

# Cévní mozkové příhody u diabetiků

doc. MUDr. Jaromír Chlumský, Ph.D., prof. MUDr. Jindra Perušičová, DrSc., prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Diabetici mají 1,5–3krát zvýšené riziko cévní mozkové příhody (CMP). Recidivy CMP jsou u diabetiků dvojnásobně časté, CMP má u diabetiků horší klinický průběh, hospitalizace bývá delší, diabetici mají vyšší úmrtnost a těžší neurologické postižení. Diabetes více zvyšuje riziko ischemické nežli hemoragické CMP, na druhé straně tranzitorní ischemické ataky jsou u diabetiků méně časté. Těsná kompenzace diabetu je doporučena v prevenci vzniku mikrovaskulárních komplikací diabetu, ale její význam v prevenci makrovaskulárních komplikací – jakou je CMP – není jasná.

Léčba diabetiků s CMP je multifaktoriální – zahrnuje antihypertenzní, hypolipidemickou a antiagregační léčbu a pokud je indikace, tak i intervenci v karotickém řečišti.

**Klíčová slova:** cévní mozková příhoda, diabetes, léčba.

## Stroke in diabetic patients

It is estimated that the risk of stroke is increased by 1.5–3 fold for patients with diabetes. Diabetes also doubles the risk of stroke recurrence, and stroke outcomes are significantly worse among patients with diabetes with increased mortality, more residual neurological deficit and longer hospital stays. Diabetes increases the risk of ischaemic stroke more than haemorrhagic stroke. Despite the higher prevalence of stroke in patients with diabetes, they have been shown to be less likely to develop transient ischaemic attack. Tight glycaemic control is recommended to prevent microvascular complications, but its benefits on macrovascular disease and stroke risk are still unproven. The management of patients with diabetes and acute stroke should include multifactorial intervention – antihypertensive, lipid-lowering and antiplatelet agents and, where appropriate, surgical intervention.

**Key words:** ischemic stroke, diabetes, treatment.

Neurol. pro praxi 2010; 11(1): 56–58

## Seznam zkratk

ASA – kyselina acetylosalicylová  
CMP – cévní mozková příhoda  
HbA1c – glykovaný hemoglobin  
NO – oxid dusnatý  
PAS reakce – Periodic Acid Schiff  
TIA – tranzitorní ischemická ataka

## Úvod

Diabetes mellitus zjistíme u 15–27 % nemocných s cévní mozkovou příhodou (CMP). Diabetici mají 2,9krát vyšší riziko CMP, která je provázena vyšší úmrtností a menší tendencí k neurologické úpravě (Jorgensen et al., 1994). Riziko vzniku CMP se zvyšuje dlouhodobou špatnou kompenzací diabetu. Ve studii UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) zvýšení HbA1c o 1 % znamenalo zvýšení incidence CMP o 37 % (UKPDS, 1998). Vyšší výskyt CMP u diabetiků je způsoben nárůstem ischemických a nikoli hemoragických CMP. Vyšší incidenci CMP mají nemocní s komplikacemi diabetu – diabetickou retinopatií, albuminurií nebo diabetickou neuropatií (Lithner et al., 1988). Diabetici mají 2krát vyšší pravděpodobnost hospitalizace pro CMP a podle zahraničních údajů vyčerpají 15 % finančních prostředků určených na péči o nemocné s cerebrovaskulárními chorobami (Lukovits et al., 1999).

20–43 % nemocných s CMP má při přijetí do nemocnice hyperglykémii, z nich u 20–30 % se jedná o čerstvý záchyt diabetu. Hyperglykémii při přijetí prokážeme nejen u diabetiků, ale i u nemocných s doposud nediagnostikovaným diabetem (s normální či patologickou hodnotou HbA1c) při akutním stresu se zvýšením hladin kortizolu, glukagonu, katecholaminů a leukocytů. Hyperglykémie při přijetí ve většině studií provázela vyšší mortalita a horší neurologický deficit.

## Epidemiologická data

Mnoho studií ukázalo, že diabetes je nezávislý rizikový faktor vzniku CMP. Diabetes 2. typu je zodpovědný za 23,4 % úmrtí na CMP. Zcela ojedinělé studie sledovaly výskyt CMP u diabetiků 1. typu. Na základě prospektivní dánské a retrospektivní anglické studie víme, že 7 % úmrtí diabetiků 1. typu je způsobeno cerebrovaskulárními chorobami (Jorgensen et al., 1994). U diabetiků se popisuje častější porucha kognitivních funkcí a vyšší výskyt demence, které jsou způsobeny subkortikálními lézemi nebo opakovanými hypoglykemiemi.

