następstwa udaru wydaje się nieuchronny. Autorzy przeprowadzonego projektu badawczego podjęli próbę ustalenia obecności tego wpływu i jego zakresu u pacjentów z udarem mózgu, w rocznym okresie obserwacji po udarze. Dominującym typem udaru u chorych na cukrzycę był udar niedokrwienny, podobnie wśród pacjentów bez cukrzycy — jest to zjawisko powszechnie znane [20–22]. W przeprowadzonym badaniu wśród chorych na cukrzycę zarejestrowano nieznamiennie mniejszy odsetek osób z udarem krwotocznym. Ta obserwacja w piśmiennictwie nie ma jednoznacznego potwierdzenia. Częściej reprezentowany jest pogląd o ujemnej korelacji między występowaniem udaru krwotocznego a cukrzycą [10, 23, 24], co się wiąże — być może — z bardziej intensywnym leczeniem nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. W badanej grupie chorzy

na cukrzycę częściej doznawali udaru lakunarnego. Potwierdzono to w metaanalizie E. Selvin z 2004 roku, a także w pracach autorów włoskich i hiszpańskich z 2007 roku [25, 26]. Jest to związane z pierwszoplanowym patomechanizmem udaru u pacjentów z cukrzycą dotyczącym choroby naczyń małego kalibru i bezpośredniego wpływu na naczynia przesywające w ośrodkowym układzie nerwowym, ale także pośredniego wpływu, częstszego niż w populacji bez cukrzycy, na współwystępowanie nadciśnienia tętniczego, które także predysponuje do powstawania udarów zatokowych.

Spektrum objawów klinicznych w badanych grupach nie różniło się istotnie, poza częstszym występowaniem dyzartrii w grupie z cukrzycą niewyrównaną, co może mieć uzasadnienie w częstszych udarach typu lakunarnego. Dane z piśmiennictwa są w tym przypadku niejednoznaczne. Wyniki europejskiego badania BIOMED z 2003 roku [24] wskazują na pewne cechy charakterystyczne dla udaru mózgu u chorych na cukrzycę — raczej deficyt ruchowy, częściej niedowład, dyzartria (o czym decyduje uszkodzenie obustronne dróg korowo-jądrowych w mechanizmie częstych w cukrzycy uszkodzeń lakunarnych), rzadziej afazja i zaburzenia połykania.

U chorych na cukrzycę istotnie częściej współwystępowała leukoarajoza; u pacjentów z niewyrównaną i wyrównaną cukrzycą zjawisko to dotyczyło 21% i 19% pacjentów w porównaniu z 5,9% pacjentów bez cukrzycy. Znaczenie powyższej obserwacji jest nieustalone. Leukoarajoza kojarzy się z częstszym występującym klinicznie zespołem otępiennym, a obserwacje w tym kierunku u chorych na cukrzycę są nieliczne. W badaniu UKPDS 66 z 2004 roku stwierdzono, że cukrzyca zwiększa także ryzyko rozwinięcia się zespołu otępiennego związanego z przebyłym udarem [27].

Chorzy na cukrzycę byli przyjmowani do szpitala w istotnie, choć nieznacznie, lepszym stanie funkcjonalnym i neurologicznym. Jednak w trakcie hospitalizacji powoli tracili ten *handicap*, mimo pewnej słabej tendencji do utrzymywania się tej różnicy. Przy wypisie stan chorych ulegał podobnej poprawie we wszystkich skalach i jednakowo we wszystkich badanych grupach. Może to świadczyć o negatywnym wpływie cukrzycy na przebieg udaru mózgu i relatywnym pogorszeniu stanu chorych na cukrzycę mimo lepszego stanu wyjściowego. Tak sformułowany wniosek nie jest prezentowany w dostępnej literaturze. Najczęściej potwierdzany jest lepszy stan funkcjonalny i neurologiczny pacjentów z cukrzycą, głównie przy przyjęciu do szpitala, o czym donoszą Pinto [25] i Tuttolomondo [15], zaś przebieg udaru u chorych na cu-

