

Katarzyna Snarska¹, Katarzyna Kapica-Topczewska², Julia Sawicka¹, Wiesław Drozdowski²,
Hanna Bachórzewska-Gajewska¹

¹Zakład Medycyny Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Cukrzyca jako czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu

Diabetes as a risk factor for cerebral ischemic stroke

STRESZCZENIE

Udary mózgu stanowią jeden z najpoważniejszych problemów współczesnej medycyny. W większości przypadków udar jest konsekwencją miażdżycy, której głównymi czynnikami ryzyka są zaburzenia gospodarki węglowodanowej, nadciśnienie tętnicze, hiperlikemia oraz palenie tytoniu. U ponad 1/3 chorych z udarem mózgu rozpoznaje się cukrzycę, a u około 2/3 w początkowej fazie choroby stwierdza się hiperlikemię. Współistnienie cukrzycy i udaru mózgu pogarsza rokowanie. Cukrzyca podnosi ryzyko wystąpienia udaru mózgu, zmienia jego obraz kliniczny i wpływa na następstwa. Prowadzenie wielokierunkowych działań edukacyjnych wśród chorych na cukrzycę, obejmujących samokontrolę i samoleczenie cukrzycy oraz eliminację współistniejących, modyfikowalnych czynników ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu, redukuje liczbę incydentów mózgowych.

Słowa kluczowe: cukrzyca, udar mózgu, hiperlikemia

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2010, tom 6, nr 2, 93–100

ABSTRACT

Cerebral strokes are one of the most serious problems contemporary medicine has to face. In most cases, stroke is a result of atherosclerosis, whose main risk factors include disorders of carbohydrate metabolism, arterial hypertension, hyperglycemia and tobacco smoking. In over 1/3 of those suffering from cerebral stroke,

diabetes is also diagnosed; in about 2/3 of the sufferers, hyperglycemia is found in the initial phase of the illness. The combination of diabetes and cerebral stroke influences prognosis in a negative way. Diabetes increases the risk of occurrence of cerebral stroke, changes its clinical picture and has an impact on its consequences. Many-sided educational activities conducted among diabetes patients, including self-control and self-treatment of diabetes, as well as elimination of coexisting modifiable risk factors for cerebral ischemic stroke, contributes to reducing the number of cerebral incidents.

Key words: diabetes, cerebral stroke, hyperglycemia

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2010, vol. 6, No 2, 93–100

Wstęp

Udar mózgu to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, trwających dłużej niż 24 godziny (o ile wcześniej nie doprowadzą do zgonu) i spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi (definicja Światowej Organizacji Zdrowia [WHO, *World Health Organization* z 1980 r.]) [1].

Epidemiologia udaru mózgu

Udar niedokrwieny mózgu jest trzecią — po chorobie niedokrwiennej serca i nowotworach — przyczyną zgonów na świecie oraz najczęstszą przyczyną trwałej

Adres do korespondencji: mgr Katarzyna Snarska
Zakład Medycyny Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
ul. Waszyngtona 15A/6029A, 15-274 Białystok
tel.: 85 746 87 44
e-mail: khajduczek@wp.pl
Copyright © 2010 Via Medica
Nadesłano: 29.01.2010 Przyjęto do druku: 19.03.2010

go inwalidztwa wśród osób powyżej 40. roku życia. Rocznie w wyniku udaru na świecie umiera ponad 4,5 miliona osób. W Europie w ciągu roku ponad milion osób doznaje udaru mózgu, z tego prawie 30% umiera w ciągu pierwszych 12 miesięcy, w tym 40% spośród nich w ciągu pierwszych 30 dni [1]. Zapadalność na udary mózgu w Polsce kształtuje się na średnim poziomie europejskim (ok. 170/100 tys. ludności/rok), natomiast umieralność wynosi 106/100 tys. mężczyzn i 79/100 tys. kobiet, co daje rocznie 40 tys. zgonów. Z długofalowej obserwacji wynika, że w krajach uprzemysłowionych zarówno współczynniki zapadalności, jak i umieralności z powodu udaru mózgu w ciągu ostatnich 40 lat uległy znacznemu obniżeniu. Nie obserwowano tych tendencji w większości krajów Europy Wschodniej [2]. Przewidywana liczba zgonów z powodu udaru, w 2030 roku wzrośnie do 7,8 miliona, o ile instytucje ochrony zdrowia nie wdrożą skutecznych programów profilaktyki [3]. Wielu chorych, którzy przeżywają udar, pozostaje inwalidami [1, 2]. Z badań przeprowadzonych przez Kissela i wsp. wynika, że cukrzyca zwiększała częstość występowania udarów niedokrwiennych w każdej grupie wiekowej, ale największe ryzyko wystąpienia udaru przypadło na okres przed 55. rokiem życia u osób rasy czarnej i przed 65. rokiem życia u osób rasy białej [4].

