

Wpływ zaburzeń gospodarki węglowodanowej na udar mózgu — czy efekt addycyjny?

The impact of disturbance of carbohydrate metabolism on stroke. Addition effect?

Marek Zalisz

Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym SPZOZ w Działdowie

Streszczenie

Cukrzyca i udar mózgu to schorzenia o znacznym stopniu rozpowszechnienia i wysokich wskaźnikach umieralności i śmiertelności. Koincydencja obu tych chorób pogarsza rokowanie. Cukrzyca podnosi ryzyko wystąpienia udaru mózgu, zmienia jego obraz kliniczny i wpływa na następstwa. Oddziaływanie cukrzycy na udar mózgu wiąże się z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy — makroangiopatią i w mniejszym stopniu mikroangiopatią, powstającymi poprzez toksyczne działanie hiperglikemii, glikację, stres oksydacyjny, dyslipidemię, czynniki hemodynamiczne i hemostatyczne. Bardziej optymalna kontrola cukrzycy określana na podstawie stężenia hemoglobiny glikowanej zmniejsza występowanie mikroangiopatii. Ograniczenie powikłań typu makroangiopatii jest mniej pewne. Jedynie wielokierunkowe leczenie cukrzycy znacząco redukuje liczbę incydentów mózgowych.

Słowa kluczowe: cukrzyca, udar mózgu, makroangiopatia, hemoglobina glikowana

Abstract

The diabetes and the stroke are becoming illnesses of the considerable degree of spreading and high death-rate and mortalities. Coincidence of both these illnesses worsens the prognosis. The diabetes increases the risk of stroke, changes it's clinical presentation and has an impact on it's outcomes. The influence of the diabetes on the stroke has a relationship with chronic complications of the diabetes — macroangiopathy and less microangiopathy, resulting from the toxic effect of hyperglycemia, glycation, oxidative stress, dyslipidemia, hemodynamic and haemostatic factors. More optimal glycemia control, measured with the level of the glycosylated hemoglobin, brings the reduction of complications of the microangiopathy type, while the reduction of complications of the macroangiopathy type is less certain. Only the multidirectional treatment of the diabetes gives the significant reduction of the cerebral events.

Key words: diabetes mellitus, stroke, macroangiopathy, glycosylated hemoglobin

Wstęp

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej obejmują stany kliniczne uwarunkowane nieprawidłowym metabolizmem glukozy — cukrzycę typu 1 i 2, oraz upośledzoną tolerancję glukozy i nieprawidłową glikemii na czczo. Spośród nich najistotniejsze znaczenie ze względu na swe rozpowszechnienie i wywoływany stopień dysfunkcji ma cukrzyca typu 2. Częstość jej występowania ocenia się na 5–10% populacji [1]. W Polsce na podstawie badań przeprowadzonych w latach 1995–1997 oszacowano częstość występowania cukrzycy na 13,9% populacji, uwzględniając przypadki nieprawidłowej glikemii na

czczo i nieprawidłowej tolerancji glukozy [2]. Badania NATPOL PLUS ujawniły, że cukrzyca typu 2 dotyczy około 5,6% ludności [3]. Obecnie populację chorych na cukrzycę w Polsce ocenia się na około 1,6–2 mln osób i liczba ta stale wzrasta, co wpisuje się w ogólnoswiatowy trend wzrostowy notowany szczególnie w krajach rozwiniętych. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) na świecie w 2010 roku przewiduje się 220 mln, a w 2020 roku — około 250 mln chorych [1, 4]. Blisko połowa pacjentów z cukrzycą umiera przedwcześnie z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Roczna liczbę zgonów, którą można przypisać cukrzycy oceniono na 2,9 mln [5, 6].

Rozpowszechnienie rozpoznanej cukrzycy u pacjentów z udarem mózgu waha się w przedziale 8–20%, a nierozpoznanej wcześniej — 6–42% [5]. Wzajemne niekorzystne relacje między udarem mózgu a cukrzycą można zobrazować modelem synergizmu addycyjnego, to znaczy u chorych na cukrzycę do udaru dochodzi częściej, a rokowanie,

Adres do korespondencji:

Lek. med. Marek Zalisz
Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym SPZOZ
ul. Leśna 1, 13–200 Działdowo
tel.: 0 23 697 22 11, wew. 176, faks: 0 23 697 26 65
e-mail: mjkal@wp.pl
Praca wpłynęła do Redakcji: 24 kwietnia 2006 r.
Zaakceptowano do druku: 26 maja 2006 r.

uwzględniony stopień niesprawności i przeżywalności, jest mniej pomyślne. Udar mózgu jest odpowiedzialny za 15% zgonów chorych na cukrzycę, którą uznano za niezależny czynnik ryzyka udaru mózgu, zwiększając je 2–4-krotnie [5].

Relacje cukrzyca–udar można analizować dwukierunkowo: jak cukrzyca wpływa na udar mózgu oraz odwrotnie — wpływ udaru mózgu na przebieg cukrzycy. Pierwszy kierunek wydaje się znacznie bardziej interesujący, wielopłaszczyznowy, pozostaje przedmiotem wielu prowadzonych badań, natomiast drugi jest rzadziej reprezentowany w piśmiennictwie.

Analizując korelacje cukrzycy i udaru mózgu, należy wyodrębnić najistotniejsze składowe:

- wpływ cukrzycy na ryzyko wystąpienia udaru mózgu;
- wpływ cukrzycy na semiologię i przebieg udaru mózgu;
- wpływ cukrzycy na następstwa udaru mózgu.

