

# DIABETE MELLITO E SOTTOTIPI DI ICTUS

G. SILVESTRELLI, A. LANARI, G. CARDAIOLI, E. SAGGESE, \*M. DEANGELIS, G. CAPOCCHI, L. PARNETTI

Dipartimento di Neuroscienze; \*Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrine e Metaboliche, Università di Perugia, Perugia

## riassunto

Il diabete mellito (DM) rappresenta un importante fattore di rischio modificabile dell'ictus cerebrali. Nel paziente diabetico il rischio di ictus è di circa quattro volte più alto rispetto a quello del soggetto normale. Al fine di migliorare la conoscenza dell'eziopatogenesi dell'ictus si è cercato di analizzare quale fosse l'influenza del DM nei confronti dei diversi sottotipi dell'ictus. Sono state definite le caratteristiche demografiche e i principali fattori di rischio in 3197 pazienti affetti da primo ictus cerebrali, presenti nel *Perugia Hospital-Based Stroke Registry* in 78 mesi consecutivi (dal 1 gennaio 1998 al 30 giugno 2004). Ciascun ictus ischemico ed emorragico è stato classificato nello specifico sottotipo. La prevalenza di ciascun fattore di rischio è stata calcolata indipendentemente e successivamente valutata nei sottotipi di ictus con modelli di analisi univariata e regressione logistica. La prevalenza dell'ictus ischemico ed emorragico è risultata rispettivamente del 77% e del 23%; di tutti i pazienti il 18,6% era affetto da DM. Dall'analisi univariata il DM è risultato significativamente presente nell'ictus da malattia dei piccoli vasi, cardioembolico e da causa indeterminata (rispettivamente 29,7%,  $p < 0,001$  vs non-malattia dei piccoli vasi; 24,7%,  $p < 0,05$  vs non-cardioembolismo; 15,3%,  $p < 0,001$  vs non-causa indeterminata). Dall'analisi di regressione logistica il DM risulta avere un'associazione significativa con l'ictus ischemico da malattia dei piccoli vasi (OR = 1,88; CI 95% 1,25-2,39). L'unico fattore di rischio significativamente associato all'ictus emorragico è risultato il sesso maschile (OR = 1,61; CI 95% 1,2-2,16) per il sottotipo lobare. I nostri risultati confermano che l'ictus è una malattia eterogenea e indicano che il DM rappresenta un fattore di rischio indipendente per il sottotipo di ictus ischemico dovuto a malattia dei piccoli vasi. La conoscenza dei fattori di rischio e la loro diversa influenza riguardo i sottotipi di ictus permette di migliorare la prevenzione e la gestione delle malattie cerebrovascolari.

Parole chiave. Diabete mellito, aterosclerosi, sottotipi di ictus, fattori di rischio cerebrovascolare.

## summary

*Diabetes mellitus and stroke subtypes. Diabetes mellitus (DM) is an important modifiable risk factor for cerebrovascular diseases. The diabetic patient has a four-fold risk of stroke. To understand the etiopathogenetic mechanisms of stroke and to target prevention we need to know how each risk factor specially contributes to subtypes etiology. Our aims were to determine the profile of diabetic risk factor for ischemic and hemorrhagic stroke subtypes in our cohort from the Perugia Hospital-Based Stroke Registry. We analyzed the characteristics and the different risk factors of 3,197 first-ever consecutive stroke patients admitted to the Perugia General Hospital in the period between January 1, 1998 and June 30, 2004. Ischemic and hemorrhagic stroke subtypes were subdivided. The prevalence of cerebrovascular risk factors in each stroke subtype was analysed by means of univariate analysis and the role played by each risk factors was evaluated by means of logistic regression model. Ischemic and hemorrhagic stroke occurred in 2,461 (77%) and in 736 (23%) subjects respectively; DM occurred in 18.6% of all stroke patients. In univariate analysis DM was associated with ischemic stroke due to small vessel disease (29.7%,  $p < 0.001$  vs non-SVD), cardioembolism (24.7%,  $p < 0,05$  vs non-CE) and unknown cause (15.3%,  $p < 0,001$  vs non-UNK) respectively. In multivariate analysis, DM was associated with small vessel disease subtype (OR = 1.88; CI 95% 1.25-2.39). Male gender (OR = 1.61; CI 95% 1.2-2.16) was the only risk factor associated with lobar hemorrhage subtype stroke. We found that the different stroke categories are characterised by a particular profile of cerebrovascular risk factors. This is consistent with the heterogeneity of the pathologic substrate of stroke. Our data confirms that stroke is an heterogeneous syndrome. DM represents an independent risk factor for small vessel disease stroke subtype, while it is not associated with hemorrhagic stroke. Awareness of the risk factors and outcome in each subtype of stroke may need further insights regarding the surveillance and specific treatment of cerebrovascular disease.*