Podział udarów mózgu

Udar mózgu klasyfikuje się przede wszystkim na podstawie patomechanizmu zaburzeń naczyniowych, które wpływają na postępowanie diagnostyczne, terapeutyczne oraz rokowanie. Wyróżnia się udary niedokrwienne (stanowiące ok. 80%), krwotoczne (stanowiące ok. 20%) oraz żylne (ok. 0,5–1%). Udar niedokrwienny mózgu w zależności od mechanizmu patogenetycznego dzieli się na: udar zakrzepowo-zatorowy, zatorowy, zatokowy (lakunarny będący najczęściej skutkiem choroby małych naczyń) oraz hemodynamiczny (związany ze spadkiem ciśnienia systemowego mającego konsekwencje w postaci zaburzeń perfuzji w ośrodkowym układzie nerwowym [OUN]). Udary krwotoczne możemy podzielić na dwie następujące grupy, biorąc pod uwagę miejsce i źródło krwawienia: krwotoki śródmózgowe oraz podpajęczynówkowe [1, 2].

Czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu

Istotną rolę w powstawaniu udarów odgrywają czynniki ryzyka, wpływające na zapadalność i śmiertelność,

sprzyjające wystąpieniu schorzenia, niebędące jedyną przyczyną. Można je podzielić na dwie grupy. Pierwszą stanowią te, na które nie można wpłynąć żadnym działaniem prewencyjnym, należą do nich: wiek, płeć, rasa, obciążenie dziedziczne, przebyty wcześniej przemijający napad niedokrwienny (TIA, *transient ischaemic attack*) lub udar mózgu. Druga grupa czynników poddaje się działaniom modyfikującym, a ich wykrywanie i leczenie to jedyne jak dotąd skuteczne metody zwalczania ryzyka udaru. Do tej grupy należą między innymi choroby mięśnia sercowego, układu bódzoprzewodzącego i zastawek serca (a zwłaszcza migotanie przedsionków), nadciśnienie tętnicze, mała aktywność fizyczna, cukrzyca, zaburzenia metabolizmu lipidów, choroby naczyń, choroby krwi, nikotynizm, alkoholizm, otyłość [1, 3].

Profilaktyka pierwotna udaru mózgu

Profilaktyka pierwotna udaru mózgu polega na obniżeniu ryzyka w grupie osób bez objawów choroby. Polega przede wszystkim na wpływie na modyfikowalne czynniki ryzyka, które wymieniono wcześniej, między innymi cukrzycę [1, 5].

Wynik badania *Diabetes Prevention Programme* (DPP) wykazał, że modyfikacja stylu życia (utrata masy ciała i większa aktywność fizyczna) oraz terapia metforminą powodowały redukcję częstości występowania cukrzycy u osób z nieprawidłową tolerancją glikemii na czczo odpowiednio o 58% i 31%. Pozytywny wpływ modyfikacji stylu życia potwierdza wynik badania *Diabetes Prevention Outcome Study*, w którym modyfikacja stylu życia zmniejszyła częstość występowania cukrzycy o 34%. W innym ujęciu 3-letnia intensywna modyfikacja stylu życia opóźniła wystąpienie cukrzycy o 4 lata [6]. Należy jednak pamiętać, że nie wiadomo, czy opóźnienie rozwoju cukrzycy opóźni również skutecznie rozwój powikłań klinicznych o charakterze makroangiopatii i mikroangiopatii [7]. Wynik badania STENO wskazuje, że wieloczynnikowa interwencja u chorych na cukrzycę zmniejszyła liczbę powikłań sercowo-naczyniowych o 50% [8].

Cukrzyca jako czynnik ryzyka udaru mózgu

Cukrzyca jest przewlekłą chorobą, niosącą ze sobą zarówno skutki społeczne, jak i ekonomiczne. W Polsce na cukrzycę choruje ponad 2,5 mln osób i ich liczba stale wzrasta [9, 10]. W populacji powyżej 20. roku życia w 2000 roku cukrzycę stwierdzono u około 171 mln, co stanowi 2,8% całej populacji, a w 2030 roku

liczbę tą szacuje się na około 336 mln (4,4% populacji). Aż 228 milionów spośród wszystkich chorych będą stanowili mieszkańcy krajów rozwijających się, z czego znaczna część z Azji [5]. Na podstawie danych z badania *Framingham Heart Study* oszacowano wpływ cukrzycy na rokowanie u osób co najmniej 50-letnich. Średnia oczekiwana długość życia u osób z cukrzycą była krótsza niż u osób bez cukrzycy — u mężczyzn o 7,5 roku, a u kobiet o 8,2 roku [9]. Wyniki innych badań wykazały, że u chorych na cukrzycę 2–3-krotnie zwiększa się ryzyko zgonu z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, a najbardziej u osób w średnim wieku [9]. W dużym populacyjnym, retrospektywnym badaniu kohortowym w prowincji Ontario w Kanadzie stwierdzono, że cukrzyca zwiększała ryzyko sercowo-naczyniowe porównywalnie z 15 latami procesu starzenia się u osób bez cukrzycy. Jednak zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe w cukrzycy z reguły nie występuje przed 40. rokiem życia [10].

Cukrzyca jest łączona zarówno z chorobą dużych i małych naczyń, a ryzyko względne udaru u chorych na cukrzycę jest oceniane od 1,8 do 6,0, przy czym w populacji męskiej wynosi średnio 4,1, a żeńskiej 5,8% [4]. Ryzyko zależy od typu i stopnia zaawansowania choroby [10, 11]. U około 25% chorych z udarem mózgu stwierdza się cukrzycę. Stwierdzenie typu udaru, na który cierpi chory z cukrzycą jest trudny do oszacowania. Badania nad typem udaru występującego wśród wielu pacjentów z cukrzycą został przedstawiony przez Weir i wsp. Nie odnotowano żadnej istotnej różnicy w typie udaru, jednakże istniała predyspozycja do występowania udaru niedokrwiennego lakunarnego i w tylnym obszarze unaczynienia [12].