Kontroverzní výsledky ukazují studie hodnotící TIA (tranzitorní ischemická ataka) u diabetiků, kdy byla většinou prokázána nižší incidence u těchto nemocných. Nižší výskyt TIA

u diabetiků je vysvětlován sklonem k ireverzibilním změnám v mozkové tkáni u diabetiků – tedy vzniku CMP – než pouze reverzibilní reakci na ischemii – tedy TIA (Karapanayiotides et al., 2004). Diabetici, oproti ostatní populaci, ztrácejí varovný příznak přechodné ischemie (TIA) a je třeba po něm intenzivně pátrat a včas zahájit intenzivní léčbu.

Podle většinového názoru diabetes neovlivňuje riziko hemoragických CMP, ať už na podkladě intracerebrálního či subarachnoideálního krvácení (Lukovits et al., 1999), ale můžeme se setkat i s názory, že diabetes je prokázaným rizikovým faktorem pro vznik intracerebrální hemoragie (či dokonce i hemoragie subarachnoideální).

## Patologicko-anatomické změny

Histopatologická vyšetření malých arterií diabetiků prokazují častější výskyt endoteliální proliferace a hyalinózy bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost hypertenze. Popisovány jsou nálezy „neaterosklerotické diabetické angiopatie“ v koronárním, cerebrálním a periferním cévním řečišti u diabetiků, připomínající mikroangiopatické změny u diabetické nefropatie a retinopatie. Ty jsou charakterizované akumulací PAS pozitivních hmot obsahujících kolagen typu IV, laminin a fibronektin provázený hyaluronovou

kyselinou a kalcium v tunica media cévní stěny. Je prokázáno, že již po jednom měsíci po vyvolání experimentálního diabetu u zvířat, je možno pozorovat nekrózy endoteliálních buněk a ztlustění bazální membrány arteriol.

## Patogeneze

Diabetici 2. typu mívají vyšší hodnoty triglyceridů, LDL cholesterolu a snížené hladiny HDL cholesterolu. Abnormality spektra lipidů jsou způsobeny nižší aktivitou lipoproteinové lipázy, zvýšenou syntézu VLDL v játrech, snížením aktivity LDL receptorů při inzulinové rezistenci, glykací LDL částic a vyšším obsahem triglyceridů v HDL partikulích (Wannamethee et al., 2000). Na rozvoji aterosklerózy u diabetiků se rovněž podílí zvýšená glykace proteinů, zvýšená agrese krevních destiček, endoteliální dysfunkce a hyperkoaguabilita. Jednu z klíčových rolí v regulaci funkce endotelu hraje hladina oxidu dusnatého (NO), která je u diabetiků snížena buď menší tvorbou, nebo poruchou jeho metabolismu (Maejima et al., 2001). Zvýšení tvorby NO lze dosáhnout léčbou statiny.

Diabetes obecně vede k hyperkoagulačnímu stavu, kdy prokazujeme zvýšené hladiny inhibitoru aktivátoru plazminogenu-1, antitrombinu, antigenu tkáňového aktivátoru plazminogenu, faktoru VII, faktoru VIII a von Willebrandova faktoru (Meigs et al., 2000). Trombocyty diabetiků vykazují zvýšenou agregabilitu při stimulaci ADP a je zjišťována vyšší koncentrace receptorů pro glykoprotein IIb/IIIa.

V oblasti mozkové ischemie dochází při hyperglykemii ke čtyřem základním patofyziologickým změnám (tabulka 1). Ischemie vede k depleci ATP, ke ztrátě iontové homeostázy s intracelulární akumulací vápníku, sodíku, chloridů a vody s poklesem intracelulární koncentrace kalia, provázené zvýšením laktátu.

**Tabulka 1.** Základní patofyziologické změny v mozkové tkáni při hyperglykemii a ischemii

|                                             |
|---------------------------------------------|
| 1. Zvýšení hladiny laktátu                  |
| 2. Snížení metabolismu glukózy              |
| 3. Iontová dysbalance                       |
| 4. Porucha funkce hematoencefalické bariéry |

## Léčba

Diabetici jsou považováni za vysoce rizikovou skupinu nemocných. Riziko kardiovaskulární příhody je u nich stejně vysoké, jako u nediabetiků po prodělaném srdečním infarktu! Při těchto znalostech je otázná, zda u diabetika můžeme hovořit o primární prevenci, či zda není jakákoli léčba již vlastně sekundární prevencí (Mooradian, 2003).