Wpływ cukrzycy na ryzyko wystąpienia udaru mózgu

Zagadnienie dodatniej korelacji między cukrzycą a zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia udaru mózgu ma ustaloną pozycję w piśmiennictwie. U chorych na cukrzycę 2–4-krotnie częściej występuje udar mózgu, a przy współistnieniu nadciśnienia tętniczego ryzyko to wzrasta 12-krotnie [7]. Cukrzyca 2-krotnie zwiększa ryzyko nawrotu udaru mózgu [8]. Mechanizmy patogenetyczne obejmują oddziaływanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej na naczynia tętnicze o różnych średnicach. Udar mózgu jest najczęściej spowodowany zmianami w średniej i większej wielkości naczyniach, rzadziej procesami degeneracyjnymi toczącymi się przewlekłe i prowadzącymi do powstania mikroangiopatii. Udar mózgu u chorego na cukrzycę jest następstwem przyspieszonego rozwoju miażdżycy o uogólnionej lokalizacji z predylekcją do tętnic wewnątrzczaszkowych. Zatem patogenetycznie wiąże się z rozwijającą się makroangiopatią; jednak występowanie mikroangiopatii cukrzycowej, choć o mniejszym znaczeniu, także uznaje się za czynnik zwiększający ryzyko jego wystąpienia. Oprócz wpływu na naczynia, w patogenезie należy uwzględnić współistniejące zaburzenia krzepnięcia i zaburzenia metabolizmu tkanki mózgowej [2].

Patogeneza angiopatii cukrzycowej jest wieloczynnikowa. Implikuje ona zjawiska patomorfologiczne i kliniczne, będące wyrazem przewlekłych powikłań procesu zwyrodnieniowego. Zmiany w naczyniach włosowatych oraz drobnych tętnicz-

kach i żyłach o średnicy poniżej 100 nm, co jest szczególnie dobrze widoczne w naczyniach siatkówki i nerka, określa się mianem mikroangiopatii. Morfologicznie stwierdza się zwyrodnienie błony podstawnej prowadzące do jej zgrubienia w wyniku procesu gromadzenia się substancji PAS-dodatnich (*periodic acid-Schiff*), zaliczanych do mukopolisacharydów z domieszką elementów morfotycznych krwi. Zwyrodnienie błony podstawnej powstaje na skutek zaburzeń biosyntezy i degradacji jej składników, patologii w układzie glikoprotein tworzących molekularny mikrofiltr w ścianie naczynia włosowatego. Zmiany funkcjonalne włośniczek polegają na wroście przepuszczalności ich ściany, zaburzeń czynności komórek śródbłonna i oddziaływaniu ściany naczyniowej ze składnikami morfotycznymi krwi oraz chemicznymi (glukoza, lipidy, wolne rodniki). Wtórnie dochodzi do wzrostu perfuzji w łożu mikrokrążenia i powstania nadciśnienia tętniczego. Powyższe nieprawidłowości dotyczą włośniczek o rozsianej lokalizacji — początkowo obejmują siatkówkę, następnie nerki, a wreszcie — inne narządy, także mózg. Perfuzja mózgu odpowiada za prawidłowy metabolizm tkanki, gdyż połowa objętości krwi w warunkach fizjologicznych znajduje się w sieci mikrokrążenia [9]. Nasilenie procesów niedokrwienych zależy od wydolności krążenia obocznego oraz sprawności mechanizmów autoregulacji [9].

W cukrzycy patologię naczyń o średniej i większej średnicy związaną z przyspieszonym rozwojem miażdżycy określa się mianem makroangiopatii. Proces miażdżycowy w cukrzycy kształtują w znacznym stopniu czynniki etiologiczne i patogenetyczne wynikające z samej cukrzycy i z nią współistniejące. Wywołują go czynniki biochemiczne oddziałujące na macierz międzykomórkową ściany i komórki tętnic przez zjawiska toksycznego działania hiperglikemii, glikacji, stresu oksydacyjnego, dyslipidemii oraz czynniki hemodynamiczne i hemostatyczne [10]. Reakcja ściany na powyższe czynniki jest uwarunkowana genetycznie [9]. Miażdżycy rozwijająca się u chorych na cukrzycę pojawia się 2–4-krotnie częściej, jest bardziej nasiloną, wieloogniskową, polega na powstawaniu łatwo pękających, bogatych w lipidy, miękkich blaszek miażdżycowych ze współistnieniem zakrzepów; lokalizuje się częściej w małych i średnich tętnicach (wieńcowych, stopy, nerkowych oraz wewnątrz- i zewnątrzczaszkowych). Może obejmować naczynia odżywcze tętnic — *vasa vasorum*, gdzie w warunkach hiperglikemii dochodzi do angiogenezy mało wartościowych naczyń, które wnikając do blaszki miażdżycowej, łatwo pękają. Powstające krwotoki obniżają stabilność blaszki miażdżycowej i mogą prowadzić do obja-

wów przemijających napadów niedokrwienych mózgu lub serca [9, 10].

Etiologia i patogeneza angiopatii

Etiologia i patogeneza angiopatii w przebiegu cukrzycy jest wieloczynnikowa, opiera się na wzajemnych powiązanych i uzupełniających się mechanizmach o różnym poziomie istotności w poszczególnych jej postaciach [11]. Obejmuje ona zaburzenia:

- metaboliczne;
- hemodynamiczne;
- śródbłonkowo-hemostaticzne;
- genetyczne.

Hiperglikemia i jej następstwa odgrywają kluczową rolę w rozwoju angiopatii, a szczególnie mikroangiopatii. Jest ona również znacząca przy progresji procesów miażdżycowych. Podwyższone stężenie glukozy indukuje następujące niekorzystne zjawiska (ryc. 1):

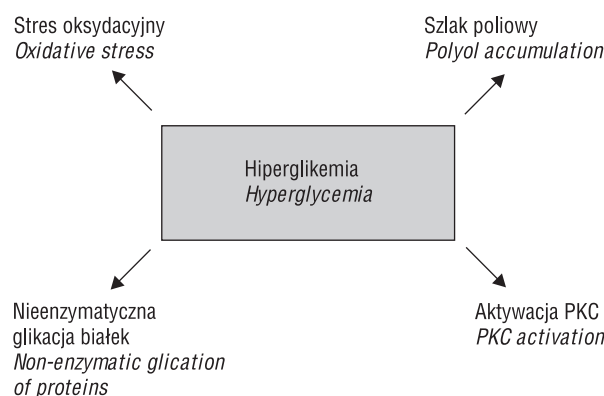
- **aktywację szlaku poliowego;**
- **nieenzymatyczną glikację białek;**
- **stres oksydacyjny;**
- **aktywację kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C*).**

Glukoza ulega fosforyzacji do glukozy-6-fosforanu. Przy podwyższonym stężeniu glukozy w komórkach, zwłaszcza gdzie wychwyt glukozy nie zależy od insuliny (np. śródbłonek naczyń krwionośnych, soczewka, nerwy) dochodzi do aktywacji pobocznego szlaku przemian glukozy — po aktywacji reduktazy aldozowej następuje przemiana glukozy w sorbitol [12]. Powyższy proces zachodzi w kłębuszkach nerkowych, włóknach nerwowych, soczewce, siatkówce.

