

Υπεργλυκαιμία στο οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο*

Ν. Κακαλέτσης

Περίληψη

Η υπεργλυκαιμία κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο των ασθενών με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) είναι ιδιαίτερα συχνή. Μάλιστα, φαίνεται ότι παρατηρείται μέχρι έως και στα δύο τρίτα περίπου των ασθενών αυτών. Η υπεργλυκαιμία που παρατηρείται στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ οφείλεται είτε στο στρες της οξείας φάσης, είτε σε πτωχή ρύθμιση προϋπάρχοντος γνωστού σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), είτε ακόμα σε λανθάνοντα ΣΔ ο οποίος δεν είχε διαγνωσθεί. Ανεξάρτητα όμως από την αιτία της, φαίνεται ότι η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και με χειρότερη έκβαση σε αυτούς τους ασθενείς είτε μέσω της επιδείνωσης της εγκεφαλικής βλάβης, είτε απλώς ως επιφανόμενο που αντανάκλα τη βαρύτητα του ΑΕΕ.

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) είναι μια από τις συχνότερες αιτίες αναπηρίας στις δυτικές χώρες. Στην οξεία φάση του ισχαιμικού αλλά και αιμορραγικού ΑΕΕ μπορεί να εμφανιστούν διάφορες παθοφυσιολογικές διαταραχές όπως απορρυθμισμό της αρτηριακής πίεσης, αύξηση της θερμοκρασίας, πτώση του κορεσμού του αρτηριακού αίματος αλλά και διαταραχή των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.

Η υπεργλυκαιμία κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο των ασθενών με οξύ ΑΕΕ είναι ιδιαίτερα συχνή. Μάλιστα φαίνεται ότι παρατηρείται μέχρι έως και στα δύο τρίτα περίπου όλων των ασθενών αυτών¹. Ωστόσο, ακόμα δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως το αν η υπεργλυκαιμία που παρατηρείται στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ οφείλεται στο στρες της οξείας φάσης^{2,3} ή σε πτωχή ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) ή σε λανθάνοντα ΣΔ ο οποίος δεν έχει διαγνωσθεί ακόμη. Ανεξάρτητα όμως από την αιτία της υπεργλυκαιμίας, από τις περισσότερες σχετικές κλινικές μελέτες έχει φανεί ότι αυτή σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα στους ασθενείς με ΑΕΕ ανεξαρτήτως της ηλικίας, της βαρύτητας και του τύπου του ΑΕΕ^{4,5}. Αδιευκρίνιστο όμως παραμένει το αν η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με χειρότερη έκβαση σε αυτούς τους ασθενείς μέσω της επιδείνωσης της εγκεφαλικής βλάβης⁵ ή απλώς αποτελεί μία φυ-

σιολογική, αναμενόμενη αντίδραση-απάντηση του οργανισμού κατά την οξεία φάση⁶.

Γενικά, οι επιβλαβείς επιδράσεις των υψηλών επιπέδων της γλυκόζης και ο ρόλος τους τόσο στις μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές, όσο και στις αιματολογικές διαταραχές είναι καλά εξακριβωμένες. Σε αυτές συμμετέχουν διάφοροι μηχανισμοί όπως η διαταραχή του τόνου και της ροής στα αγγεία, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αλλαγές σε κυτταρικό επίπεδο, η ενδοκυττάρια οξείωση, η αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων και η υπερπηκτικότητα⁷. Ωστόσο, παραμένουν πολλά ερωτηματικά σχετικά με την ακριβή αιτιολόγηση, τη συχνότητα με την οποία παρατηρείται στις διάφορες κατηγορίες ΑΕΕ, σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ, την προγνωστική σημασία των αυξημένων αυτών τιμών, τους ακριβείς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που ενοχοποιούνται για τη χειρότερη έκβαση και, τέλος, την κατάλληλη θεραπεία και τη χρονική στιγμή της έναρξής της. Όλα αυτά τα ερωτήματα εξετάζει η παρούσα ανασκόπηση, ερευνώντας πρώτα αν υπάρχει και ποια η σχέση αιτίου-αιτιατού μεταξύ υπεργλυκαιμίας και βαρύτητας-έκβασης στο οξύ ΑΕΕ και μέσω αυτού αν πρέπει ή όχι να γίνεται αμέσως θεραπευτική παρέμβαση.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η υπεργλυκαιμία απαντά συχνά σε ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο με οξύ ΑΕΕ, ωστόσο η συχνότητά της ποικίλλει αναλόγως της συχνότητας των μετρήσεων γλυκόζης και των κριτηρίων που χρησιμοποιήθηκαν για τον ορισμό της⁸. Από μελέτες ασθενών με οξύ ΑΕΕ και συχνές καταμετρήσεις σακχάρου στις οποίες ως υπεργλυκαιμία ορίστηκε τιμή γλυκόζης πάνω από 126 mg/dL η συχνότητά της υπολογίζεται σε 45%⁹. Καθότι ο επιπολασμός του ήδη διαγνωσμένου ΣΔ στους ασθενείς με ΑΕΕ κυμαίνεται από 10% έως 20%, ο ΣΔ σίγουρα δεν είναι η μόνη υποκείμενη αιτία που ευθύνεται αποκλειστικά για την υπεργλυκαιμία μετά το ΑΕΕ¹⁰. Προϋπάρχων, μη διαγνωσμένος ΣΔ και διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης σε αυτούς τους ασθενείς υπολογίζεται στο 5% έως 28%¹⁰. Τέλος, 10% με 20% των ασθενών με ΑΕΕ εμφανίζει υπεργλυκαιμία ενώ έχει φυσιολογική γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη¹¹. Η αύξηση της γλυκόζης αίματος σε αυτούς τους ασθενείς θεωρείται ότι είναι νευροορμονική αντίδραση στο στρες, παρά το ότι οι μέχρι τώρα μελέτες σχετικά με τη σχέση μεταξύ επιπέ-

δων κορτιζόλης ορού και υπεργλυκαιμίας μετά το ΑΕΕ δεν κατάφεραν να αποδείξουν μία ξεκάθαρη σχέση¹¹.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η υπεργλυκαιμία (τόσο κατά την εισαγωγή, όσο και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας) σχετίζεται με χειρότερη κλινική έκβαση σε σχέση με τους ασθενείς που εμφανίζουν επίπεδα γλυκόζης εντός των φυσιολογικών επιπέδων^{4,12}. Σημαντική είναι επίσης η παρατήρηση ότι η υπεργλυκαιμία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδοφλέβια θρομβόλυση σχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας και χειρότερη έκβαση¹³⁻¹⁵.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Πρόγνωση – Αιτία υπεργλυκαιμίας