Doposud nemáme jasné důkazy přímé souvislosti mezi aktuální hyperglykemií a rizikem vzniku CMP, i když jako jedna z možných komplikací diabetické ketoacidózy byly opakovaně popsány hemoragické ikty. Jestliže hyperglykemie zhoršuje prognózu nemocných s CMP, nabízí se inzulin jako vhodný léčebný postup. Experimentální práce ukázaly, že léčba inzulinem po navození mozkové ischemie dobře korigovala pokles energetických fosfátů, acidózu i mozkový edém v mozkové tkáni krys. Na základě těchto prací nelze ovšem rozhodnout, zda příznivý efekt je způsoben poklesem hyperglykemie, či přímým účinkem inzulinu na mozkovou tkáň. V klinických studiích snížení glykemie v akutním stavu mělo příznivý efekt na prognózu nemocných s CMP a tato léčba vedla k čtyřnásobnému snížení rizika úmrtí (Gentile et al., 2006).

Dlouhodobá kompenzace diabetu souvisí s rizikem vzniku CMP a dlouhodobé zvýšení glykemie o 1 mmol/l zvyšuje riziko fatálního iktu o 17 % (Mooradian, 2003). Nemocní s poruchou glukózové tolerance mají pouze nevýznamně zvýšené riziko CMP. Riziko CMP u diabetiků se špatnou kompenzací diabetu souvisí s přítomností proteinurie, diabetické autonomní neuropatie a diabetické retinopatie.

Subanalýzy recentních studií ACCORD, ADVANCE a VADT naznačují možnost, že u pacientů s kratším trváním diabetu 2. typu bez přítomné aterosklerózy by mohla intenzivní kompenzace glykemií kardiovaskulární riziko příznivě ovlivnit. Naopak by tomu mohlo být u pacientů s dlouhým trváním diabetu, závažnými hypoglykemiemi, pokročilou aterosklerózou a věkem (Skyler et al., 2009).

Současný výskyt diabetu a hypertenze se pohybuje ve vyspělých populacích mezi 4 a 10 % a tato kombinace se podílí na dalším zvyšování celkové i kardiovaskulární mortality diabetiků. Hypertenze je zjišťována u 79 % diabetiků s CMP, ale jen u 57 % nemocných bez diabetu. Přítomnost hypertenze více jak dvojnásobně zvyšuje v diabetické populaci riziko CMP a naopak diabetes u hypertoniků zvýší toto riziko téměř 4krát. Důsledná léčba hypertenze s dosažením cílových hodnot TK do 130/80 mm Hg je u diabetiků velmi důležitá. Jestliže léčba hypertoniků sníží riziko vzniku CMP o 38 %, tak u hypertenzních diabetiků dosáhneme snížení o 73 %. U diabetiků bez mikroalbuminurie zřejmě nerozhoduje volba konkrétního antihypertenziva a důležité je absolutní snížení krevního tlaku. Naopak u starších nemocných a diabetiků s komplikacemi je vhodnější preferovat ACE inhibitory nebo sartany. V sekundární prevenci

máme jasné důkazy, že kombinace perindoprilu s indapamidem sníží riziko recidivy pro prodělané CMP nebo TIA (PROGRESS 2001).

Rovněž hypercholesterolemie je u diabetiků s CMP častější (16 % v. 8 %). Většina studií (Helsinki Heart Study, 4S, Heart Protection Study) prokázala příznivý efekt léčby statiny na vznik CMP u diabetiků. V současnosti jsou cílové hodnoty LDL cholesterolu u diabetiků do 2,5 mmol/l a v případě prodělané kardiovaskulární příhody do 2,0 mmol/l (Nassief a kol., 2008).

Mikroalbuminurie a proteinurie, jako markery endoteliální dysfunkce, jsou významným rizikovým faktorem makrovaskulárních komplikací diabetu. Studie HOPE prokázala dvojnásobně vyšší riziko ischemické CMP u diabetiků s mikroalbuminurií. Léčba ACE inhibitory, která snižuje mikroalbuminurii, snižuje riziko CMP o 32 % (HOPE 2000).