Glikacja białek ma największy wpływ na rozwój powikłań cukrzycy, jest procesem nieenzymatycznym prowadzącym do ich zmian struktural-

nych i funkcjonalnych. Szczególne znaczenie ma ona w ścianie naczyniowej. Przebieg reakcji glikacji jest kilkustopniowy — na I etapie powstaje mało stabilna zasada Shiffa, która po reakcji Amadoriego przechodzi w produkt bardziej stabilny, a następnie wczesne produkty glikacji o długim okresie półtrwania (np. glikogen, krystalina) łączą się wiązaniami krzyżowymi, tworząc stabilne zaawansowane produkty glikacji białek (AGE, *advanced glycation end-products*) [13]. Nie ulegają one dysocjacji i gromadzą się w naczyniach krwionośnych oraz tkankach w sposób nieodwracalny mimo korekty hiperglikemii [2]. Glikacja kolagenu błony podstawnej włóscinek i naczyń krwionośnych zmienia jego właściwości — glikowany kolagen wykazuje zmniejszenie podatności na trawienie pepsyną i kolagenozą. Zwiększona liczba wiązań krzyżowych jest najprawdopodobniej efektem wiązania takich krążących białek, jak albuminy, IgG przez grupy karbonylowe glukozy dołączonych do składowych błony podstawnej włóscinek. Oba procesy powodują narastające pogrubienie błony podstawnej i ściany naczyń, zwężenie ich światła oraz utratę elastyczności. Nieenzymatyczna glikacja obejmuje białka błony podstawnej włóscinek, a także białka dużych naczyń wewnętrznych i zewnątrzczaszkowych [13]. Końcowe produkty nasilonej glikacji AGE mogą także przyczyniać się do rozwoju makroangiopatii — gromadzenie się karbonylowych prekursorów AGE powstających na każdym etapie glikacji w wyniku beztlenowej, a zwłaszcza tlenowej modyfikacji cząsteczek białek, węglowodanów, lipidów następuje poprzez wiązanie się z białkami błony podstawnej. Wywołują pogrubienie i stwardnienie ścian naczyniowych, a także przyczyniają się do rozwoju zmian miażdżycowych. Zaawansowane produkty glikacji związane z białkami macierzy komórkowej mają ponadto zdolność wychwytywania lipoprotein ze światła naczyń przy uszkodzonym endotelium (stres karbonylowy) [14].

Hiperglikemia nasila metabolizm glukozy w komórkach śródbłonna, granulocytach, monocytach, płytkach krwi z towarzyszącą zwiększoną produkcją wolnych rodników tlenowych. Fizjologicznym miejscem powstawania niewielkich ilości wolnych rodników tlenowych są mitochondria — dzięki wydolnym mechanizmom przeciwutleniającym nie ujawniają swego działania w warunkach fizjologicznych. Wzrost wielotorowego procesu zużycia glukozy w warunkach hiperglikemii zwiększa syntezę pirogronianów przechodzących do mitochondriów i ulegających przemianie w cyklu Krebsa. W efekcie zachodzi nasilone zjawisko powstawania dinukleotydu nikotynoamido-



Rycina 1. Mechanizmy toksycznego działania glukozy

Figure 1. Toxic effect of glucose

wego (NADH, *nicotinamide adenine dinucleotide*) i dinukleotydu flawinoadeninowego (FADH₂, *flavin adenine dinucleotide*), głównych nośników energii do syntezy adenosynotrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*). Podczas transportu elektronów, część „wymyka się” poza zasadniczy tor reakcji, zapoczątkowując tworzenie anionów ponadtlenkowych, związku o charakterze wolnego rodnika [15].

Rodniki wywołują peroksydację tłuszczów zawartych w błonach komórkowych, pobudzają utlenione cząsteczki LDL, które stają się toksyczne dla śródbłonna [15]. Wolne rodniki wpływają na wzrost przepuszczalności śródbłonna, nasilają tworzenie wtórnych, końcowych produktów glikacji białek błonowych, toksycznych dla śródbłonna, mogą indukować czynniki wzrostowe, uwalniać cząsteczki biorące udział w adhezji płytek i monocytów do śródbłonna. Przyczyniają się do wazokonstrykcji naczyń poprzez aktywowanie płytek z uwolnieniem płytkopochodnego czynnika wzrostowego, tromboksanu A₂ i hydroksytryptofanu [15]. Nasilenie metabolizmu glukozy szlakiem poliowym prowadzi także do zwiększonej syntezy dwuacyloglicerolu (DAG, *diacylglycerol*), silnie aktywującego kinazę białka C, który odgrywa kluczową rolę w przekazywaniu sygnałów i odpowiada za pojawienie się na powierzchni komórek receptorów, enzymów, białek kurczliwych, czynników transkrypcyjnych oraz innych kinaz [15]. Powyższe zjawisko przyczynia się do nasilania się dysfunkcji komórek śródbłonna, miocytów, mezangium, zwiększa się przepuszczalność naczyń.