Παρά το γεγονός ότι πλήθος μελετών έχει δείξει ότι ο ΣΔ αυξάνει την πιθανότητα θανάτου μετά από ΑΕΕ, ωστόσο μετα-ανάλυση που αφορούσε την προγνωστική αξία της υπεργλυκαιμίας κατά την οξεία φάση σε ασθενείς με ΑΕΕ και ΣΔ, δεν κατάφερε να αποδείξει ότι αυτή σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα μέσα στον πρώτο μήνα από το ΑΕΕ⁴. Αντιθέτως, έδειξε ότι σε ασθενείς με ΑΕΕ χωρίς προηγούμενο γνωστό ιστορικό ΣΔ, ακόμα και ελαφρώς αυξημένα επίπεδα γλυκόζης σχετιζόταν με τριπλάσιο περίπου μεγαλύτερο κίνδυνο βραχυπρόθεσμης θνητότητας και αυξημένο κίνδυνο πτωχής λειτουργικής έκβασης και αποκατάστασης σε σύγκριση με αυτούς με χαμηλές τιμές γλυκόζης⁴. Η παρατηρούμενη αυτή διαφορά μπορεί να αποδοθεί σε διάφορους λόγους όπως το στατιστικό σφάλμα στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση εξαιτίας του μικρού αριθμού των ασθενών με ΣΔ, τον ορισμό της υπεργλυκαιμίας σε αυτούς τους ασθενείς και την πιθανότητα ότι οι διαβητικοί ασθενείς μπορεί ήδη να λάμβαναν αντιδιαβητική αγωγή ή ινσουλίνη η οποία είναι πιθανό να προκαλούσε ελάττωση των επιπέδων γλυκόζης και της επιβλαβούς επίδρασής της στον ισχαιμούντα εγκέφαλο μέσω των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που θα περιγραφούν παρακάτω^{16,17}.

Πρόγνωση – Τύπος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Η υπεργλυκαιμία στην οξεία φάση του ΑΕΕ (το πρώτο 24ωρο) είναι συχνή και παρατηρείται σε όλες τις κατηγορίες ΑΕΕ¹. Προκλινικές μελέτες σε

πειραματόζωα με δημιουργία αναστρέψιμης τοπικής εγκεφαλικής ισχαιμίας έχουν δείξει ότι η υπεργλυκαιμία αυξάνει σταθερά το μέγεθος του εμφράκτου¹⁸⁻²⁰. Ενδιαφέρον όμως είναι ότι στα πειραματόζωα με έμφρακτα σε τελικές αρτηρίες εγκεφάλου, η υπεργλυκαιμία, αντιθέτως, είχε ωφέλιμη επίδραση και σχετιζόταν με ελάττωση του μεγέθους του εγκεφαλικού εμφράκτου^{21,22}. Οι ερευνητές πρότειναν ότι τα δεδομένα αυτά από τα πειραματόζωα, ίσως δείχνουν ότι η υπεργλυκαιμία δεν επιδεινώνει τα βοθριωτά έμφρακτα (lacunar). Πράγματι, σε μια μικρή μελέτη διαπιστώθηκε ότι η υπεργλυκαιμία σχετιζόταν με σημαντικά αυξημένα επίπεδα της ειδικής νευρωνικής ενολάσης στον ορό, η οποία είναι ένας ειδικός βιοχημικός δείκτης καταστροφής νευρικών κυττάρων, σε φλοιικά εγκεφαλικά επεισόδια, αλλά όχι σε lacunar έμφρακτα²³. Επίσης, άλλη κλινική μελέτη που εξέταζε την αποτελεσματικότητα της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, ενώ έδειξε ότι η υπεργλυκαιμία χειροτέρευε την έκβαση στα μη lacunar ΑΕΕ, ωστόσο οι ασθενείς με αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος και lacunar ΑΕΕ είχαν καλύτερη έκβαση από αυτούς με ευγλυκαιμία²⁴. Τέλος, μία τρίτη μελέτη έδειξε θετική συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας με καλύτερη λειτουργική έκβαση στα lacunar ΑΕΕ, η οποία μάλιστα ήταν ανεξάρτητη από τη βαρύτητα του ΑΕΕ, την ηλικία, την ύπαρξη ΣΔ και τη θεραπεία με lubeluzole²⁵.

Η βλαπτική επίδραση της υπεργλυκαιμίας στη φλοιική penumbra ή λυκοφωτική ζώνη (δακτυλιοειδής ισχαιμική περιοχή γύρω από την κεντρική εγκεφαλική ζώνη του εμφράκτου, που εμφανίζει μειωμένη αιματική ροή με ήπια διαταραχή του μεταβολισμού και είναι δυνητικά βιώσιμη) δεν είναι ακόμα πλήρως διευκρινισμένη και κατανοητή, ωστόσο φαίνεται ότι συμμετέχουν η αυξημένη ιστική οξείωση — δευτεροπαθώς λόγω της συσσώρευσης γαλακτικού οξέος —, η αυξημένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και οι αγγειακές μεταβολές^{19,26,27}. Στα αγγεία, η υπεργλυκαιμία προδιαθέτει σε αγγειοσυσπαστικές, θρομβωτικές και φλεγμονώδεις μεταβολές που θέτουν σε κίνδυνο τη μικροκυκλοφορία, την παράπλευρη κυκλοφορία και ενισχύουν τη βλάβη επαναιμάτωσης²⁷. Τα βοθριωτά (lacunar) από την άλλη μεριά αφορούν μικρά έμφρακτα (<15mm) της υποφλοιώδους περιοχής λόγω απόφραξης μεμονωμένων μικρών διατρηαινόντων κλάδων που εντοπίζονται στη λευκή

ουσία και σχετίζονται με καταστροφή των νευροξόνων και των κυττάρων της νευρογλοίας. Η υπεργλυκαιμία στα lacunar ΑΕΕ φαίνεται ότι έχει θετική επίδραση. Το γαλακτικό οξύ που παράγεται από τα αστροκύτταρα θεωρείται ότι αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα διάσωσης πηγής ενέργειας για τους νευράξονες²⁸ και πιθανώς για τα ολιγοδενδροκύτταρα²⁹. Για τον λόγο αυτό έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η αυξημένη παραγωγή γαλακτικού εξαιτίας της υπεργλυκαιμίας στα lacunar ΑΕΕ ίσως διατηρεί και θρέφει τους νευράξονες και τα ολιγοδενδροκύτταρα.

Πρόγνωση – Καμπύλη «J»

Μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με ΑΕΕ, η θνητότητα ήταν μεγαλύτερη σε αυτούς με μεγαλύτερες μειώσεις της γλυκόζης (>36 mg/dL), υποδηλώνοντας εμμέσως ενδεχομένως επιβλαβή επίδραση όταν τα επίπεδα γλυκόζης μειώνονται κάτω από ένα κρίσιμο όριο³⁰. Μάλιστα, μελέτη σε πειραματόζωα έδειξε ότι η συσχέτιση μεταξύ γλυκόζης ορού και μεγέθους του εγκεφαλικού εμφράκτου περιγράφεται με καμπύλη σχήματος «U» με ναδίρ περίπου 126 mg/dL³¹. Άλλες μελέτες, όπως μελέτη παρατήρησης σε 1.446 ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ έδειξε ότι η σχέση επιπέδων γλυκόζης ορού κατά την εισαγωγή και λειτουργικής έκβασης (αλλά και της βαρύτητας του ΑΕΕ στις 24 ώρες, όπως υπολογίζεται με την κλίμακα National Institutes of Health Stroke Scale) έχει το σχήμα καμπύλης «J» με ναδίρ περίπου 90 mg/dL³². Μάλιστα, η μελέτη αυτή έδειξε ότι τιμές γλυκόζης ορού κατά την εισαγωγή 66,6-131,5 mg/dL σχετιζόνταν με τη βέλτιστη μακροπρόθεσμη έκβαση (στους 12 μήνες)³².