Key-words. Diabetes mellitus, atherosclerosis, stroke subtypes, cerebrovascular risk factors.

## Introduzione

Il diabete mellito (DM) rappresenta un importante fattore di rischio modificabile per la patologia cerebrovascolare. Numerosi studi osservazionali hanno chiaramente evidenziato un aumento dell'incidenza dell'ictus nelle popolazioni affette da DM (1-3). Nel paziente diabetico il rischio di ictus è di circa 3-4 volte più alto rispetto a quello del soggetto normale (4). Nel mondo sono più di 100 milioni i soggetti affetti da DM con tassi di prevalenza e di incidenza in continuo aumento, soprattutto per il DM di tipo 2 e per i soggetti più giovani (5, 6). Stime e proiezioni sul periodo 1990-2010 indicano la triplicazione a livello mondiale dei casi di DM di tipo 2. In Italia la prevalenza del DM si attesta intorno al 7%. La prevalenza di DM riscontrata nell'ictus acuto è di circa il 8-20% e il dato sorprendente è che di questi pazienti circa il 10-40% non sapeva di essere affetto da questa patologia (7). È evidente inoltre da dati epidemiologici e clinici come nei diabetici venga amplificata l'associazione di più fattori di rischio; il livello di glicemia nei soggetti diabetici viene considerato direttamente proporzionale al rischio cerebrovascolare.

Risulta chiaro dalla letteratura quanto il DM influenzi negativamente l'insorgenza e la prognosi delle malattie cerebrovascolari (8-10), ma ancora non è del tutto caratterizzata l'associazione tra DM e sottotipi di ictus. Riportiamo i dati di una casistica di oltre tremila pazienti affetti da ictus ricoverati presso l'Ospedale di Perugia in più di sei anni consecutivi.

## Materiali e metodi

I dati sono stati ricavati dal Registro Ospedaliero dell'Ictus di Perugia (PSR: *Perugia Hospital-Based Stroke Registry*) (11, 12) in settantotto mesi consecutivi dal 1 gennaio 1998 al 30 giugno 2004. Il PSR è un registro ospedaliero dell'ictus di tipo osservazionale e prospettico della città di Perugia, Umbria, che ha una popolazione di 148.575 abitanti (70.622 maschi e 77.953 femmine, con età media di 45,2 anni, e il 36,3%  $\geq$  65 anni) (13). Tutti i pazienti con diagnosi di primo ictus alla dimissione vengono inclusi nel PSR; i casi di attacco ischemico transitorio (TIA), di emorragia subaracnoidea e di trombosi venosa profonda vengono esclusi. La definizione di ictus è in accordo con quella riconosciuta dall'OMS (14). I fattori di rischio analizzati sono: età, sesso, ipertensione arteriosa, storia familiare di ictus, cardiopatia ischemica ed embolica, DM, fumo di sigarette, ex-fumatore, iperlipidemia (tipo IIB), ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, etilismo, obesità,