krzycę nie jest odmienny [28]. Takie dane uzyskali w 2008 roku Nannetti [29] oraz w 2007 roku Ortega-Casarrubios [26]. W przeprowadzonym badaniu śmiertelność wczesna i śródhospitalizacyjna nie różniła się znamienne w grupach chorych na cukrzycę i bez cukrzycy. Takie obserwacje potwierdzają także autorzy hiszpańscy i chińscy [23, 26]. Jednak Smajlović [30] donosi w swojej pracy o wyższej 30-dniowej śmiertelności wśród chorych z cukrzycą i udarem mózgu w porównaniu z osobami po udarze bez cukrzycy (38 vs. 26%; $p = 0,001$), cukrzyca zwiększa względne ryzyko zgonu 1,53 raza (95% CI 1,19–1,96). Autorzy innych badań donoszą, że u chorych z cukrzycą i udarem mózgu dochodzi do wzrostu śmiertelności odległej i śródhospitalizacyjnej [31], utrzymuje się utrwalony deficyt neurologiczny o większym nasileniu, wydłuża się czas hospitalizacji [10]. W pierwszym roku po udarze mózgu u chorych na cukrzycę śmiertelność jest 2-krotnie większa [31]. Pięć lat przeżywa 20% pacjentów z cukrzycą. Wyniki badania BIOMED [24] wskazują, że wśród pacjentów z cukrzycą i udarem nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka śmiertelności w badanym 3-miesięcznym okresie (20,8% wśród chorych na cukrzycę i 21,8% wśród osób bez cukrzycy), ale dynamika występowania niesprawności w mRS i dysfunkcji w Skali Barthela w ciągu 3 miesięcy od udaru jest wolniejsza u chorych z udarem i cukrzycą [24]. Chorzy podczas wizyt w 3. i 6. miesiącu po udarze osiągnęli bardzo zbliżony stan funkcjonalny w badanych grupach. Jednak po roku od udaru odnotowano istotnie statystycznie gorszy stan funkcjonalny chorych na cukrzycę w mRS. Najlepszy rezultat po roku uzyskali pacjenci z cukrzycą niewyrównaną i była to różnica znamienna statystycznie. Ponadto, u osób tych nie zaobserwowano regresji deficytu neurologicznego obserwowanego w pozostałych grupach. W czasie wizyt po 3 i 6 miesiącach od udaru różnice te nie osiągały znamienności statystycznej. Stwierdzone różnice w stanie funkcjonalnym nie miały znamiennego odzwierciedlenia w zmianach stanu neurologicznego w grupach osób z cukrzycą i bez cukrzycy.

Wnioski

1. Chorzy na cukrzycę znamienne częściej doznają udarów lakunarnych. Częściej także dochodzi u nich do udarów w tylnym kręgu unaczynienia. Stopień wyrównania cukrzycy nie wpływa znacząco na symptomatologię udaru, z wyjątkiem częstszego występowania dyzartrii u chorych z cukrzycą niewyrównaną. W obrazach tomografii komputerowej istotnie

- częściej stwierdzano obecność leukoarajozu u pacjentów z cukrzycą i udarem mózgu.
2. Stwierdzono, że chorzy na cukrzycę, hospitalizowani z powodu udaru mózgu, w momencie przyjęcia do szpitala częściej są w lepszym stanie funkcjonalnym i neurologicznym niż pacjenci bez cukrzycy. W czasie hospitalizacji dochodzi jednak u tych chorych do większej progresji deficytu neurologicznego niż u osób bez cukrzycy, co prawdopodobnie jest związane z bardziej nasilonymi zaburzeniami metabolicznymi u chorych na cukrzycę w ostrym okresie udaru mózgu. Stopień wyrównania cukrzycy nie wpływa na przebieg udaru mózgu. Odnotowano znamienne wyższe ciśnienie skurczowe i rozkurczowe w czasie hospitalizacji u pacjentów z cukrzycą. Cukrzyca i stopień jej wyrównania nie zmieniają parametrów śmiertelności wczesnej, śródhospitalizacyjnej oraz czasu hospitalizacji.
 3. Występowanie cukrzycy u chorych z udarem mózgu wpływa niekorzystnie na ich stan funkcjonalny w rocznym okresie obserwacji. Po 12 miesiącach od naczyniowego incydentu mózgowego odnotowuje się istotny statystycznie gorszy stan funkcjonalny chorych z cukrzycą, zwłaszcza niewyrównaną. U pacjentów tych nie obserwowano regresji deficytu neurologicznego występującego w pozostałych grupach. Częstość powikłań mózgowych i zgonów w rocznym okresie obserwacji nie różniła się istotnie u osób bez cukrzycy oraz u chorych na cukrzycę.