Πρόγνωση – Θρομβόλυση

Η αιμορραγική μετατροπή (AM) είναι από τις σημαντικότερες επιπλοκές σε ασθενείς με ΑΕΕ οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπευτική θρομβόλυση με ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator – tPA). Ούτως ή άλλως, ο tPA αυξάνει τη συχνότητα της AM κατά 10 φορές περισσότερο. Πολύ περισσότερο δε σε ασθενείς με υψηλές τιμές σακχάρου αίματος, το ποσοστό της αιμορραγίας ανέρχεται στο 36%³³. Επιπλέον, σε πολλές κλινικές μελέτες στις οποίες εφαρμόστηκε θρομβόλυση, βρέθηκε ότι η υπεργλυκαιμία σχετίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό με αιμορραγικά επει-

σόδια^{34,35} το οποίο επιβεβαιώθηκε πρόσφατα στην ανάλυση της μελέτης NINDS rt-PA trial¹³. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για μη νευρολογική βελτίωση (0,76 για κάθε 100 mg/dL αύξησης γλυκόζης εισαγωγής) και για συμπτωματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (EEA) (1,75 για κάθε 100 mg/dL αύξησης γλυκόζης εισαγωγής). Η σχέση αυτή εξασθενούσε αν δεν λαμβάνονταν υπόψη οι ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, γεγονός που φανερώνει την καταστροφική δράση της υπεργλυκαιμίας μέσω της πρόκλησης αιμορραγικών επεισοδίων. Ωστόσο, άλλη μελέτη των Alvarez-Sabin και συν. βρήκε ότι γλυκόζη εισαγωγής >140 mg/dL αποτελούσε τον μοναδικό ανεξάρτητο παράγοντα πτωχής λειτουργικής έκβασης στους 3 μήνες σε ασθενείς με επανασηραγγοποίηση μέσα σε 6 ώρες (OR 8,40), ακόμα και μετά από τον αποκλεισμό των ασθενών με συμπτωματική EEA³⁶. Αντιθέτως, δεν βρέθηκε το ίδιο για τους ασθενείς χωρίς επανασηραγγοποίηση, το οποίο εύλογα οδήγησε στην υπόθεση ότι η υπεργλυκαιμία επηρεάζει εν μέρει αρνητικά την ωφέλιμη δράση του rtPA και την πρόιμη επαναιμάτωση. Οι ασθενείς με υπεργλυκαιμία είναι λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν αρτηριακή απόφραξη μετά από θρομβόλυση³⁷. Σε περίπτωση αρτηριακής απόφραξης, η υπεργλυκαιμία φαίνεται να ασκεί ζημιογόνες επιπτώσεις στην περιοχή της penumbra, αυξάνοντας το μέγεθος του ισχαιμικού εμφράκτου³⁸, με αποτέλεσμα να σχετίζεται με περίπου 3 φορές μεγαλύτερο μέγεθος σε σχέση με τους ασθενείς με ευγλυκαιμία με συνέπεια τη φτωχότερη λειτουργική έκβαση³⁹.

Αυτή η πολύπλοκη σχέση μεταξύ της υπεργλυκαιμίας και θρομβόλυσης προσδίδει περαιτέρω στήριξη στη θεωρία ότι η υπεργλυκαιμία μετά το ΑΕΕ είναι άμεσα νευροτοξική και όχι απλώς ένα επιφανόμενο της υποκειμένης βαρύτητας του ΑΕΕ.

Πρόγνωση – Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Και στην περίπτωση που έχει εκδηλωθεί αιμορραγικό ΑΕΕ δεν είναι σαφές το κατά πόσο οι υψηλότερες τιμές γλυκόζης είναι συνέπεια της βαρύτητας της νευρολογικής βλάβης ή αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της έκβασης. Οι Fogelholm και συν.⁴⁰ ανέφεραν ότι η γλυκόζη αίματος κατά τη στιγμή της εισόδου στο νοσοκομείο

σχετίζεται με τη διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, μεγαλύτερο όγκο αιματώματος και μετατόπιση των εγκεφαλικών δομών της μέσης γραμμής σε ασθενείς με ΕΕΑ. Οι Stead και συν.⁴¹ βρήκαν επιπλέον ότι η υπεργλυκαιμία στο τμήμα επειγόντων περιστατικών σχετιζόταν με υψηλότερο ποσοστό θανάτου και αναπηρίας σε ασθενείς με ΕΕΑ λαμβάνοντας υπόψη τη βαρύτητα του ΑΕΕ, τον όγκο του αιματώματος και την ενδοκοιλιακή επέκτασή του. Αντιθέτως, οι Van Kooten και συν. δεν κατάφεραν να βρουν σχέση μεταξύ βαρύτητας του ΑΕΕ, συγκέντρωσης κατεχολαμίνων στον ορό και υπεργλυκαιμίας¹¹. Δεδομένα κάποιων πιλοτικών μελετών υποδηλώνουν ότι η υπεργλυκαιμία συμβάλλει άμεσα στη δευτερογενή νευρολογική βλάβη. Άλλη μελέτη⁴² συνέκρινε εγκεφαλικές αιμοδυναμικές παραμέτρους και νευροχημικές αλλαγές (που μετρήθηκαν με μικροδιύλιση) σε ασθενείς με ΕΕΑ μετεγχειρητικά, οι οποίοι υποβλήθηκαν είτε σε συμβατικό έλεγχο της γλυκόζης αίματος, είτε σε εντατικό έλεγχο με συνεχή τιτλοποίηση θεραπείας με ινσουλίνη. Οι συγκεντρώσεις του γαλακτικού και πυροσταφυλικού οξέος εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με υψηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης (ομάδα συμβατικής αντιμετώπισης) παρά την παρόμοια μέση πίεση εγκεφαλικής αιμάτωσης. Επίσης, προκλητή υπεργλυκαιμία αύξησε την απόπτωση και οίδημα στην περιοχή πέριξ του αιματώματος σε πειραματικό μοντέλο ΕΕΑ⁴³. Οι κυτταροκίνες φλεγμονής όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) και η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) που ενεργοποιούνται από υπεργλυκαιμία πιστεύεται ότι μεσολαβούν στην παρατηρούμενη επίδραση⁴⁴.