W teorii metabolicznej angiopatii uwzględnia się rolę **zaburzeń metabolizmu proteoglikanów** — zbudowanych z białka związanego łańcuchami węglowodanowymi nazywanego glikozaminoglikanami (GAG, *glycosaminoglycan*). Do GAG należy siarczan heparanu będący również składnikiem perlekanu, głównego proteoglikanu błony podstawnej naczyń. W cukrzycy biosynteza siarczanu heparanu jest obniżona, co może prowadzić do szybko postępującej formy angiopatii. Prawdopodobnie jest ona uwarunkowana genetycznie [13].

Stres lipemiczny w angiopatii — hiperglikemia w cukrzycy z towarzyszącą zwiększoną przepuszczalnością śródbłonna umożliwia migrację lipidów (często ulegających peroksydacji) poza łożysko naczyniowe. Zmodyfikowane cząsteczki LDL działając chemotaktycznie na makrofagi, mobilizują je do przechodzenia do ściany naczyniowej. Makrofagi zaś pochłaniając zmienione przez wolne rodniki lub nieenzymatyczną glikację cząsteczki LDL, przekształcają się w komórki piankowe, inicjując powstanie blaszki miażdżycowej [16].

Poza hiperglikemią w cukrzycy stwierdza się tak zwaną dyslipidemię cukrzycową, w skład której wchodzi:

- wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL, obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL;
- wzrost stężenia triglicerydów, wzrost stężenia małych cząstek LDL o dużej zawartości lipidów i o niskiej liczbie apolipoprotein.

Hiperinsulinemia wywołuje w naczyniach zwiększone gromadzenie lipidów w makrofagach, uwalnianie endoteliny, wzrost aktywności lipazy lipoproteinowej oraz wzrost napływu jonów wapnia do cytozolu. Insulina w warunkach fizjologicznych powoduje zależne od tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) rozszerzenie naczyń, a u chorych na cukrzycę działanie to jest zahamowane, co może być spowodowane upośledzeniem biosyntezy śródbłonkowego NO [17]. Jednak rola hiperinsulinizmu w patogenezie powstawania makroangiopatii jest niejasna (UKPDS 48, *United Kingdom Prospective Diabetes Study*). Przypuszcza się, że hiperinsulinizm może przyspieszać postęp miażdżycy, jednak nie zostało to potwierdzone [18].

Do angiopatii w cukrzycy przyczyniają się procesy będące następstwem hiperglikemii — zwiększenia przepływu krwi przez mikrokrążenie, następnie wzrost przepuszczalności mikronaczyń dla albumin i innych substancji wielkocząsteczkowych krwi, co wywołuje pogrubienie błony podstawnej włósniczek łączące się ze zwyrodnieniem i martwicą komórek ich śródbłonna. Zwiększenie przepływu krwi przez mikrokrążenie jest możliwe dzięki rozkurczowi tętniczek oporowych; w wyniku tego przenosi się ciśnienie systemowe i powstaje nadciśnienie tętnicze [18].

Wzrost przepuszczalności naczyń jest procesem zachodzącym w późniejszym okresie występowania nadciśnienia tętniczego w mikrokrążeniu przy współistnieniu zmian w strukturze błony podstawnej. Obserwuje się wzrost przepuszczalności dla albumin i innych substancji, a także proliferację ściany naczyniowej, stwardnienie i okluzję prowadzącą do niedokrwienia. Czynnikiem hemodynamicznym prowadzącym do rozwoju zarówno mikro-, jak i makroangiopatii jest nadciśnienie tętnicze.

U chorych na cukrzycę obserwuje się także zaburzenia fibrylizacji i zjawiska prozakrzepowe doprowadzające do powikłań zakrzepowych, niedokrwienia i wtórnie — angiogenezy niepełnowartościowych naczyń. Powyższe zjawisko trombofilii wywołuje hiperglikemia w mechanizmie nieenzymatycznej glikacji, spadku stężenia siarczanu heparanu w błonie podstawnej włósniczek oraz nasilania stresu oksydacyjnego.

Nieenzymatyczna glikacja dotyczy antytrombiny III (ATIII) — dochodzi do blokady reszt lizynowych i związania z heparyną, co czyni ATIII mniej aktywną. Glikacja obejmuje również białka błony komórkowej trombocytów, białka erytrocytów oraz fibrynę, która staje się mniej wrażliwa na fibrynolizę.

W cukrzycy najczęściej się stwierdza wzrost stężenia fibrynogenu, czemu towarzyszy zwiększenie stężenia czynnika VII i IX, spadek aktywności ATIII (inhibitor czynnika X), obniżenie stężenia białka C (inhibitor krzepnięcia) [2]. Występuje ponadto wzmożona adhezja i agregacja płytek krwi związana ze wzrostem syntezy tromboksanu A_2 i spadkiem syntezy prostacykliny.

Zaobserwowano różnice w podatności na rozwój angiopatii cukrzycowej w podgrupach osób z podobnym nasileniem hiperglikemii, szczególnie z nefropatią cukrzycową i chorobą niedokrwienną serca. Ponadto stwierdzono, że u chorych na cukrzycę typu 1 nefropatia rozwija się jedynie w 20–30% przypadków i zjawisko to ujawnia się w pierwszych 20 latach istnienia choroby, co może zależeć od czynników genetycznych. Do mechanizmów patofizjologicznych o dalece prawdopodobnym uwarunkowaniu genetycznym należą między innymi:

- genetycznie uwarunkowane zaburzenia biosyntezy siarczanu heparanu, składnika błony podstawnej włóściwek, w wyniku czego następuje zmiana ładunku błony podstawnej i zwiększenie jej przepuszczalności [19];
- genetycznie uwarunkowana aktywność pompy błonowej sodowo-wodorowej, której dysfunkcja powoduje zaburzenia wymiany jonowej, ważnego mechanizmu w patogenezie nadciśnienia tętniczego, co może sprzyjać przerostowi kłębuszków i cewek nerkowych [19];
- inne czynniki genetyczne, które mogą mieć znaczenie: geny reduktazy aldozy, geny kinazy białkowej C, niektórych enzymów mitochondrialnych, oraz geny określające aktywność enzymów rozkładających wolne rodniki.