Piśmiennictwo

1. Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z.: for the WHO Consultation, Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet. Med.* 1998, 15, 539–553.
2. Tatoń J.: Postępowanie w cukrzycy oparte na dowodach. Tom 2. PZWL, Warszawa 2004.
3. Report of the WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders: Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. *Stroke* 1989, 20, 1407–1431.
4. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. i wsp.: Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000, 356, 366–372.
5. Jorgensen H., Nakayama H., Raaschou H.O., Olsen T.S.: Stroke in patients with diabetes: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994, 25, 1977–1984.
6. Abbott R.D., Donahue R.P., MacMahon S.W., Reed D.M., Yano K.: Diabetes and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *JAMA* 1987, 257, 949–952.
7. Almdal T., Scharling H., Jensen J.S., Vestergaard H.: The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch. Intern. Med.* 2004, 164, 1422–1426.
8. DCCT Research Group: The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1996, 45, 1289–1298.
9. 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, 837–853.
10. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br. Med. J.* 1998, 317, 703–713.
11. Gaede P.H., Jepsen P.V., Larsen J.N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O.B.: The Steno-2 study. Intensive multifactorial intervention reduces the occurrence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Ugeskr. Laeger.* 2003, 165, 2658–2661.
12. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. i wsp.; ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 2560–2572.
13. Toni D., De Michele M., Fiorelli M. i wsp.: Influence of hyperglycaemia on infarct size and clinical outcome of acute ischemic stroke patients with intracranial arterial occlusion. *J. Neurol. Sci.* 1994, 123, 129–133.
14. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K., Pathak P., Gerstein H.C.: Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients. *Stroke* 2001, 32, 2426–2432.
15. Stead L.G., Gilmore R.M., Bellolio M.F. i wsp.: Hyperglycemia as an independent predictor of worse outcome in non-diabetic patients presenting with acute ischemic stroke. *Neurocrit. Care* 2008 [w druku].
16. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G. i wsp.: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 2004, 141, 421–431.
17. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. Stanowisko PTDi. *Diabetol. Prakt.* 2008, 9 (supl. A), A1–A49.
18. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. i wsp.: Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993, 24, 35–24.
19. Bamford J., Sandercock P., Dennis M. i wsp.: A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project 1981–6, 1: methodology, demography and incident cases of first-ever stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988, 51, 1373–1380.
20. Kissela B.M., Khoury J., Kleindorfer D. i wsp.: Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care* 2005, 28, 355–359.
21. Goerlick P.B., Alter M., Decker M.: Handbook of neuroepidemiology. Marcel Dekker Inc., New York, Basel, Hong Kong 1994.
22. Szczudlik A., Członkowska A., Kwieciński H.: Udar mózgu. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2007.
23. Zhang X.D., Chen Y.R., Ge L., Ge Z.M., Zhang Y.H.J.: Features of stroke in Chinese diabetes patients: a hospital-based study. *Int. Med. Res.* 2007, 35, 540–546.
24. Megherbi S.E., Milan C., Minier D. i wsp.: Association between diabetes and stroke on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED stroke project. *Stroke* 2003, 34, 688–694.
25. Pinto A., Tuttolomondo A., Di Raimondo D. i wsp.: A case control study between diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke. *Int. Angiol.* 2007, 26, 26–32.
26. Ortega-Casarrubios M.A., Fuentes B., San José B., Martínez P., Díez-Tejedor E. Influence of previous diagnosis of diabetes mellitus in the stroke severity and in-hospital outcome in acute cerebral infarction. *Neurologia* 2007, 22, 426–433.
27. Stevens R.J., Coleman R.L., Adler A. i wsp.: Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes. *UKPDS 66. Diabetes Care* 2004, 27, 201–207.
28. Stelmasiak Z.: Czy cukrzyca zmienia przebieg kliniczny i rokowanie w udarach niedokrwiniowych mózgu? *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003, 37, 327–337.
29. Nannetti L., Paci M., Baccini M., Rinaldi L.A., Taiti P.G.: Recovery from stroke in patients with diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications* 2008 [w druku].
30. Smajlović D., Salihović D., Ibrahimović O., Sinanović O., Burina A.: Stroke in patients with diabetes mellitus: a hospital based study. *Med. Arh.* 2006, 60 (6 supl. 2), 63–65.
31. Sarkar R.N., Banerjee S., Basu A.: Comparative evaluation of diabetic and non-diabetic stroke-effect of glycaemia on outcome. *J. Indian Med. Assoc.* 2004, 102, 551–553.