Σε μια άλλη προοπτική μελέτη παρατήρησης 295 διαδοχικών ασθενών⁴⁵ στους οποίους χορηγήθηκε ινσουλίνη ενδοφλεβίως για να διατηρηθεί η συγκέντρωση γλυκόζης ορού εντός 60-150 mg/dL κατά τη διάρκεια των πρώτων 72 ωρών μετά από ΕΕΑ, σταθερά αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ορού παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που τελικά απεβίωσαν. Μάλιστα, καταγράφηκε μια γραμμική σχέση μεταξύ της μέσης συγκέντρωσης γλυκόζης ορού και της πιθανότητας θανάτου. Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, η εισαγωγή της μεταβλητής της μέσης ημερήσιας δόσης ινσουλίνης, ελάττωσε τη συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της γλυκόζης ορού και της θνητότητας, γεγονός που ενισχύει τον ρόλο που μπορεί να παίζει η θεραπεία με ινσουλίνη.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στη διαφορική διάγνωση της υπεργλυκαιμίας στο οξύ ΑΕΕ περιλαμβάνονται ο ήδη διαγνωσμένος προϋπάρχων ΣΔ (από πληροφορίες που δίνει ο ασθενείς ή οι οικείοι του για ατομικό ιατρικό ιστορικό του υπό ή άνευ αντιδιαβητικής αγωγής), πρωτοδιαγνωσθείς ΣΔ τον οποίο και ο ασθενής δεν γνώριζε, για τη διάγνωση του οποίου απαιτούνται τιμή γλυκόζης νηστείας ≥ 126 mg/dL, είτε τυχαία μέτρηση γλυκόζης ≥ 200 mg/dL, είτε υψηλή γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c $\geq 6.5\%$) και τέλος η υπεργλυκαιμία του στρες σε περιπτώσεις που ανευρίσκεται τιμή γλυκόζης νηστείας ≥ 126 mg/dL, είτε τυχαία μέτρηση γλυκόζης ≥ 200 mg/dL αλλά με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c $< 6.5\%$. Στην τελευταία περίπτωση, ενώ η υπεργλυκαιμία υποχωρεί πλήρως μετά την παρέλευση του οξέος ΑΕΕ, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος να εμφανιστεί σε αργότερο χρόνο εγκατεστημένη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης.

1. Σακχαρώδης Διαβήτης πριν το ΑΕΕ

Ο διαβήτης είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ. Σε μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών (με 530.083 ασθενείς), η αναλογία κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ ήταν 2,3 (95% CI 2,0-2,7) σε ασθενείς με ΣΔ έναντι εκείνων χωρίς ΣΔ⁴⁶.

Ο ΣΔ προκαλεί αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις στις στεφανιαίες αρτηρίες και στις αρτηρίες του εγκεφάλου και σχετίζεται με διαφορετικές υποκατηγορίες ισχαιμικών ΑΕΕ, όπως τα lacunar ΑΕΕ, την απόφραξη μεγάλων αγγείων και τα θρομβοεμβολικά ΑΕΕ⁴⁷⁻⁴⁹. Επιπλέον, ο κίνδυνος της κολπικής μαρμαρυγής — που αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία των θρομβοεμβολικών ΑΕΕ — είναι αυξημένος κατά 40% στα άτομα με ΣΔ⁵⁰. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ εκτός της υπεργλυκαιμίας, της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας, είναι γενετικοί, δημογραφικοί, και παράγοντες που αφορούν τον τρόπο ζωής. Η συμβολή αυτών των παραγόντων, πολλοί από τους οποίους συσχετίζονται, είναι πιθανό να διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του ΣΔ και την ηλικία. Παρ' όλα αυτά, λαμβάνοντας υπόψη τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου, ο ΣΔ τελικά σχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ΣΔ⁴⁶.

2. Σακχαρώδης Διαβήτης μετά το ΑΕΕ

Η θνητότητα κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη δεν διαφέρει σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ΣΔ^{51,52}. Ωστόσο, η θνητότητα σε βάθος χρόνου μεγαλύτερο του ενός έτους μετά από το ΑΕΕ ήταν ελαφρώς αυξημένη (σχετικός κίνδυνος 1,2, 95% CI: 1,1-1,2). Παρόμοια ευρήματα έχουν βρεθεί και σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 50 ετών^{52,53}. Επίσης, ο κίνδυνος εμφάνισης ενός νέου ΑΕΕ αυξάνεται (σχετικός κίνδυνος 1,8, 95% CI: 1,2-2,8)⁵⁴, με τον κίνδυνο να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με ΣΔ ηλικίας μικρότερης των 50 ετών⁵³. Μάλιστα ο ΣΔ αποτελεί και έναν από τους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ μετά από παροδικό ΑΕΕ σύμφωνα με το προγνωστικό σκορ (ABCD2)⁵⁵. Τέλος, ο ΣΔ συνδέεται με χειρότερη μακροπρόθεσμη λειτουργική έκβαση μετά το ΑΕΕ (σχετικός κίνδυνος 1,5, 95% CI 1,1-1,9)⁵¹, καθώς και με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση άνοι-ας (σχετικός κίνδυνος 1,5, 95% CI: 1,1-2,3)⁵⁶.

3. Προδιαβήτης και ΑΕΕ

Ο κίνδυνος για μελλοντικό ΑΕΕ είναι ήδη αυξημένος από το στάδιο του προδιαβήτη. Μελέτες που αφορούσαν τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) έδειξαν ότι, όταν ήταν μεγαλύτερες από 6%, ο κίνδυνος για ΑΕΕ ήταν αυξημένος κατά 2-3 φορές σε ενήλικες χωρίς ΣΔ, λαμβάνοντας υπόψη διάφορους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου^{57,58,59,60}.

4. Υπεργλυκαιμία του στρες

Ως υπεργλυκαιμία του στρες ορίζουμε γενικά την παροδική υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης μιας πάθησης όπως το ΑΕΕ⁶¹ ή το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ)⁶² και συνήθως περιορίζεται σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη διάγνωση ΣΔ⁴. Μελέτες, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα, δείχνουν ότι η υπεργλυκαιμία του στρες δεν είναι μια απλή κλινική παρατήρηση, αλλά σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο θνητότητας τόσο μετά το ΑΕΕ⁶³ αλλά και μετά το ΟΕΜ⁶⁴. Επιπλέον, αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης σχετικά με τα ΑΕΕ σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η μείωση της γλυκόζης με τη χορήγηση ινσουλίνης μειώνει την ισχαιμική βλάβη του εγκεφάλου⁶⁵, πα-

ρατήρηση που υποδηλώνει ότι το στρες που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία μπορεί να είναι ένας τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου που συμμετέχει στη βλάβη του εγκεφάλου.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

1. Τοξική δράση υπεργλυκαιμίας στον ισχαιμούντα νευρικό ιστό

Αρχικά, σε καταστάσεις ισχαιμίας με συνοδό υπεργλυκαιμία προκαλείται συσσώρευση γαλακτικού οξέος και ενδοκυττάρια οξέωση (λόγω του αναερόβιου μεταβολισμού της γλυκόζης)⁶⁶ στον ισχαιμούντα εγκεφαλικό ιστό. Αυτή η ενδοκυττάρια οξέωση προάγει και επιδεινώνει την ισχαιμική βλάβη στα νευρικά εγκεφαλικά κύτταρα μέσω της προαγωγής της υπεροξειδωσής των λιπιδίων και τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών⁶⁷, επιτρέποντας τη συσσώρευση ενδοκυτταρίως ασβεστίου⁶⁸ (βασική συνιστώσα της εξαρτωμένης από το γλουταμικό διεγερσιμοτοξικότητας των ισχαιμούντων νευρώνων⁶⁹) και διαταράσσοντας τη μιτοχονδριακή λειτουργία¹⁹ με ιδιαίτερη σημασία στη διατήρηση της λαθροβιούσας ισχαιμικής εγκεφαλικής περιοχής – penumbra⁷⁰. Ο συνδυασμός των παραπάνω έχει ως τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους της περιοχής του ισχαιμικού εμφράκτου.