Na podstawie powyższych teorii stwierdzono, że przewlekłe następstwa wpływu cukrzycy na naczynia tętnicze potęgują ryzyko wystąpienia klinicznych objawów mikroangiopatii i w mniejszym stopniu makroangiopatii. Potwierdzono to w wieloletnich badaniach klinicznych, na podstawie których ustalono, że im bardziej optymalne parametry wyrównania cukrzycy, tym mniejszy odsetek powikłań naczyniowych [20–22]. W pierwszym badaniu — wielośrodkowej próbie przeprowadzonej w 1993 roku wśród chorych na cukrzycę typu 1 (DCCT, *Diabetes Control and Complications Trial*) [20], udowodniono kluczową, patogenną rolę hiperglikemii

i fakt ograniczonego występowania i progresji powikłań typu mikroangiopatii przy utrzymywaniu wartości glikemii bliskich wartości fizjologicznych; jednocześnie stwierdzono, że dobre metaboliczne wyrównanie cukrzycy nie zabezpiecza przed rozwojem makroangiopatii (przyspieszonej miażdżycy). Także w badaniach *United Kingdom Prospective Diabetes Study* 33 (UKPDS 33) i UKPDS 38 [21, 22] zaobserwowano, że wyrównanie cukrzycy znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia mikroangiopatii, nie jest jednak wystarczające do zmniejszenia tego ryzyka w odniesieniu do zawału serca i udaru mózgu. Każda 1-procentowa redukcja stężenia HbA_{1c} wiązała się ze spadkiem ryzyka powikłań typu mikroangiopatii o 37% i zmniejszeniem ryzyka śmierci zależnej od cukrzycy o 21%.

Zatem u chorych na cukrzycę typu 2 istnieje bezpośrednia zależność między glikemią a ryzykiem wystąpienia powikłań mikronaczyniowych, a w mniejszym stopniu — makronaczyniowych. Im słabiej nasiloną glikemią, tym mniejsze zagrożenie tymi powikłaniami. Nie stwierdzono obecności wartości progowej, przy której ryzyko powikłań zaczęłoby się znacząco zmieniać. Wraz ze wzrostem glikemii ryzyko powikłań mikronaczyniowych zwiększa się szybciej niż ryzyko powikłań makronaczyniowych. Dopiero dołączenie do wyrównania cukrzycy lepszej kontroli ciśnienia tętniczego krwi wpłynęło na obniżenie ryzyka powikłań typu makroangiopatii w cukrzycy typu 2, co uzyskano w badaniu *Steno-2* — kompleksowa, wieloczynnikowa interwencja w postaci wyrównania gospodarki węglowodanowej, lipidowej, normalizacji ciśnienia tętniczego oraz redukcji masy ciała może w cukrzycy typu 2 spowolnić rozwój neuropatii, retinopatii, neuropatii wegetatywnej i w trochę mniejszym stopniu — rozwój powikłań związanych z makroangiopatią [23]. U pacjentów z interwencją wieloczynnikową przy zmniejszeniu stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) o około 0,5% uzyskano redukcję ryzyka powikłań typu makroangiopatii prawie o 50%. Równie istotnym było badanie kliniczne UKPDS 38 [22], w którym oceniano wpływ ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego na ryzyko wystąpienia powikłań mikro- i makroangiopatycznych w cukrzycy typu 2. Odnotowano, że u chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącym nadciśnieniem ścisła kontrola ciśnienia tętniczego dzięki zastosowaniu inhibitora konwertazy angiotensyny lub leku beta-adrenolitycznego prowadzi do klinicznie istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu związanego z cukrzycą i ryzyka wystąpienia powikłań tej choroby, w tym — postępu retinopatii cukrzycowej i pogorszenia ostrości wzroku.

W 2005 roku zakończono badanie *PROspecti-ve pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events* (PROactive) oceniające możliwości profilaktyki wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych, w tym udaru mózgu, u chorych na cukrzycę typu 2 dzięki zastosowaniu pioglitazonu (z grupy tiazolidynodionów, agonisty receptorów aktywowanych proliferatorami peroksyosomów typu γ). Badaniem objęto ponad 5000 pacjentów w wieku 35–75 lat z cukrzycą typu 2 i udokumentowaną wcześniejszą makroangiopatią (chorobą wieńcową, chorobą niedokrwinną kończyn dolnych, zawałem serca, udarem mózgu) udowadniając, że stosowanie pioglitazonu redukuje liczbę zgonów z każdej przyczyny, zawałów serca oraz udarów mózgu [24].

Wpływ cukrzycy na semiologię i przebieg udaru mózgu

Cukrzyca oddziałuje na obraz kliniczny udaru mózgu poprzez wpływ na naczynia małego i średniego kalibru oraz mikrokrążenie. Jest ona przyczyną typowych udarów o etiologii miażdżycowej naczyń zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych oraz częściej niż u pacjentów bez cukrzycy — zawałów mózgu wynikających z mikroangiopatii przebiegających pod postacią zawałów zatokowych oraz podkorowej encefalopatii miażdżycowej.

Cukrzyca, a ściślej jej najbardziej patogenny mechanizm oddziaływania — hiperglikemia, wpływa na przebieg ostrej fazy udaru mózgu. Patogenetycznym wykładnikiem tego działania pozostaje model „hipoksji metabolicznej” odpowiadający *per analogiam* hipoksji powstającej podczas ostrego niedokrwienia tkanki mózgowej. W warunkach fizjologicznych zapotrzebowanie energetyczne komórek mózgowych jest całkowicie zabezpieczone dzięki metabolizmowi glukozy — wówczas w warunkach pełnego dostępu tlenu z jednej cząsteczki glukozy powstaje 36 cząsteczek ATP, natomiast podczas niedotlenienia glukoza jest metabolizowana szlakiem glikolizy beztlenowej z syntezą jedynie 2 cząsteczek ATP ze zwiększoną produkcją kwasu mlekowego przyczyniającą się do rozwoju kwasicy. Dochodzi wtórnie do zaburzeń dystrybucji Ca^{+2} związanych ze wzrostem jego stężenia w cytozolu przy niewydolności funkcji mitochondriów. Zmniejsza się także biodostępność tlenu azotu, ujawnia dysfunkcja pomp błonowych i nasilenie apoptozy komórkowej prowadzącej do obumierania neuronów oraz poszerza się strefa martwicy. Powyższe zmiany rozwijające się podczas niedokrwienia mogą także powstawać przy hiperglikemii i nasilać zaburzenia metaboliczne bezpośrednio aktywowane przez niedokrwienie.