Ryzyko udaru mózgu u chorych na cukrzycę zwiększa się, gdy u pacjenta z cukrzycą występują jednocześnie inne czynniki ryzyka udaru [4, 13]. Do najistotniejszych, oprócz nadciśnienia tętniczego, należą: podeszły wiek, miażdżycy naczyń, migotanie przedsionków, otyłość, hipercholesterolemia, nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu [14]. W grupie osób powyżej 45. roku życia, chorych na cukrzycę typu 2, lecz bez nadciśnienia tętniczego, chorobowość z powodu udaru mózgu jest 6-krotnie większa niż w populacji ogólnej, a w przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego ryzyko zwiększa się aż 12-krotnie. Wykazano także, że skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą znacznie zmniejsza ryzyko udaru mózgu i zgonu w jego przebiegu [15]. Autorzy badania *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) 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 badawczej wykazano, że częstość powikłań sercowo-naczyniowych jest tym mniejsza, im mniejsze jest ciśnienie rozkurczowe krwi. Na podstawie tych obserwacji zauważono, że u chorych na cukrzycę należy dążyć do uzyskania najniższych tolerowanych wartości ciśnienia tętniczego [16, 17]. Niektórzy autorzy zwracają także uwagę na rolę przeciwciał antykardiolipinowych. Wśród czynników sprzyjających udarom wymienia się również zawał serca. Zaobserwowano, że aż u 31% chorych w ciągu miesiąca po przebyciu zawału serca występuje udar, natomiast w chwili wystąpienia udaru rokowanie pogarsza współistnienie choroby serca [18]. Cukrzyca, podwaja również ryzyko nawrotu udaru mózgu, a rokowanie jest znamienne gorsze, uwzględniając śmiertelność, przetrwałe ubytkowe objawy neurologiczne, czas pobytu w szpitalu i stopień niesprawności. Współwystępowanie udaru mózgu i cukrzycy ma praktyczne znaczenie kliniczne — cukrzyca zmienia przebieg udaru, jego symptomatologię i rokowanie [19]. Czas przeżycia chorych na cukrzycę po przebyłym udarze jest 3-krotnie krótszy niż u pozostałych [15].

Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego mózgu u chorych na cukrzycę pozostaje *de facto* do dzisiaj niewyjaśnione. W przeprowadzonych badaniach wykazano wprost proporcjonalną zależność, brak zależności bądź nawet odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy występowaniem cukrzycy a ryzykiem udaru krwotocznego [19]. Ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego u chorych na cukrzycę typu 1 było 3,8-krotnie wyższe niż u chorych bez cukrzycy. Z kolei u chorych na cukrzycę typu 2 nie różniło się od ryzyka u osób bez cukrzycy [20].

Cukrzyca jako choroba dużych i średnich naczyń

Zmiany w dużych naczyniach (makroangiopatia) są wyrazem toczącego się procesu miażdżycowego. Miażdżycy jest procesem ogólnoustrojowym, a jej objawy kliniczne zależą od lokalizacji. Może ona wystąpić pod postacią choroby wieńcowej (stabilna dławica piersiowa, ostre zespoły wieńcowe, tętniak aorty, nagły zgon, niewydolność serca) i choroby naczyń mózgowych (udar mózgu, przejściowy atak niedokrwienny, demencja), a także powodować objawy zwężenia tętnic zaopatrujących kończyny dolne (chromanie przestankowe, krytyczne niedokrwienie kończyn — zgorzel/amputacja) oraz tętnice trzewne i nerkowe. Określenie choroby tętnic obwodowych (PAD, *peripheral arterial disease*) obejmuje wszystkie tętnice z wyjątkiem tych zaopatrujących ośrodkowy układ nerwowy (zewnątrz-

czaszkowe tętnice szyjne) i krążenie wieńcowe [10, 21]. Zmiany te nie są, w przeciwieństwie do mikroangiopatii, schorzeniem towarzyszącym tylko cukrzycy. Mogą także występować bez związku z cukrzycą. Jednak współlistnienie cukrzycy istotnie nasila przebieg procesu aterogennego i pogarsza rokowanie. Współlistnienie powikłań mikroangiopatycznych powoduje odmienny obraz kliniczny postaci klinicznych miażdżycy w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy. Cukrzyca zwiększa ryzyko i przyspiesza przebieg kliniczny oraz zwiększa umieralność w przypadku istnienia miażdżycy [12].