2. Διαταραχή ενδοθηλίου

Η γλυκόζη διέρχεται στο ενδοθηλιακό κύτταρο μέσω του GLUT-1 μεταφορέα χωρίς τη μεσολάβηση ινσουλίνης. Έτσι, η πλεονάζουσα ποσότητα εξωκυττάριας γλυκόζης διέρχεται προκαλώντας ενδοκυττάρια υπεργλυκαιμία. Η αυξημένη ενδοκυττάρια γλυκόζη έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αναερόβιας γλυκόλυσης, την αυξημένη παραγωγή πυρουβικού, την αυξημένη ροή μέσω του κύκλου του Krebs και την αυξημένη είσοδο ηλεκτρονίων στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη. Η αυξημένη λειτουργία της αναπνευστικής αλυσού οδηγεί σε αύξηση ελεύθερων ριζών O₂ (reactive oxygen species, ROS). Τα ROS ενεργοποιούν την poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), που προκαλεί ομοιοπολική τροποποίηση και μερική αναστολή της glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH). Η αναστολή του GAPDH περιορίζει την παραγωγή του πυρουβικού και τη ροή μέσω του κύκλου του Krebs και με αυτόν τον τρόπο αυξάνε-

ται η κυτταροπλασματική παραγωγή των ενδιάμεσων προϊόντων της γλυκολυτικής οδού, των οποίων πλέον ο μεταβολισμός εκτρέπεται προς άλλες μεταβολικές οδούς.

Η συσσώρευση των γλυκολυτικών ενδιάμεσων μεταβάλλει μια σειρά βιοχημικών και κυτταρικών οδών σηματοδότησης. Η υπεργλυκαιμία, ενδοθηλιακά, αναστέλλει το G6PD, ένζυμο που κατευθύνει τη γλυκόζη-6-φωσφορική (G6P) στο μονοπάτι φωσφορικής πεντόζης (pentose phosphate pathway, PPP). Καθώς το PPP είναι η κύρια πηγή παραγωγής NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate), η αναστολή G6PD προκαλεί εξάντληση του NADPH. Έτσι η εξάντληση του NADPH αυξάνει την ευαισθησία στην οξειδωτική βλάβη. Επιπλέον, η υπεργλυκαιμία ενδοθηλιακά οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή του ενδιάμεσου προϊόντος της γλυκολυτικής οδού της 6-φωσφορικής φρουκτόζης (F6P) που έχει ως τελικό αποτέλεσμα την αυξημένη μεταγραφή του προαγωγέα του PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1). Ο αυξημένος PAI-1 διαταράσσει την ινωδόλυση και με τον τρόπο αυτό συμμετέχει στις μικροαγγειακές αποφράξεις. Τέλος, η υπεργλυκαιμία ενδοθηλιακά οδηγεί σε υπερβολική παραγωγή φωσφορικής διυδροξυακετόνης (DHAP) από 3-φωσφορική γλυκεραλδεΐδη (G3P). Η μείωση και προοδευτική ακυλίωση της DHAP οδηγεί στην παραγωγή DAG (diacylglycerol), η οποία ενεργοποιεί την PKC (protein kinase C). Η ενεργοποίηση από την υπεργλυκαιμία της PKC διαταράσσει την ικανότητα της eNOS (endothelial nitric oxide synthase) για την παραγωγή NO (vascular nitric oxide), αυξάνει την έκφραση της PAI-1 και δημιουργεί ROS (reactive oxygen species) μέσω της NAD(P)H οξειδάσης. Τα ROS που παράγονται από τη NAD(P)H οξειδάση συμβάλλουν στην παραγωγή νιτρικού υπεροξειδίου, στη δυσλειτουργία της eNOS, και ενεργοποίηση του παράγοντα NFκB (nuclear factor κB). Η ενεργοποίηση του NFκB αυξάνει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης και υπομονάδες της NAD(P)H οξειδάσης. Τα αυξημένα επίπεδα του PAI-1 διαταράσσουν την ινωδόλυση, η αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης προάγει την προσέλκυση των λευκοκυττάρων, και ο συνδυασμός και των δύο συμβάλλει στην απόφραξη των μικρών αγγείων²⁷.

3. Διαταραχή ενδοθηλίου – Θρομβόλυση

Πέρα από την άμεση βλαπτική επίδραση της υπεργλυκαιμίας στον ισχαιμούντα εγκεφαλικό ιστό, σημαντική είναι και η βλαπτική επίδραση της επαναιμάτωσης σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας. Η ισχαιμία επάγει μεταγραφή των γονιδίων της ET-1 (endothelin 1) και του PAI-1. Σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας, η ενεργοποίηση του NFκB αυξάνει την έκφραση μοριών προσκόλλησης, και την έκφραση του PAI-1 και τη δραστικότητα των MMP-9 (matrix metalloproteinase 9). Η παραγωγή NO και υπεροξειδίου μειώνεται κάτω από συνθήκες με ελαττωμένο μοριακό οξυγόνο. Η αθρόα παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου κατά την επαναιμάτωση προάγει την ενεργοποίηση του NFκB, επιδεινώντας τη μικροαγγειακή απόφραξη. Η επαναιμάτωση παρέχει επίσης το μοριακό οξυγόνο για τη σύνθεση του υπεροξειδίου τόσο από τη NAD(P)H οξειδάση και πιθανώς την αποσύζευξη της eNOS. Η παραγωγή υπεροξειδίου αντί του NO από eNOS αφήνει την ET-1 αχρησιμοποίητη, με αποτέλεσμα αγγειοσυστολή. Το υπεροξειδίο μπορεί επίσης να συμβάλει στην παραγωγή της MMP-9, προδιαθέτοντας για τη μετατροπή της ισχαιμικής περιοχής σε αιμορραγικό ΑΕΕ²⁷.