Hiperglikemia indukuje zaburzenia krzepnięcia i funkcji śródbłonna prowadzące do wzrostu napięcia ściany naczyniowej oraz jej przepuszczalności. Niekorzystny wpływ na neurony jest szczególnie istotny w strefie półcienia (penumbra) ogniska udarowego. Możliwość powrotu neuronów z tej strefy do stanu prawidłowego przy współistniejącej hiperglikemii jest ograniczona, a martwica rozwija się szybciej.

Hiperglikemia stwierdzana w ostrej fazie udaru mózgu jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym zarówno u pacjentów z rozpoznaną wcześniej cukrzycą, jak i bez tego schorzenia, co potwierdzają liczne badania kliniczne [25].

Hiperglikemia stanowi również kluczowy czynnik patogenetyczny inicjujący procesy przewlekłych powikłań cukrzycy — mikro- i makroangiopatii, przez co wpływa na przebieg udaru mózgu wraz z bezpośrednim niekorzystnym efektem we wczesnej fazie zachorowania.

Najlepszym odzwierciedleniem długoterminowej kontroli glikemii jest stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Związek ten powstaje podczas nieenzymatycznej glikacji N-końcowej waliny łańcucha beta hemoglobiny krwinek czerwonych, który jest wyrażany jako odsetek całkowitej ilości hemoglobiny. W warunkach fizjologicznych zawiera się w przedziale 4–6%. Wartość HbA_{1c} koreluje z ryzykiem rozwoju angiopatii u chorych na cukrzycę. Potwierdzono to zarówno w badaniu UKPDS, jak i DCCT dotyczącym cukrzycy typu 1, w którym wykazano 30–35% redukcji retinopatii na każdy 1-procentowy spadek stężenia HbA_{1c} . Należy przeprowadzić więcej obserwacji klinicznych w celu wykazania związku między stężeniem HbA_{1c} a ryzykiem rozwoju makroangiopatii i jej następstw w układzie sercowo-naczyniowym (w tym udaru mózgu i zawału serca) [26]. W dużym badaniu klinicznym UKPDS 33 przeprowadzonym w 1998 roku [21] odnotowano, że u chorych na cukrzycę zwiększona zawartość HbA_{1c} umiarkowanie nasila ryzyko występowania incydentów sercowo-naczyniowych.

Udar u chorych na cukrzycę wykazuje cechy i odrębności epidemiologiczne, kliniczne oraz rokownicze. Dowodzą tego dotychczas przeprowadzone badania kliniczne w takich populacjach, choć obraz ten nie jest spójny i jednorodny. Badania niestety nie są dość liczne — w ciągu ostatnich 5 lat ukazało się jedynie kilka prac. Konieczne wydaje się dalsze pogłębienie tego zagadnienia.

Pacjenci z udarem i cukrzycą w porównaniu z populacją osób zdrowych nie wykazują różnic wiekowych, ani przewagi płci, choć niektóre badania wskazują na trochę młodszy wiek chorych

z udarem mózgu i cukrzycą (badania amerykańskie Kissely [27]) oraz większe ryzyko wystąpienia udaru u chorych na cukrzycę przed 55. rokiem życia wśród osób rasy czarnej i przed 65. rokiem życia u osób rasy białej. Osoby z udarem i cukrzycą rzadziej nadużywają alkoholu, rzadziej palą tytoń. W wywiadzie częściej odnotowuje się przebyty zawał serca i hipercholesterolemię. Przemijający napad niedokrwienny (TIA, *transient ischemic attack*) może występować w obu grupach z jednakową częstością. U tych pacjentów częściej obserwuje się występowanie nadciśnienia tętniczego wraz z jego leczeniem, co potwierdza dodatnią korelację między udarem mózgu a cukrzycą, natomiast rzadziej zdarza się migotanie przedsionków. Można również zauważyć częstsze podwyższone stężenie cholesterolu i występowanie w przeszłości zawału serca oraz choroby wieńcowej [27, 28].

Klinicznie udary mózgu u chorych na cukrzycę charakteryzują się głównie deficytem ruchowym, zwłaszcza niedowładem. Porażenie rzadziej obserwuje się u pacjentów bez cukrzycy. Dyzartria jest zdecydowanie bardziej rozpowszechniona wśród chorych z udarem mózgu i cukrzycą, o czym decyduje obustronne uszkodzenie dróg korowo-jądrowych w mechanizmie częstych w cukrzycy uszkodzeń lakunarnych. Rzadziej u tych chorych stwierdza się afazję i zaburzenia połykania [29].