Oprócz palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii, cukrzyca wydaje się najistotniejszym czynnikiem ryzyka miażdżycy; przyspiesza rozwój miażdżycy, zwiększając w ten sposób o 2,8-krotnie ryzyko udaru [1, 22]. Jako czynnik izolowany lub w połączeniu z nadciśnieniem tętniczym, jest odpowiedzialna za 37–42% wszystkich przypadków udarów niedokrwienych [4]. W badaniu *Framingham Heart Study* wykazano, że cukrzyca i zaburzenia metabolizmu glukozy zwiększają ryzyko chorób układu krążenia o etiologii miażdżycowej wśród chorych w wieku 45–74 lat [23]. U chorych na cukrzycę choroby układu krążenia są odpowiedzialne za 50–80% ogółu zgonów. Miażdżycą rozwijającą się u chorych na cukrzycę pojawia się 2–4-krotnie częściej, jest wielopoziomowa, polega na powstawaniu łatwo pękających blaszek miażdżycowych zlokalizowanych w tętnicach wieńcowych, nerkowych, wewnątrz- i zewnątrzczaszkowych oraz prawie 3-krotnie większe jest ryzyko chorób naczyń mózgowych [24, 25]. U chorych na cukrzycę, u których wykonano stomatologiczne panoramiczne badania radiologiczne, stwierdzono 5-krotnie częściej występujące zwapnienia blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej [26]. Miażdżycą u chorych na cukrzycę pojawia się wcześniej, obejmuje układ dużych i małych tętnic, a stopień ich zaawansowania jest większy i zazwyczaj odpowiada zmianom miażdżycowym u ludzi bez cukrzycy o 10 lat starszych [27]. Ryzyko zgonu z powodu chorób naczyń mózgowych u osób z cukrzycą jest wysokie, szczególnie w młodszym wieku. W grupach wiekowych poniżej 55. roku życia jest ono ponad 10-krotnie większe od populacyjnego, 2-krotnie większa liczbę kolejnych nawrotów, 3-krotnie demencji i 3–4-krotnie umieralności [4, 27].

Cukrzyca zwłaszcza typu 2, jest czynnikiem ryzyka udaru niedokrwienego mózgu, szczególnie u pacjentów po 65. roku życia. Nie pozostaje też bez wpływu na rokowanie i śmiertelność oraz na rozwój powikłań poudarowych. W przeciwieństwie do cukrzycy typu 1, gdzie charakterystycznym powikłaniem jest uszkodzenie obwodowego układu nerwowego pod postacią

neuropatii cukrzycowej występującej u młodszych chorych [20]. Rokowanie u pacjentów z udarem niedokrwienym mózgu z towarzyszącą cukrzycą jest gorsze niż u chorych bez cukrzycy, a objawy udaru bardziej nasilone. Mimo to, nie udowodniono, aby cukrzyca była powiązana z występowaniem bardziej rozległych obszarów niedokrwienych. Wyniki niektórych badań donoszą, że u pacjentów z cukrzycą wzrasta śmiertelność odległa i zwiększa się czas hospitalizacji oraz utrzymuje się utrwalony deficyt neurologiczny o większym nasileniu [11, 15]. W pierwszym roku po wystąpieniu udaru mózgu u chorych na cukrzycę śmiertelność jest 2-krotnie większa, tylko 20% tych osób przeżywa 5 lat [28].

Cukrzyca jako choroba małych naczyń

Najbardziej swoistym powikłaniem cukrzycy jest mikroangiopatia rozwijająca się w obrębie małych tętniczek, żyłek i sieci naczyń kapilarnych [10]. W patogenie wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu, oprócz wpływu cukrzycy na naczynia, należy uwzględnić współistniejące zaburzenia krzepnięcia i zaburzenia metabolizmu tkanki nerwowej [26]. W przebiegu cukrzycy główną przyczyną prowadzącą do uszkodzenia OUN, aż do udaru włącznie, są zaburzenia spowodowane zwiększoną częstością zmian patologicznych w naczyniach tętnicznych mózgu wynikające z ich miażdżycy i stwardnienia, zwane chorobą niedokrwieną mózgu. Zdaniem niektórych autorów istotnym czynnikiem jest kardiomiopatia cukrzycowa, ponieważ sprzyja ona powstawaniu zatorów tętnicznych, zwiększając tym samym ryzyko udaru [17]. 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 [8]. Uważa się, że przewlekłe następstwa wpływu cukrzycy na naczynia tętnicze potęguje ryzyko wystąpienia klinicznych objawów mikroangiopatii i w mniejszym stopniu makroangiopatii. U chorych na cukrzycę częściej rozwijają się klinicznie „nieme” ogniska lakunarne [26]. 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 [29]. Klinicznie udary mózgu u chorych na cukrzycę charakteryzują się głównie deficytem ruchowym, zwłaszcza niedowładem. Dyzartria jest zdecydowanie bardziej rozpowszechniona wśród chorych z udarem mózgu i cukrzycą, wynikająca z obustronnego uszko-

dzenia dróg korowo-jądrowych w mechanizmie częstych w cukrzycy uszkodzeń lakunarnych [15].

Przebieg udaru mózgu u chorych powyżej 65. roku życia był znacznie cięższy w porównaniu z grupą kontrolną, jednak nie stwierdzono znamienności statystycznej. Średni okres przeżycia wśród chorych na cukrzycę w wieku 55–64 lat był o osiem lat, a w wieku 65–74 lata o cztery lata krótszy [11, 26]. Wielu autorów uważa, że cukrzyca jest jednym z czynników ryzyka śmierci z powodu udaru niedokrwiennego mózgu zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, z przewagą kobiet. Natomiast udar mózgu jest drugą z kolei główną przyczyną śmierci chorych z cukrzycą typu 2, średnio 1,5–3 razy częściej niż w populacji ogólnej [30].