pregresso TIA e cefalea. La definizione di ciascun fattore di rischio viene data in accordo con quelle di Bogousslavsky (15) e Vemmos (16). Tutti i dati presenti nel PSR vengono raccolti da specialisti neurologi dedicati alla compilazione del registro dell'ictus in accordo alle indicazioni metodologiche riportate nel Lausanne Stroke Registry (15) e costantemente revisionati al momento dell'immissione nel database del PSR dal personale incaricato. È stato considerato DM un valore di glicemia a digiuno uguale o superiore a 126 mg/dl, la glicemia dopo carico (due ore dopo pasto o carico orale di 75 g di glucosio) uguale o superiore a 200 mg/dl (17). In relazione alla numerosità del campione e alla raccolta dei dati alla dimissione in più reparti dell'ospedale non è stato possibile valutare per tutti i pazienti detteghi glicemici più specifici quali l'emoglobina glicosilata, la glicemia a digiuno o dopo carico di glucosio e poterli quindi considerare uniformemente per l'analisi statistica. In tutti i pazienti, la TC encefalo viene eseguita entro la prima settimana di ricovero. L'ictus di tipo ischemico è suddiviso, secondo i criteri TOAST (18), in cinque sottotipi: malattia dei grandi vasi (LVD), cardioembolico (CE), malattia dei piccoli vasi (SVD), causa non conosciuta (UNK) e altre cause note (OTHER). L'ictus di tipo emorragico è stato suddiviso in due sottogruppi, secondo la classificazione proposta da Woo (19), in lobare (LH) e non lobare (NLH); l'ictus di tipo lobare include principalmente la corteccia e la sottostante sostanza bianca e quello non lobare include principalmente i nuclei della base, la sostanza bianca periventricolare, il talamo, la capsula interna, il cervelletto e il tronco dell'encefalo.

### Analisi statistica

L'analisi statistica descrittiva è stata eseguita per le caratteristiche demografiche dei pazienti con ictus ricoverati in ambiente ospedaliero. Il confronto dei fattori di rischio qualitativi è stata eseguita con il test del  $\chi^2$  con la correzione di Yate o del test esatto di Fischer; il Mann and Whitney's U test è stato utilizzato per il confronto delle variabili quantitative. Tutte le variabili sono state dicotomizzate come presente o assente e successivamente confrontato ciascun sottotipo di ictus con i rimanenti sottotipi di ictus (SVD vs non-SVD; CE vs non-CE; UNK vs non-UNK; OTHER vs non-OTHER; LH vs non-LH e non-LH vs LH) attraverso il test del  $\chi^2$  test. L'analisi multivariata con regressione lineare logistica è stata utilizzata per determinare l'associazione di tutti i fattori di rischio con i diversi sottotipi di ictus, inseriti come variabili indipendenti. *Odds ratio* (OR) e l'intervallo di confidenza al 95% (CI) sono state calco-

late dal coefficiente beta e dall'errore standard. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il programma SPSS (versione 11.5).

## Risultati

Sono stati analizzati 3197 pazienti consecutivi con primo ictus (età media  $73,8 \pm 13,4$  anni, quella maschile era di 71,4 anni e quella femminile era di 75,2 anni;

intervallo da 22 a 99 anni; 1647 maschi); 2586 (80,9%) erano residenti a Perugia. L'ictus di tipo ischemico era presente in 2461 (77%) pazienti e quello di tipo emorragico in 736 (23%) pazienti. Nella tabella I viene riportata la distribuzione dei fattori di rischio nei diversi sottotipi di ictus. Sono state riscontrate delle differenze statisticamente significative nella diversa associazione tra i fattori di rischio analizzati e ciascun sottotipo di ictus. Dall'analisi logistica univariata il DM è risultato significativamente associato all'ictus da malattia dei piccoli vasi, cardioembolico e da causa indeterminata (rispetti-

Tab. I. PSR: fattori di rischio e sottotipi di ictus.  
Frequenza dei fattori di rischio per i sottotipi di ictus ischemico ed emorragico