Wśród osób z udarem mózgu i cukrzycą częściej obserwuje się udary niedokrwienne niż udary krwotoczne, co może być efektem bardziej intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego [29]. U chorych na cukrzycę odnotowano częstsze występowanie udarów w tylnym obszarze unaczynienia (POCI, *posterior circulation infarct*) i udarów lakunarnych (LACI, *lacunar infarct*) według klasyfikacji *Oxfordshire Community Stroke Project* (OCSF) [30, 31]. Przewagi udarów lakunarnych nie potwierdzają niektóre wyniki badań [32]. W populacji chorych na cukrzycę i z udarem mózgu zaznacza się predylekcja, co do lokalizacji ognisk, nie wykazano natomiast specyficznych cech etiologicznych [29, 33, 34]. Niektóre badania lokalizacyjne z użyciem rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) wykazują, że u chorych na cukrzycę ogniska niedokrwienne częściej dotyczą pnia mózgu i śródmózgowia [35]. Chociaż udary mózgu u tych pacjentów wiążą się z gorszym rokowaniem, nie udowodniono, że cukrzyca jest skojarzona z występowaniem bardziej rozległych obszarów niedokrwiennych [36]. Obserwowano natomiast większą objętość ognisk niedokrwiennych u osób bez cukrzycy, ale ze zwiększonym stężeniem glikemii w pierwszych

dobach udaru mózgu [36]. U chorych na cukrzycę częściej rozwijają się „nieme” klinicznie ogniska lakunarne [37]. Występowanie cukrzycy zwiększa także ryzyko rozwinięcia się związane z przebyłym udarem zespołu otępiennego [38]. Ponadto u chorych na cukrzycę stwierdzono większe ryzyko wystąpienia udaru zakończonego zgonem w porównaniu z osobami bez tego schorzenia, co jest skorelowane ze stężeniem hemoglobiny glikowanej [39].

Wpływ cukrzycy na następstwa udaru mózgu

W świetle aktualnych badań nie ma wiele informacji na temat losów chorych na cukrzycę po przebyłym udarze mózgu. Należy przeprowadzić ocenę częstości występowania takich zdarzeń, jak ponowny udar czy TIA, śmiertelność, incydenty wieńcowe, stopień niesprawności, depresja, szybkość i efektywność rehabilitacji.

W badaniu *European BIOMED Stroke Project* [29] u chorych na cukrzycę i z udarem mózgu w ciągu 3 miesięcy nie wykazano zwiększonego ryzyka śmiertelności (20,8% — chorzy na cukrzycę i 21,8% — bez tego schorzenia), co można wyjaśnić znacznym odsetkiem występowania wśród tych pacjentów udarów lakunarnych o stosunkowo łagodnym przebiegu klinicznym. Jednak u chorych z udarem i cukrzycą dynamika odzyskiwania sprawności w skali Rankin (2–5 pkt. — 73,3% vs. 66,9%; $p = 0,007$) i dysfunkcji w skali Barthel w ciągu 3 miesięcy od jego wystąpienia jest mniejsza.

Inne badania donoszą, że u tych pacjentów wzrasta śmiertelność odległa i śródhospitalizacyjna [40], utrzymuje się utrwalony deficyt neurologiczny o większym nasileniu oraz wydłuża się czas hospitalizacji [29]. W pierwszym roku po wystąpieniu udaru mózgu u chorych na cukrzycę śmiertelność jest 2-krotnie większa [40], tylko 20% tych osób przeżywa 5 lat [41].

Na podstawie badania UKPDS stwierdzono, że iloraz szans dla przypadków śmiertelnych w udarze mózgu wynosił 1,37 na każdy 1% podwyższonego stężenia HbA_{1c} [39]. Cukrzyca 3-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia związanego z udarem zespołu otępiennego (tab. I) [39].

Efektywność rehabilitacji u pacjentów z udarem mózgu i cukrzycą oraz u osób bez współistniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest inna. Istnieje niewiele prac oceniających taką zależność. Próbę obserwacji tego typu pacjentów podjął Kwolek i wsp. [42]. W badaniu przeprowadzonym wśród chorych z udarem mózgu i cukrzycą stwierdzono gorszy początkowy stan w większo-

Tabela I. Różnice między pacjentami z udarem i z cukrzycą oraz bez cukrzycy

Table I. Differences: patients with stroke and/without diabetes

	Pacjenci z cukrzycą <i>Patients with diabetes</i>	Pacjenci bez cukrzycy <i>Patients without diabetes</i>
Udar niedokrwienny:krwotoczny <i>Ischemic:haemorrhagic</i>	10:1	5:1
Ryzyko udaru < 55. rż. <i>Stroke risk < 55 years</i>	Wyższe <i>Higher</i>	Niższe <i>Lower</i>
Ryzyko według płci <i>Relative risk for sex</i>	Kobiety > mężczyźni <i>Female > male</i>	Kobiety < mężczyźni <i>Female < male</i>
Objętość ogniska zawałowego <i>Infarction volume</i>	Identyczna <i>The same</i>	Identyczna <i>The same</i>
Zawały zatokowe <i>Lacunar infarction</i>	Częstsze <i>More common</i>	Rzadsze <i>Less common</i>
Zawały podnamiotowe <i>Intratentorial infarcts</i>	Częstsze <i>More common</i>	Rzadsze <i>Less common</i>

ści stosowanych parametrów oceny w porównaniu z osobami bez cukrzycy. Po rehabilitacji u pacjentów bez cukrzycy odnotowano poprawę istotną statystycznie. W grupie chorych na cukrzycę takiej poprawy nie uzyskano w zakresie wskaźnika symetryczności obciążenia kończyn dolnych, prędkości chodu (parametry związane ze stabilnością równowagi), istotnie wpływając na jakość życia chorych po udarze mózgu.

Wpływ zaburzeń gospodarki węglowodanowej na udar mózgu jest wielopłaszczyznowy, obejmuje różne fazy choroby i predysponuje do inicjowania niekorzystnych procesów patogenetycznych, epidemiologicznych i klinicznych w udarze. Można zaobserwować **efekt addycyjny** niekorzystnych procesów w obu schorzeniach, gdyż cukrzyca towarzysząca udarowi mózgu pogarsza rokowanie. Potwierdzono, że jest ona czynnikiem ryzyka udaru mózgu, a także wpływa na przebieg ostrej fazy niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, kształtowanie się obrazu klinicznego oraz, słabo poznane, odległe następstwa i rokowanie u chorych z udarem i cukrzycą. Dlatego optymalna kontrola glikemii wydaje się być głównym celem w redukcji powikłań naczyniowych prowadzących do udaru mózgu. Stopień wyrównania cukrzycy obrazuje wartość hemoglobiny glikowanej. Parametr ten może być wykorzystywany w określaniu ryzyka powikłań typu angiopatii. Jednak korelację stężenia HbA_{1c} z ryzykiem mikroangiopatii udowodniono w wielu badaniach klinicznych, natomiast do końca nie ustalono związku z występowaniem makroangiopatii i wymaga on dalszych prac badawczych (obecnie trwają próby w ramach dużego badania *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax*

and Diamicron MR Controlled Evaluation [ADVANCE], które planowo powinny się zakończyć w 2007 r.).