Znaczenie hiperglikemii w udarze niedokrwiennym mózgu

Te same zmiany metaboliczne i czynnościowe, które rozwijają się w następstwie niedokrwienia, mogą być również wywołane przez hiperglikemię. Zaburzenia metaboliczne związane z hiperglikemią prowadzą do zaburzeń naczyniowych, które predysponują do miażdżycy [21]. Hiperglikemia jest bezpośrednim czynnikiem ryzyka udaru mózgu, a ryzyko zgonu z powodu chorób naczyń mózgowych u osób z cukrzycą jest wysokie, szczególnie w młodszym wieku [11, 30].

Udar jest najpoważniejszym powikłaniem zagrażającym chorym na cukrzycę, jak również, tym, u których występuje „jedynie” hiperglikemia. Hiperglikemia, jest obecna przy przyjęciu wśród 2/3 pacjentów z cukrzycą, ale również u 40% bez cukrzycy, stanowiąc 45% całkowitej częstotliwości hiperglikemii, jeżeli jest ona zdefiniowana jako stężenie przygodnej glukozy we krwi ponad 6,9 mmol/l [31]. Hiperglikemia może być konsekwencją ciężkiego udaru, ze wzrostem stężenia glukozy we krwi będącej markerem poważnego zaburzenia krążenia naczyniowego [32]. Wśród wielu chorych, którzy przebyli udar, przygodne poziomy glikemii przekraczają 8,0 mmol/l. Jednak tylko u nielicznych pacjentów z tej grupy stwierdza się udokumentowaną cukrzycę. Wielu nie wie, że choruje na cukrzycę, mimo że stężenie HbA_{1c} jest u nich podwyższone, co świadczy o utrzymywaniu się wysokiej glikemii przez dłuższy czas, jeszcze zanim wystąpił udar [12]. Wyniki badań potwierdzają istotne znaczenie zaburzeń metabolizmu glukozy i samej cukrzycy jako czynników wpływających na rozwój i zaawansowanie choroby wieńcowej. Za przyspieszenie rozwoju miażdżycy mogą odpowiadać zaawansowane produkty glikacji (AGEs, *advanced glycation end products*). Mniej wiadomo o zależności po-

między metabolizmem glukozy a miażdżycą u osób niespełniających kryteriów nietolerancji glukozy lub cukrzycy (NGT, *normal glucose tolerance*) [33]. W niektórych badaniach epidemiologicznych podkreśla się związek hiperglikemii poposiłkowej ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Ryzyko to wzrosło wraz ze zwiększonymi wartościami glikemii po 2 godzinach w doustnym teście tolerancji glukozy. Krótkotrwałe wzrosty glikemii po posiłku mogą szczególnie nasilać niekorzystne reakcje ze strony układu krzepnięcia i fibrynolizy oraz potęgować stres oksydacyjny i glikację. Procesy te mogą jednak pozostawać nawet bez wpływu na stężenie hemoglobiny glikowanej [12, 33].

W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study 33* (UKPDS 33) i UKPDS 38 zaobserwowano, że wyrównanie cukrzycy znamienne zmniejsza ryzyko wystąpienia mikroangiopatii, nie jest jednak wystarczające do zmniejszenia ryzyka w odniesieniu do zawału serca i udaru mózgu [34, 35]. Natomiast wyniki badania UKPDS 29 wykazały, że zarówno leczenie nadciśnienia tętniczego, jak i rutynowe leczenie przeciwzakrzepowe w migotaniu przedsionków mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia udaru u pacjentów w wieku poniżej 65. roku życia ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 [36].

Ryzyko udaru mózgu u chorych na cukrzycę wzrasta od 15 do 40%. Udar mózgu jest najpoważniejszym powikłaniem zagrażającym pacjentom chorym na cukrzycę, wymagającym niezwłocznej hospitalizacji i intensywnej terapii. Najlepszy efekt leczenia można osiągnąć jedynie w pierwszych godzinach od wystąpienia jego objawów. U ponad 1/3 chorych z udarem mózgu rozpoznaje się cukrzycę, a u około 2/3 w początkowej fazie stwierdza się hiperglikemię [15, 22].

Zwiększone stężenie glukozy w surowicy w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu występuje nie tylko u osób z cukrzycą, lecz również u osób bez wcześniejszego stwierdzonego schorzenia [7]. Pacjenci bez cukrzycy z hiperglikemią przy przyjęciu niosą szczególnie ciężar większego ryzyka inwalidztwa i kosztów społecznych ze względny ryzykiem 1,41 [37]. Hiperglikemia w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym zarówno u pacjentów z rozpoznaną wcześniej cukrzycą, jak i bez tego schorzenia, co potwierdzają wyniki licznych badań klinicznych [3]. Duże stężenie glukozy u chorych z udarem mózgu jest uważane za szkodliwe. Dotyczy to nie tylko chorych na cukrzycę, u których zaburzenia metaboliczne mogą się gwałtownie nasilić w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu, prowadząc do całkowitego rozregulowania cukrzycy, nawet, jeśli wcześniej była ona w pełni kontrolowana, ale również u osób bez stwierdzonej cukrzycy [12, 20]. Weir i wsp.

wykazali, że u pacjentów z ciężkimi deficytami neurologicznymi, stężenie glukozy w ciągu pierwszych 12 godzin jest wyższe niż u pacjentów z udarem o łagodnym przebiegu [12].