Fattori di rischio	N. pazienti 3.197 (%)	Ictus ischemico (77%)				Ictus emorragico (23%)		
		SVD n = 910 (37%)	CE n = 495 (20,1%)	LVD n = 529 (21,5%)	UNK n = 374 (15,2%)	OTHER n = 153 (6,2%)	LH n = 309 (42%)	NLH n = 427 (58%)
Età ≤ 84 anni	2.609 (81,6)	85,3	72,7 ***	73,4 ***	80,1	90,8 ***	87,4 **	88
Età ≥ 85 anni	588 (18,4)	14,7	33,3 ***	32,6 ***	19,9	9,2 ***	12,6 **	12
Sesso maschile	1.647 (51,5)	54,9 ***	44,5 *	50,5	48,1	62,4 ***	58,9	51
Sesso femminile	1.550 (48,5)	45,1 ***	55,5 *	49,5	51,9	37,6 ***	41,1	49
Iperensione arteriosa	1.905 (59,6)	67,5 **	57,8	60,6	46,3 *	53,3 ***	58,1	56,9
Familiarità per ictus	1.349 (42,2)	50,2 ***	47,1	44,5	44,1	25,7 *	23,3 ***	33,2
Patologia vascolare	860 (26,9)	24,7 *	50,5 *	26,9	24,2 ***	20,2 ***	19,5	16,5
Cardiopatía embolica	726 (22,7)	10,8 *	81,4 *	14,5 *	9,6 *	10,1 *	12,6	11,3
Fumo di sigarette	687 (21,5)	20,7 ***	8,7 *	17,4	14,8	21,1	9,9	13,6
Ex fumatore	617 (19,3)	22,3	21,6	20,8	22,9	20,5	16,2	17,5
<b>Diabete mellito</b>	<b>595 (18,6)</b>	<b>29,7 *</b>	<b>24,7 ***</b>	<b>20,7</b>	<b>15,3 *</b>	<b>20,2</b>	<b>15,9</b>	<b>16,4</b>
Iperlipemia (tipo IIB)	486 (15,2)	11,2 ***	13,5 ***	7,8	7,7	10,1	5,1	6,4
Ipercolesterolemia	380 (11,9)	20,4 ***	13,1 **	19,7 **	13,3	11,9	7,8	10,1
Ipertrigliceridemia	307 (9,6)	11,4 ***	6,7 ***	8,4	10	5,5	7,9	7,4
Etilismo	269 (8,4)	7,1	5,1	5,8	7,4	7,4	4,2	7,4
Obesità	214 (6,7)	19,1 *	11,3	10,2	9,3 ***	11,9	4,9	6,1
Precedente TIA	195 (6,1)	7,6	7,3	8,2	6,3	4,6	2,2	3,9
Storia di cefalea	80 (2,5)	1,5	2,8	3,4	2,2	5,4	3,1	3,5

Dati in percentuale: (SVD vs non-SVD; CE vs non-CE; LVD vs non-LVD; UNK vs non-UNK; OTHER vs non-OTHER; LH vs non-LH) \* p < 0,001; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,05. Dati in media per l'età.

vamente 29,7%,  $p < 0,001$  vs non-SVD; 24,7%,  $p < 0,05$  vs non-CE; 15,3%,  $p < 0,001$  vs non-UNK).