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej wpływają na wzrost ryzyka wystąpienia, przebieg i następstwa udaru mózgu, zachodzi niekorzystny efekt „addycyjny”, co wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach. Dotychczas jedynie wielokierunkowe postępowanie u chorego na cukrzycę i z udarem mózgu, zorientowane na modyfikowalne czynniki ryzyka, zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań typu makroangiopatii, w tym udaru mózgu.

Piśmiennictwo

1. Gray C., Scott J., French J., Alberti K., O'Connell J.: Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age and Ageing* 2004, 33, 71–77.
2. Czech A., Tatoń J., Bernas M.: Kompendium diabetologii. Via Medica, Gdańsk 2000.
3. Zdrojewski T. i wsp.: Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL PLUS. W: Więcek A., Kokot F. (red.). Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2003, 10–15.
4. Boyle J., Honeycutt A., Narayan K.: Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in US. *Diab. Care* 2001, 24, 1936–1940.
5. Rogolic G., Unwin N., Bennett P.H. i wsp.: The burden of mortality attributable to diabetes. *Diab. Care* 2005, 28, 2130–2135.
6. Raport of the WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders. *Stroke* 1989: recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. *Stroke* 1989, 20, 1407–1431.
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 (13), 1422–1426.
8. Hankey G.J., Jamrozik K., Broadhurst R.J. i wsp.: Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 1998, 29, 2491–2500.
9. Kropiwnicka A., Drzewoski J.: Udary u chorych na cukrzycę. *Diabetologia Praktyczna* 2001, 2, 183–189.

10. Hayden M.R., Taygi S.: Vasa vasorum in plaque angiogenesis, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atherosclerosis: a malignant transformation. *Cardiovasc. Diabetol.* 2004, 3, 1–12.
11. Tooke J.E.: *Diabetic Angiopathy*, (red.). Arnold, London 1999.
12. Lee Y., Chung S.K., Chung K.K.: Demonstration that poyol accumulation is responsible for diabetic cataract by the use of transgenic mice expressing the aldose reductase gene in the lens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 92, 2780–2784.
13. Vlassane H.: Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes* 1997, 46 (supl.), 19.
14. Mehta J.L., Rasouli N., Sinha A.K., Molavi B.: Oxidative stress in diabetes: a mechanistic overview of its effects on atherogenesis and myocardial dysfunction. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2006, 38 (5–6), 794–803.
15. Rosen P., Nawroth P.P., King G., Moller W., Tritschler H.J., Packer L.: The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2001, 17, 189–212.
16. Betteridge D.J.: Diabetic dislipideme. *Ann. J. Med.* 1994, 96, 25–31.
17. Adler A.I., Levy J., Stevens R. i wsp.: Association between insulin resistance and diagnosis of diabetes and macrovascular complications. The UKPDS. *Diabetologia* 1999, 42 (supl. 1), 6–97.
18. Colwell J.A., Winocour P.D., Lopes-Virella M.F.: Platelet function and platelet-plasma interactions in atherosclerosis and diabetes mellitus. W: Rifkin H., Porte D. (red.) *Diabetes Mellitus, Theory and Practice*. New York, Elsevier, 1999, 249–287.
19. 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), 7–48.
20. 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.
21. 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.
22. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998, 317, 703–713.
23. 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 (26), 2658–2661.
24. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. i wsp.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 8, 366 (9493), 1279–1289.
25. 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, 2426–2431.
26. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G. i wsp.: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 2004, 141 (6), 421–431.
27. 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 (2), 355–359.
28. Stollberger C., Exner I., Finsterer J., Slany J., Steger C.: Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose. *Ann. Med.* 2005, 37 (5), 357–364.
29. 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.
30. Szczepańska-Szerej A., Wojczal J., Belniak E., Krasieński-Czerlunczakiewicz H., Stelmasiak Z.: Czy cukrzyca zmienia przebieg kliniczny i rokowanie w udarach niedokrwiennych mózgu? *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003, 37 (2), 327–337.
31. Arauz A., Murillo L., Cantu C. i wsp.: Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging. Risk factors, recurrence and outcome in 175 consecutive cases. *Stroke* 2003, 34, 2453–2458.
32. Stelmasiak Z.: Czy cukrzyca zmienia przebieg kliniczny i rokowanie w udarach niedokrwiennych mózgu? *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003, 37 (2), 327–337.
33. Karapanayiotides T., Piechowski-Jozwiak B., van Melle G., Bogousslavsky J., Devuyst G.: Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 2004, 62 (9), 1558–1562.
34. 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 (10), 551–553.
35. Iwase M., Yamamoto M., Yoshinari M. i wsp.: Stroke topography in diabetic and nondiabetic patients by magnetic resonance imaging. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998, 42, 109–116.
36. Mankovsky B.N., Patrick J.T., Metzger B.E., Saver J.L. The size of subcortical ischaemic infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1996, 98, 137–141.
37. Eguchi K., Kario K., Shimada K.: Greater impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. *Stroke* 2003, 34, 392–396.
38. 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.
39. 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.
40. Tuomilehto J., Rastenyte D., Jousilahti P. i wsp.: Diabetes as a risk factor for death from stroke. *Stroke* 1996, 27, 210–215.
41. Sprafka J.M., Virnig B.A., Shahar E., McGovern P.G.: Trends in diabetes prevalence among stroke patients and the effect of diabetes on stroke survival: the Minnesota Heart Survey. *Diabet. Med.* 1994, 11, 678–684.
42. Kwolek A., Wieliczko E.: Rehabilitacja chorych po udarze mózgu ze współistniejącą cukrzycą. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2000, 34 (1), 49–60.