Hiperglikemia w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu niekorzystnie wpływa na neurony w strefie półcienia (penumbra) ogniska udarowego [1, 11]. Jest to tkanka nerwowa otaczająca ognisko zawałowe (a zatem to miejsce, w którym doszło już do nieodwracalnych zmian w neuronach i astrocytach), która jest funkcjonalnie niema, ale zmiany, które zaszły w komórkach są jeszcze ciągle odwracalne. Zatem jest to część tkanki, o którą toczy się walka na oddziałach udarowych w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu [2]. Możliwość powrotu neuronów ze strefy półcienia przy współistniejącej hiperglikemii jest ograniczona, a martwica rozwija się szybciej [11, 15].

Istnieją dowody, że pacjenci z cukrzycą lub hiperglikemią mają profil ryzyka, który jest równoważny z dodaniem 20 lat do ich wieku w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy [37]. Dlatego też należy zadać pytanie o sposób postępowania wobec takich pacjentów. Jest to kontrowersyjne zagadnienie, czy postępować zgodnie z wytycznymi amerykańskimi czy europejskimi. Amerykańskie wytyczne sugerują, że stężenie glukozy we krwi powinno zostać utrzymane w granicach normy. Zlecają podawanie insuliny przy stężeniu glukozy we krwi co najmniej 10 mmol/l [38]. Wytyczne Europejskiej Inicjatywy Udarowej (EUSI, *European Stroke Initiative*) podkreślają występowanie podwyższonego stężenia glukozy we krwi u pacjentów bez rozpoznanej cukrzycy w ostrym okresie udaru. Stężenie glukozy we krwi w ostrej fazie udaru mózgu wynoszące 8,3 mmol/l (150 mg%) stanowi wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia insulinoterapii [7].

Dobra kontrola glikemii poprawia rokowanie w różnych chorobach. Wyniki badań *Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction* (DIGAMI) sugerują, aby podobnie jak u chorych z zawałem serca leczenie hipoglikemizujące udaru rozpocząć od 24-godzinnego wlewu insuliny, a następnie kontynuować insulinoterapię w modelu wielokrotnych wstrzyknięć [38]. Mesotten i Van den Bergh stwierdzili, że dostosowanie dożylnego wlewu insuliny w sposób umożliwiający utrzymanie glikemii w granicach 80–110 mg% (6,1–10,0 mmol/l) w grupie osób znajdujących się w ciężkim stanie klinicznym, wymagających sztucznej wentylacji pozwoliło zmniejszyć ryzyko zgonu o 32%. Natomiast w grupie osób, u których wcześniej nie rozpoznano cukrzycy, leczenie takie poprawiło rokowanie aż o 51% [39].

Należy pamiętać, że interwencja lecznicza może prowadzić do hipoglikemii, która niekorzystnie wpływa na centralny układ nerwowy. Długotrwała hipoglikemia może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia mózgu. Czasami objawy hipoglikemii mogą przypominać świeży udar niedokrwienny mózgu, wówczas podanie glukozy weryfikuje rozpoznanie [12].

Choremu z udarem mózgu także nie należy rutynowo podawać płynów zawierających glukozę. Wahania stężenia glukozy we krwi w ostrej fazie udaru mózgu są trudne do opanowania, a hiperglikemia pogarsza metabolizm komórek nerwowych i rokowanie oraz zwiększa obszar zawału [23]. Wraz ze wzrostem glikemii ryzyko powikłań mikronaczyniowych zwiększa się szybciej niż ryzyko powikłań makronaczyniowych. Wyniki badań przeprowadzonych wśród pacjentów z chorobą wieńcową wskazują na postęp zmian w dużych naczyniach, który przebiega równoległe do stężenia glukozy. Im wyższe stężenie glukozy, tym postęp zmian szybszy i bardziej nasilony. Sugeruje to, że w każdej sytuacji powinniśmy dążyć do obniżenia stężenia glukozy [7].

Obserwowano natomiast większy zakres ognisk niedokrwiennych u osób bez cukrzycy, ale ze zwiększonym stężeniem glikemii w pierwszych dobach udaru mózgu [40]. W metaanalizie Stettler i wsp. wykazali, że intensywna kontrola stężenia glukozy w surowicy w porównaniu z chorymi leczonymi standardowo prowadziła do zmniejszenia powikłań makroangiopatycznych o 62%, a u chorych na cukrzycę typu 2 o 19% [41]. Z ostatnich doniesień wynika, że im niższa jest glikemia w dniu rozpoznania udaru oraz im lepiej są kontrolowane zaburzenia gospodarki węglowodanowej, tym korzystne staje się bliskie i odległe rokowanie [12]. Wyniki badań wykazują, że ściśle skontrolowane stężenie glukozy we krwi wiązało się ze znaczącą redukcją śmiertelności. Wśród nieprawidłowo leczonych pacjentów, śmiertelność wynosiła 8%, podczas gdy stężenie glukozy we krwi ściśle utrzymywane na poziomie 6,7 mmol/l było związane ze śmiertelnością 4,6% w intensywnie leczonej grupie. Na wzrost śmiertelności i gorsze rokowanie u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu i towarzyszącą cukrzycą, mogą mieć także wpływ niekorzystne zmiany reologiczne krwi (wzrost lepkości krwi, zmniejszona podatność erytrocytów na odkształcanie, tendencja krwinek czerwonych do tworzenia mikroagregatów) wynikające z hiperglikemii, prowadzące do spadku perfuzji w obszarze niedokrwiennym oraz zaburzenia układu krzepnięcia i fibrynolizy [23, 42]. Analiza danych pochodzących z badań z randomizacją sugeruje redukcję incydentów naczyniowych w przypadku dobrej kontroli stężenia glukozy w ostrym okresie udaru, do wartości prawidłowych [16].