V primární prevenci nepřináší podávání kyseliny acetylosalicylové (ASA) pozitivní efekt (Bartolucci et al., 2006). V sekundární prevenci nevíme, zda podávání ASA je u diabetiků účinnější, než u nemocných bez diabetu, nicméně někteří autoři (Teal, 2006) doporučují vyšší udržovací dávky (nad 150 mg denně). Studie CHARISMA, CAPRIE a MATCH nepodaly důkazy o tom, že by diabetici více profitovali z léčby klopidoogrelem. Pouze u nemocných s prokázanou ischemickou chorobou srdeční kombinací léčba kyselinou acetylosalicylovou a klopidoogrelem snížila riziko úmrtí, vzniku srdečního infarktu a CMP (Bhatt et al., 2006).

Stenózy velkých extracerebrálních karotických tepen znamenají výrazné riziko vzniku CMP. Mnohé studie prokázaly častý nález významných stenóz karotických tepen u diabetiků, při vyhodnocení nálezů vyšetření duplexní sonografií byly nalezeny stenózy na karotidách u 8,2 % diabetiků, ale jen u 0,7 % nemocných bez diabetu. Nálezy korelovaly s věkem nemocných, kuřáctvím, hladinou cholesterolu a systolickým krevním tlakem. Rovněž nález ztlustění intimy, prokázaný sonograficky, se u diabetiků prokazuje častěji. Diabetiky indikujeme k endarterektomii podle stejných doporučení jako nemocné bez diabetu a tento výkon je u diabetiků se stenózou karotidy stejně efektivní jako u nemocných bez diabetu.

Z uvedených údajů vyplývá, že nejúčinnější prevencí CMP je intenzivní léčba všech rizikových faktorů vzniku CMP. Studie Steno-2 ukázala, že léčba hyperglykemie, hypertenze, hypercholesterolemie, mikroalbuminurie, podávání kyseliny acetylosalicylové a psychologická podpora může snížit riziko CMP o více jak 50 % (Pedersen et al., 2003).

## Prognóza diabetiků s CMP

Klinické studie zjistily vyšší mortalitu a větší neurologický deficit u nemocných s diabetem a tento nepříznivý vliv diabetu neovlivnila léčba trombolýzou (Ribo et al., 2005). Velikost infarktového ložiska při vyšetření CT nebo MR je u diabetiků větší. Při léčbě trombolýzou je u diabetiků prokazováno nižší procento rekanalizace. Diabetes znamená pro nemocného s CMP dvojnásobné zvýšení mortality, které ve studiích dosahovalo více než 50 % během jednoho roku. Pouze 20 % diabetiků po prodělané CMP přežilo 5 let (Karapanayiotides et al., 2004). Jednou z hlavních příčin špatné prognózy diabetiků po CMP je vysoká frekvence recidiv, kdy u diabetiků je riziko recidiv zvýšeno 2–5krát proti nediabetikům.

## Literatura

1. Bartolucci AA, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006; 98: 746–750.
2. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.
3. Gentile NT, Seftick MW, Huynh T, Kruus LK, Gaughan J. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Acad Emerg Med* 2006; 13: 174–180.
4. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
5. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
6. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994; 25: 1977–1984.
7. 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: 1558–1562.
8. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, Miller R, Ewing I, Moomaw CJ, Szaflarski JP, Gebel J, Shukla R, Broderick JP. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 355–359.
9. Lithner F, Asplund K, Eriksson S, Hagg E, Strand T, Wester PO. Clinical characteristics in diabetic stroke patients. *Diabetes Metab* 1988; 14: 15–19.
10. Lukovits TG, Mazzone TH, Gorelick PB. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 1–14.
11. Maejima K, Nakano S, Himeno M, Tsuda S, Makiishi H, Ito T, Nakagawa A, Kigoshi T, Ishibashi T, Nishio M, Uchida K. Increased basal levels of plasma nitric oxide in type 2 diabetic subjects: relationship to microvascular complications. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 135–143.
12. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM, Lipinska I, D'Agostino RB, Wilson PW. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000; 283: 221–228.
13. Mooradian AD. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: current management guidelines. *Arch Intern Med* 2003; 163: 33–40.
14. Nassief A, Marsh JD. Statin therapy for stroke prevention. *Stroke* 2008; 39: 1042–1048.
15. Pedersen O, Gaede P. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study. *Metabolism* 2003; 52: 19–23.
16. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
17. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Quintana M, Alvarez-Sabin J. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke* 2005; 36: 1705–1709.
18. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 298–304.
19. Teal PA. Recent clinical trial results with antiplatelet therapy: implications in stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17: 6–10.
20. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 2000; 31: 1882–1888.

**doc. MUDr. Jaromír Chlumský, Ph.D.**

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5  
jaromirchlumsky@seznam.cz