4. Προϋπάρχουσες βλάβες

Μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμα και ο προδιαβήτης – διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης και διαταραγμένη γλυκαιμία νηστείας⁷¹ – σχετίζεται αφενός με αυξημένο κίνδυνο αγγειακής νόσου⁷² και αφετέρου με επιδείνωση ισχαιμικής βλάβης στο οξύ ΑΕΕ, λόγω πιο εκτεταμένης υποκείμενης εγκεφαλικής αγγειοπάθειας. Πιθανώς, η υπεργλυκαιμία αποτελεί σημαντικό παράγοντα εκτεταμένων αλλαγών τόσο στα μικρά αγγεία του εγκεφάλου⁷³ όσο και στα μεγάλα εξωκρανιακά αγγεία (όπως στον ΣΔ)⁷⁴, όπως επίσης σχετίζεται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου⁷⁵ και με αυξημένο κίνδυνο καρδιακών συμβαμάτων.

5. Έκκριση ορμονών του στρες

Οξείες καταστάσεις με στρες οδηγούν σε μία «υπερμεταβολική» κατάσταση που αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, μειώνει τη λειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων και αυξάνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Η υπεργλυκαιμία του

στρες προκαλείται από μια εξαιρετικά πολύπλοκη αλληλεπίδραση των ανταγωνιστικών ορμονών, όπως κατεχολαμίνες, αυξητική ορμόνη, κορτιζόλη, και κυτταροκινών⁷⁶.

Υπάρχουν πολύπλοκοι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης μεταξύ των ορμονών και των κυτταροκινών, οι οποίοι οδηγούν τελικά σε υπερβολική ηπατική παραγωγή γλυκόζης και αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης, ιδιαίτερα μέσω της γλυκονεογένεσης, φαίνεται να είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας υπεργλυκαιμίας από το στρες μετά το ΑΕΕ. Η αύξηση της γλυκαγόνης είναι ο κύριος μεσολαβητής της γλυκονεογένεσης, αν και επινεφρίνη και κορτιζόλη συμβάλλουν επίσης. Ο παράγοντας νέκρωσης-α (TNFα) θα μπορούσε να προωθήσει τη γλυκονεογένεση διεγείροντας την παραγωγή γλυκαγόνης⁷⁶.

Μάλιστα, δυο μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με υπεργλυκαιμία του στρες κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο με οξύ ΑΕΕ είχαν τελικά λανθάνοντα ΣΔ ή προδιαβήτη. Πιο συγκεκριμένα στους ασθενείς αυτούς, 3 μήνες μετά το οξύ ΑΕΕ βρέθηκε σε ποσοστό 27-37% διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης και σε ποσοστό 21-37,5% διαγνώστηκε ΣΔ. Το εύρημα αυτό είναι πολύ σημαντικό και δηλώνει την ανάγκη παρακολούθησης των ασθενών με υπεργλυκαιμία κατά το οξύ ΑΕΕ και επανεξέτασή τους σε δεύτερο χρόνο, καθώς υπάρχει >50% πιθανότητα να πάσχουν από ΣΔ ή να εμφανίσουν ΣΔ στο εγγύς μέλλον⁷⁶⁻⁷⁸.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση αρκετών σχετικών μελετών (Πίν. 1), η χορήγηση ινσουλίνης με στόχο τη διατήρηση της γλυκόζης μέσα σε ένα συγκεκριμένο εύρος αμέσως μετά από οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ δεν μείωσε την αναπηρία, το νευρολογικό έλλειμμα, ή τη θνητότητα στις 30 ημέρες ή 90 ημέρες, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Τα ευρήματα αυτά δεν διέφεραν κατά την ανάλυση των υποομάδων αυτών με ΣΔ σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ΣΔ. Υπήρχε, ωστόσο, μια σημαντική αύξηση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων στην ομάδα θεραπείας. Ο αριθμός ασθενών που απαιτείται προς θεραπεία (number needed to treat, NNT) δεν είναι σημαντικός για την έκβαση του θανάτου ή του συνδυασμού αναπηρίας και θανάτου, καθώς και ο αριθμός ασθενών που απαιτείται προς βλάβη (number

Πίνακας 1. Κλινικές μελέτες χορήγησης διαλυμάτων ινσουλίνης για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στο οξύ ΑΕΕ.

| Μελέτες | Θεραπεία | Θεραπευτικός στόχος | Ασθενείς |
|--------------------------|--|---------------------|----------|
| McCormick και συν 2010 | IV Glucose-insulin-potassium vs N/S | 72-126 mg/dL | 40 |
| GRASP 2009 | IV Glucose-insulin-potassium vs SQ insulin | 70-110 mg/dL | 74 |
| GIST-UK 2007 | IV Glucose-insulin-potassium vs N/S | 72-126 mg/dL | 933 |
| Vinychuk και συν 2005 | IV insulin-potassium-saline-magnesium | < 126 mg/dL | 128 |
| INSULINFARCT 2012 | IV insulin vs SQ insulin | < 126 mg/dL | 175 |
| Staszewski και συν 2011 | IV insulin vs SQ insulin | 81-126 mg/dL | 50 |
| Azevedo και συν 2009 | IV insulin vs SQ insulin | < 150 mg/dL | 54 |
| Kreisel και συν 2009 | IV insulin vs SQ insulin | 80-110 mg/dL | 40 |
| Vriesendorp και συν 2009 | IV insulin vs SQ insulin | 80-110 mg/dL | 33 |
| THIS 2008 | IV insulin vs SQ insulin | 90-130 mg/dL | 46 |
| Walters και συν 2006 | IV insulin vs N/S | 90-142 mg/dL | 251 |

needed to harm, NNH) ήταν 9 για συμπτωματική υπογλυκαιμία⁷⁹.

Η μεγαλύτερη κλινική μελέτη η οποία έχει εξετάσει το θέμα είναι η GIST-UK (Glucose Insulin Stroke Trial - United Kingdom) που αφορούσε 933 ασθενείς με οξύ ΑΕΕ (εντός 24ώρου) (τιμές γλυκόζης: 108-306 mg/dL), στους οποίους έγινε σύγκριση της ενδοφλέβιας (iv) χορήγησης διαλύματος γλυκόζης-καλίου-ινσουλίνης για >24h με στόχο τιμή γλυκόζης: 72-126 mg/dL έναντι iv χορήγηση υγρών (φυσιολογικός ορός). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι στους ασθενείς που χορηγήθηκε iv διάλυμα γλυκόζης-καλίου-ινσουλίνης πέτυχαν μείωση της γλυκόζης (10,3 mg/dL, $p < 0,001$), ενώ επιπλέον παρατηρήθηκε και στατιστικώς σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης (9 mmHg, $p < 0,0001$) χωρίς

όμως να παρατηρηθεί στατιστικώς σημαντικό κλινικό όφελος³⁰.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα ανωτέρω διατυπώθηκαν οι τελικές κατευθυντήριες οδηγίες από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό ΑΕΕ το 2008 και από την Αμερικανική Εταιρεία ΑΕΕ το 2013 στις οποίες συστήνεται η θεραπεία των επιπέδων γλυκόζης ορού >180 mg/dL με τιτλοποίηση δόσεων ινσουλίνης και η διατήρησή τους σε ένα εύρος 140-180 mg/dL υπό στενή παρακολούθηση ώστε να προληφθεί υπογλυκαιμία (Πίν. 2). Δεν πρέπει να λησμονείται σε καμία περίπτωση η άμεση μέτρηση της γλυκόζης με την άφιξη ενός ασθενούς με πιθανό ΑΕΕ στο τμήμα επειγόντων περιστατικών – κυρίως για τη διάγνωση και την άμεση αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας. Γενικά για την ενυδάτωση των