Działania profilaktyczne u chorych na cukrzycę po przebytych udarach mózgu

Wytyczne opracowane przez grupę ekspertów–neurologów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego POLKARD na podstawie rekomendacji publikowanych przez inne organizacje zalecają, aby chorzy po przebytych udarach mózgu lub TIA mieli ściśle kontrolowaną cukrzycę. Zalecana wartość dla hemoglobiny powinna wynosić HbA_{1c} poniżej 7 [3]. W badaniu *Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE)* wykazano, że intensywna terapia hipotensyjna i hipoglikemizująca spowodowała redukcję ciśnienia skurczowego i rozkurczowego o 7,1 mm Hg/2,9 mm Hg oraz HbA_{1c} o 0,6%. Wyniki skojarzenia form terapii wykazały synergistyczny wpływ, co ma istotne znaczenie w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych. Skojarzona terapia redukowała częstość powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii liczonych łącznie o 15%, powikłań o charakterze mikroangiopatii o 19%, makroangiopatii o 8%. Śmiertelność całkowita uległa zmniejszeniu o 18%, a śmiertelność sercowo-naczyniowa o 24%. Wyniki te wskazują na korzyści z kojarzenia terapii hipoglikemizującej i hipotensyjnej w cukrzycy typu 2 [6]. Wykazano, że obniżenie stężenia HbA_{1c} o 1% zmniejsza ryzyko zgonu w cukrzycy o 21%, a obniżenie ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg zmniejsza ryzyko o 17% [41, 43]. Dołączenie do wyrównania cukrzycy lepszej kontroli ciśnienia tętniczego wpłynęło na obniżanie ryzyka powikłań typu makroangiopatii w cukrzycy typu 2. W badaniu *Steno-2* stwierdzono, że wieloczynnikowe postępowanie w postaci wyrównania glikemii, zmniejszenie stężenia lipidów, normalizacji ciśnienia tętniczego krwi oraz re-

dukcji masy ciała może w cukrzycy typu 2 spowolnić rozwój neuropatii, retinopatii, nefropatii i w mniejszym stopniu powikłań związanych z makroangiopatią [25].

Jak zmniejszyć ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u pacjenta z cukrzycą?

Z przedstawionego przeglądu piśmiennictwa wynika, że u chorych na cukrzycę można zmniejszyć ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu poprzez:

- profilaktykę pierwotną udaru niedokrwiennego mózgu [3];
- ścisłą kontrolę glikemii ($HbA_{1c} < 6,5\%$) i właściwe leczenie zaburzeń metabolizmu glukozy w ostrym okresie udaru [7]; szczególną staranną kontrolę ciśnienia tętniczego ($< 130/80$ mm Hg) [7];
- prewencję wtórną udaru niedokrwiennego mózgu [3].

Podsumowanie

Cukrzyca jest czynnikiem ryzyka udaru mózgu, wpływa na przebieg ostrej fazy udaru mózgu, powikłania, rokowanie i odległe następstwa u chorych na cukrzycę i z udarem mózgu. Optymalna kontrola glikemii zmniejsza ryzyko inwalidztwa i śmiertelności w przebiegu udaru również występowanie najczęstszych powikłań cukrzycy: nefropatii, retinopatii, neuropatii. Jednak jedynie wieloczynnikowe leczenie u chorych z cukrzycą, a w szczególności skierowane na inne współistniejące modyfikowalne czynniki ryzyka udaru mózgu, zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań typu makroangiopatii, w tym udaru mózgu.

Piśmiennictwo

1. Prusiński A.: Wprowadzenie: udar mózgu — jeden z czołowych problemów współczesnej medycyny. W: Prusiński A., Domżał T., Kozubski W., Szcudlik A. (red.): *Niedokrwiennie udary mózgu*. α Medica Press, Bielsko-Biała 1999: 9–24.
2. Sienkiewicz-Jarosz H., Głuszkiewicz M., Pniewski J. i wsp.: Decline of 30 day case fatality for stroke between 1991/1992 and 2005, comparison of data from population based studies. *J. Neurol.* 2006; 253 (supl. 2): 16–17.
3. Postępowanie w udarze mózgu: Wytyczne Grupy ekspertów narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego POLKARD. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2008; 42 (supl. 3): 247–260.
4. Kissela B.M., Khoury J., Kleindorfer D. i wsp.: Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes. *Diab. Care* 2005; 28: 355.
5. Ko S.H., Song K.H., Kim S.R., Lee J.M. i wsp.: Long-term effects of a structured intensive diabetes education programme (SIDEPE) in patients with type 2 diabetes mellitus — a 4-year follow-up study. *Diabet. Med.* 2007; 24: 55.
6. Klupa T.: Badanie ADVANCE — jak optymalnie zapobiegać przewlekłym powikłaniom cukrzycy. Wyniki łącznej analizy ramion hipotensyjnego i hipoglikemizującego badania ADVANCE. *Diabetol. Prakt.* 2009; 4: 21–28.
7. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Diabetol. Prakt.* 2008; 9 (supl. A): 6, 16–17.
8. Gnani R., Picariello R., la Karaghiosoff L., Costa G., Giorda C.: Determinants of quality in diabetes care process: The population based Torino Study. *Diabet. Care* 2009; 32: 1986–1992.
9. Franco O.H.: Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1145.
10. Booth G.L., Hunt D., Malberg K.: Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368: 29–35.
11. Desperat M.: Wpływ cukrzycy na przebieg kliniczny w niedokrwiennym udarze mózgu. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1998; 32: 813–820.
12. Weir C., Dyker A.G., Lees K.R.: Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after stroke? Re-

- sults of a long-term follow up study. *BMJ* 1997; 314: 1303–1306.
13. Lindsberg P.J., Roine R.O.: Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke* 2004; 35: 363–364.
 14. Czech A., Tatoń J., Bernas M.: Ocena wyników leczenia. W: Czech A., Tatoń J., Bernas M. (red.): *Kompendium diabetologii*. Via Medica, Gdańsk 2000: 193–194.
 15. Stelmasiak Z.: Czy cukrzyca zmienia przebieg kliniczny i rokowanie w udarach niedokrwiennych mózgu? *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003; 32: 327–337.
 16. Kausik K.R.: Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765
 17. Davis T.M., Mills H., Stratton I.M. i wsp.: Risk factor for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Study (UKPDS). *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 1097–1103.
 18. 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.
 19. Janghorbani M., Hu F.B., Wiolett W.C., Li T.Y., Manson J.E., Logroscino G., Rexrode K.M.: Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes. *Diab. Care* 2007; 30, 7: 1730–1735.
 20. Zalisz M.: Wpływ zaburzeń gospodarki węglowodanowej na udar mózgu — czy efekt addytywny? *Udar mózgu* 2006; 8: 33–41.
 21. Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K. i wsp. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (supl. 2): 14–21.
 22. Kropiwnicka A., Drzewoski J.: Udary mózgu u chorych na cukrzycę. *Diabetol. Prakt.* 2001; 2: 183–189.
 23. 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.
 24. Boyle J.P., Honeycutt A.A., Narayan K.M. i wsp.: Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care* 2001; 24: 1936–1940.
 25. Jude E.B., Oyibo S.O., Chalmers N. i wsp.: Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 1433–1437.
 26. Bonek R.: Cukrzyca jako czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. *Postęp. Med. Klin. i Wojsk.* 2001; 6: 29–33.
 27. Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y. i wsp.: Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in multiethnic cohort. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 154: 635–641.
 28. Skyler J.S.: Wpływ kontroli glikemii na powikłania i zapobieganie cukrzycy. *Diabetologia po Dyplomie* 2005; 3: 47–52.
 29. Misra A.: Prevention of type 2 diabetes: the long and winding road. *The Lancet* 2009; 374: 1655–1657.
 30. Tuomilehto J., Rastenyte D., Jousilahti P. i wsp.: Diabetes as a risk factor for death from stroke. *Stroke* 1996; 27: 210–215.
 31. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K., Pathak P., Gerstein H.C.: Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: A systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426–2432.
 32. Adams H.P. Jr., Adams R.J., Brott T. i wsp.: Guidelines for the early management of patients with stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056–1083.
 33. Sasso F.C., Carbonara O., Nasti R. i wsp.: Glucose metabolism and coronary heart disease in patients with normal glucose tolerance. *JAMA* 2004; 291: 1857–1863.
 34. 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.
 35. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 3: 703–713.
 36. Davis T.M.E., Mills H., Stratton I.M., Holman R.R., Turner R.C.: UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 1097–1103.
 37. Royal College of Physicians: National Clinical Guidelines for Stroke, wyd. 2. Prepared by the Intercollegiate Stroke Working Party. London, Royal College of Physicians of London, 2004.
 38. Malmberg K., Norhammar A., Wedel H., Ryden L.: Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventional treated patients with diabetes mellitus and myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99: 2626–2632.
 39. Mesotten D., Van Den Berghe G. Clinical potential of insulin therapy in critically ill patients. *Drugs* 2003; 34: 2215–2220.
 40. Gluszek J., Kosicka T.: Nadciśnienie tętnicze — istotny problem chorych z cukrzycą. *Przewodnik Lekarza* 2006; 1: 16–25.
 41. Stettler C., Allemann S., Juni P. i wsp.: Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trial. *Am. Heart J.* 2006; 152: 27–38.
 42. Mazaghi M., Amarencu P.: Hyperglycemia: a predictor of poor prognosis in acute stroke. *Diabetes Matab.* 2002; 27: 718–720.
 43. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet* 2009; 374: 1677.