Πίνακας 2. Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στο οξύ ΑΕΕ της Ευρωπαϊκής και Αμερικανικής Εταιρείας ΑΕΕ.

| European Stroke Organization 2008 | American Heart Association / American Stroke Association 2013 |
|---|---|
| Συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης ορού (Class IV, GCP). | Περιορισμένος αριθμός αιματολογικών, πηκτικών και βιοχημικών διαγνωστικών εξετάσεων συστήνεται για την αρχική επείγουσα αξιολόγηση και μόνο η διερεύνηση της γλυκόζης αίματος πρέπει υποχρεωτικά να προηγείται πριν την έναρξη της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης (Class I; Level of Evidence B). |
| Συστήνεται η θεραπεία των επιπέδων γλυκόζης ορού >180 mg/dL με τιτλοποίηση δόσεων ινσουλίνης (Class IV, GCP). | Δεδομένα υποδεικνύουν ότι η εμμένουσα ενδονοσοκομειακή υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετά το ΑΕΕ σχετίζεται με χειρότερη έκβαση από ό,τι η ευγλυκαιμία και για τον λόγο αυτό συστήνεται η θεραπεία της υπεργλυκαιμίας με στόχο διατήρηση των επιπέδων σε ένα εύρος 140-180 mg/dL υπό στενή παρακολούθηση ώστε να προληφθεί υπογλυκαιμία στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ (Class IIa; Level of Evidence C). |

ασθενών αυτών στην οξεία φάση συστήνεται η χρήση *in vivo* φυσιολογικού ορού και η αποφυγή διαλυμάτων γλυκόζης.

Ωστόσο, πολλά παραμένουν τα αναπάντητα ερωτήματα όπως το αν η υπεργλυκαιμία αποτελεί αιτία ή είναι απλώς δείκτης κακής έκβασης, ποιες είναι οι ιδανικές τιμές ρύθμισης γλυκόζης αίματος και ποια η κατάλληλη χρονική στιγμή, διάρκεια και τύπος αγωγής, και αν υπάρχει τελικά κάποια διαφορά σε σχέση με τον διαφορετικό τύπο του ΑΕΕ.

Κλινικές μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη και εξετάζουν σχετικά θέματα είναι η “Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) Trial (NCT01369069)”, η “The Effect of Insulin on Infarct Size and Neurologic Outcome After Acute Stroke (NCT00373269)” και η “Mechanism of Hyperglycemia and Neuroprotection Effect of Pioglitazone in Acute Ischemic Stroke (NCT02195791)” (www.clinicaltrials.gov).

Abstract

Kakaletsis N. Hyperglycemia in acute cerebrovascular accident. *Hellenic Diabetol Chron* 2015; 2: 145-156.

Hyperglycemia in patients with acute stroke during hospital admission is frequent. Indeed, approximately up to two thirds of these patients have been reported to develop hyperglycemia. Causes of hyperglycemia observed in patients with acute stroke are the stress in the acute phase, undertreated existing diabetes mellitus (DM) or even undiagnosed DM. Whatever the cause is, it appears that hyperglycemia is associated with increased mortality and worse functional outcome in these patients either via the deterioration of brain injury or is simply an epiphenomenon, as an expected reaction against stress in the acute phase of stroke.

Βιβλιογραφία

1. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. Prevalence of admission hyperglycaemia across clinical subtypes of acute stroke. *Lancet* 1999; 353: 376-7.
2. Candelise L, Landi G, Orazio EN, Boccardi E. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 1985; 42: 661-3.
3. Jørgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994; 25: 1977-84.

4. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426-32.
5. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ* 1997; 314: 1303-6.
6. Murros K, Fogelholm R. Diabetes and stress hyperglycaemia in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 428.
7. Auriel E, Bornstein N.M. Management of Acute Ischemic Stroke – The HYPER-Link-Hypertension, Hyperglycemia and Hyperthermia. In: Bornstein N.M. *Stroke Practical Guides for Clinicians*. Basel: Karger, 2009: 105-12.
8. Quinn TJ, Lees KR. Hyperglycaemia in acute stroke – to treat or not to treat. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27 Suppl 1: 148-55.
9. Allport L, Baird T, Butcher K, MacGregor L, Prosser J, Colman P, et al. Frequency and Temporal Profile of Post-stroke Hyperglycemia Using Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2006; 9: 1839-44.
10. Oppenheimer SM, Hoffbrand BI, Oswald GA, Yudkin JS. Diabetes mellitus and early mortality from stroke. *Br Med J* 1985; 291: 1014-5.
11. van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke* 1993; 24: 1129-32.
12. Hatzitolios AI, Didangelos TP, Zantidis AT, Tziomalos K, Giannakoulas GA, Karamitsos DT. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease: which are the actual data? *J Diabetes Complications* 2009; 23: 283-96.
13. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002; 59: 669-74.
14. Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, Demchuk AM, Kasner S. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 331-3.
15. Demchuk AM, Tanne D, Hill MD, Kasner SE, Hanson S, Grond M, et al. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology* 2001; 57: 474-80.
16. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattini G, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322: 1769-74.
17. Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, Lumb PJ, Yudkin JS. Insulin therapy in type 2 diabetic subjects suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycaemic control. *Diabet Med* 1993; 10: 27-32.
18. Lin B, Ginsberg MD, Busto R. Hyperglycemic exacerbation

- tion of neuronal damage following forebrain ischemia: microglial, astrocytic and endothelial alterations. *Acta Neuropathol* 1998; 96: 610-20.
19. *Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB.* Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke* 1999; 30: 160-70.
 20. *Gisselsson L, Smith ML, Siesjo BK.* Hyperglycemia and focal brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 288-97.
 21. *Ginsberg MD, Prado R, Dietrich WD, Busto R, Watson BD.* Hyperglycemia reduces the extent of cerebral infarction in rats. *Stroke* 1987; 18: 570-4.
 22. *Prado R, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD, Busto R.* Hyperglycemia increases infarct size in collaterally perfused but not end-arterial vascular territories. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8: 186-92.
 23. *Sulter G, Eling JW, De Keyser J.* Increased serum neuron specific enolase concentrations in patients with hyperglycemic cortical ischemic stroke. *Neurosci Lett* 1998; 253: 71-3.
 24. *Bruno A, Biller J, Adams HP, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, et al.* Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology* 1999; 52: 280-4.
 25. *Uyttenboogaart M, Koch MW, Stewart RE, Vroomen PC, Luijckx GJ, De Keyser J.* Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke. *Brain* 2007; 130: 1626-30.
 26. *Dietrich WD, Alonso O, Busto R.* Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1993; 24: 111-6.
 27. *Martini SR, Kent TA.* Hyperglycemia in acute ischemic stroke: a vascular perspective. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27: 435-51.
 28. *Brown AM, Tekkok SB, Ransom BR.* Glycogen regulation and functional role in mouse white matter. *J Physiol* 2003; 549: 501-12.
 29. *Sanchez-Abarca LI, Tabernero A, Medina JM.* Oligodendrocytes use lactate as a source of energy and as a precursor of lipids. *Glia* 2001; 36: 321-9.
 30. *Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Carlidge NE, et al.* Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007; 6: 397-406.
 31. *Zhu CZ, Auer RN.* Optimal blood glucose levels while using insulin to minimize the size of infarction in focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 2004; 101: 664-8.
 32. *Ntaios G, Egli M, Faouzi M, Michel P.* J-shaped association between serum glucose and functional outcome in acute ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41: 2366-70.
 33. *Els T, Klisch J, Orszagh M, Hetzel A, Schulte-Monting J, Schumacher M, et al.* Hyperglycemia in patients with focal cerebral ischemia after intravenous thrombolysis: influence on clinical outcome and infarct size. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 89-94.
 34. *Lindsberg PJ, Kaste M.* Thrombolysis for acute stroke. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 73-80.
 35. *Lindsberg PJ, Soenne L, Roine RO, Salonen O, Tatlisumak T, Kallela M, et al.* Community-based thrombolytic therapy of acute ischemic stroke in Helsinki. *Stroke* 2003; 34: 1443-9.
 36. *Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, et al.* Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator – treated patients. *Stroke* 2003; 34: 1235-41.
 37. *Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, et al.* Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke* 2005; 36: 1705-9.
 38. *Ribo M, Molina CA, Delgado P, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Rovira A, et al.* Hyperglycemia during ischemia rapidly accelerates brain damage in stroke patients treated with tPA. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27: 1616-22.
 39. *Alvarez-Sabin J, Molina CA, Ribo M, Arenillas JF, Montaner J, Huertas R, et al.* Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion. *Stroke* 2004; 35: 2493-8.
 40. *Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S.* Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 349-53.
 41. *Stead LG, Jain A, Bellolio MF, Odufuye A, Gilmore RM, Rabinstein A, et al.* Emergency Department hyperglycemia as a predictor of early mortality and worse functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010; 13: 67-74.
 42. *Ho CL, Ang CB, Lee KK, Ng IH.* Effects of glycaemic control on cerebral neurochemistry in primary intracerebral haemorrhage. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 428-33.
 43. *Song EC, Chu K, Jeong SW, Jung KH, Kim SH, Kim M, et al.* Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 2215-20.
 44. *Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al.* Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067-72.
 45. *Godoy DA, Pinero GR, Svampa S, Papa F, Di Napoli M.* Hyperglycemia and short-term outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2008; 9: 217-29.
 46. *Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-22.

47. Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke* 2005; 36: 891-901.
48. Cui R, Iso H, Yamagishi K, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, et al. Diabetes mellitus and risk of stroke and its subtypes among Japanese: the Japan public health center study. *Stroke* 2011; 42: 2611-4.
49. Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley TH, Jr., Folsom AR. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke* 2006; 37: 2493-8.
50. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011; 108: 56-62.
51. Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby GV, Tilling K, et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke* 2003; 34: 688-94.
52. Kamalesh M, Shen J, Eckert GJ. Long term postischemic stroke mortality in diabetes: a veteran cohort analysis. *Stroke* 2008; 39: 2727-31.
53. Putaala J, Liebkind R, Gordin D, Thorn LM, Haapaniemi E, Forsblom C, et al. Diabetes mellitus and ischemic stroke in the young: clinical features and long-term prognosis. *Neurology* 2011; 76: 1831-7.
54. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke* 2003; 34: 1457-63.
55. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; 369: 283-92.
56. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 1006-18.
57. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112: 666-73.
58. Rundek T, Gardener H, Xu Q, Goldberg RB, Wright CB, Boden-Albala B, et al. Insulin resistance and risk of ischemic stroke among nondiabetic individuals from the northern Manhattan study. *Arch Neurol* 2010; 67: 1195-200.
59. Thacker EL, Psaty BM, McKnight B, Heckbert SR, Longstreth WT, Jr., Mukamal KJ, et al. Fasting and post-glucose load measures of insulin resistance and risk of ischemic stroke in older adults. *Stroke* 2011; 42: 3347-51.
60. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362: 800-11.
61. Melamed E. Reactive hyperglycaemia in patients with acute stroke. *J Neurol Sci* 1976; 29: 267-75.
62. Sewdarsen M, Jialal I, Vythilingum S, Govender G, Rajput MC. Stress hyperglycaemia is a predictor of abnormal glucose tolerance in Indian patients with acute myocardial infarction. *Diabetes Res* 1987; 6: 47-9.
63. Mankovsky BN, Metzger BE, Molitch ME, Biller J. Cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1996; 10: 228-42.
64. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-8.
65. Hamilton MG, Tranmer BI, Auer RN. Insulin reduction of cerebral infarction due to transient focal ischemia. *J Neurosurg* 1995; 82: 262-8.
66. Levine SR, Welch KM, Helpem JA, Chopp M, Bruce R, Selwa J, et al. Prolonged deterioration of ischemic brain energy metabolism and acidosis associated with hyperglycemia: human cerebral infarction studied by serial 31P NMR spectroscopy. *Ann Neurol* 1988; 23: 416-8.
67. Siesjo BK, Bendek G, Koide T, Westerberg E, Wieloch T. Influence of acidosis on lipid peroxidation in brain tissues in vitro. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 253-8.
68. OuYang YB, Mellergard P, Kristian T, Kristianova V, Siesjo BK. Influence of acid-base changes on the intracellular calcium concentration of neurons in primary culture. *Exp Brain Res* 1994; 101: 265-71.
69. Choi DW, Rothman SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Annu Rev Neurosci* 1990; 13: 171-82.
70. Olsen TS, Larsen B, Herning M, Skriver EB, Lassen NA. Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue. Evidence of an ischemic penumbra in patients with acute stroke. *Stroke* 1983; 14: 332-41.
71. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996; 347: 949-50.
72. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-40.
73. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumenthal HT. An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation* 1962; 25: 663-73.
74. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991; 229: 225-31.
75. Vehkavaara S, Seppala-Lindroos A, Westerbacka J, Groop PH, Yki-Jarvinen H. In vivo endothelial dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999; 22: 2055-60.
76. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hypergly-

- caemia. *Lancet* 2009; 373: 1798-807.
77. *Gray CS, Scott JF, French JM, Alberti KG, O'Connell JE.* Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age Ageing* 2004; 33: 71-7.
78. *Vancheri F, Curcio M, Burgio A, Salvaggio S, Gruttadauria G, Lunetta MC, et al.* Impaired glucose metabolism in patients with acute stroke and no previous diagnosis of diabetes mellitus. *Qjm* 2005; 98: 871-8.
79. *Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L.* Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: Cd005346.

Λέξεις-κλειδιά:

Υπεργλυκαιμία
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Σακχαρώδης διαβήτης
Υπεργλυκαιμία του στρες

Key-words:

Hyperglycemia
Stroke
Diabetes mellitus
Stress hyperglycemia