Dall'analisi di regressione logistica multivariata emergono fattori di rischio indipendenti associati ai diversi sottotipi di ictus ischemico ed emorragico. I fattori di rischio associati al SVD sono l'obesità (OR = 2,14; CI 95% 1,62-2,78), il DM (OR = 1,79; CI 95% 1,22-2,39), il fumo di sigarette (OR = 1,68; CI 95% 1,17-2,21), la familiarità per ictus cerebri (OR = 1,53; CI 95% 1,34-1,95), l'iperlipemia di tipo IIB (OR = 1,51; CI 95% 1,03-2,15), l'ipercolesterolemia (OR = 1,50; CI 95% 1,16-2,09), l'ipertensione arteriosa (OR = 1,41; CI 95% 1,13-1,67) e l'età (OR = 1,01; CI 95% 1-1,08). I fattori di rischio associati al CE sono la cardiopatia embolica (OR = 15,43; CI 95% 12,47-21,57), la patologia vascolare (OR = 1,38; CI 95% 1,24-1,93) e l'età (OR = 1,01; CI 95% 1-1,03). I fattori di rischio associati al LVD comprendono i pregressi TIA (OR = 1,9; CI 95% 1,13-2,82), l'ipercolesterolemia (OR = 1,67; CI 95% 1,15-2,12), il fumo di sigaretta (OR = 1,45; CI 95% 1,04-2,23), la familiarità per ictus (OR = 1,29; CI 95% 1,17-1,63) e l'età (OR = 1,03; CI 95% 1,01-1,07). L'essere ex fumatore (OR = 1,43; CI 95% 1-2,21) è il solo fattore di rischio associato all'ictus di natura non determinata. Riguardo ai sottotipi di ictus emorragico l'unico fattore di rischio associato all'ictus emorragico di tipo lobare è il sesso maschile (OR = 1,61; CI 95% 1,2-2,16). L'ipercolesterolemia sembra avere un effetto protettivo per l'ictus emorragico sia per il sottotipo LH (OR = 0,55; CI 95% 0,32-0,91) sia per quello NLH (OR = 0,63; CI 95% 0,41-0,95); la stessa obesità sembra avere un minimo effetto protettivo per i sottotipi emorragici di ictus.

## Discussione

La gestione dell'ictus inizia dalla prevenzione primaria e, perché questa possa essere svolta correttamente e sempre più mirata al singolo soggetto, è indispensabile conoscere come ciascun fattore di rischio e/o l'associazione degli stessi influenzi l'insorgenza e il decorso dei diversi tipi e sottotipi di ictus. Nei Paesi industrializzati, tra cui l'Italia, l'ictus rappresenta la seconda-terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie, responsabile del 10-12% di tutti i decessi per anno; rappresenta inoltre la principale causa di invalidità nelle comunità occidentali con un tasso di invalidità grave a un anno dal primo evento del 15% e invalidità lieve del 40% (20).

Se il rapporto tra malattie cerebrovascolari e DM, alla luce dell'evidenza scientifica che ne ha definito l'associazione, risulta ormai una realtà consolidata (21), non ancora completamente definita appare la relazione esi-

stente tra DM e sottotipi di ictus cerebri. I risultati del PSR, significativi per numerosità e periodo dell'osservazione, sono sovrapponibili a quelli di altri registri ospedalieri dell'ictus presenti in letteratura. Nel nostro studio è stata valutata l'associazione dei diversi fattori di rischio per ciascun sottotipo di ictus vs i rimanenti con l'analisi univariata. Dall'analisi multivariata con regressione logistica, è stata quantificata la reale probabilità per ciascun fattore di rischio di favorire l'insorgenza di un ictus, indipendentemente dalla coesistenza di altri fattori, sempre riguardo a pazienti affetti da ictus essendo il PSR un registro ospedaliero e non di popolazione.

In questi ultimi anni diversi studi hanno analizzato l'associazione tra DM e ictus ischemico; già lo studio di Framingham (22) ha evidenziato come l'incidenza dell'infarto cerebrale su base aterotrombotica nei soggetti diabetici di età compresa tra 45 e 74 anni sia da 2,5 a 3,5 volte maggiore rispetto ai non diabetici; nel 1993 nell'ambito dell'Honolulu Heart Program (23) è stata analizzata l'associazione tra intolleranza ai carboidrati e DM e l'aumento dell'incidenza di ictus in una coorte di nippo-americani di età media, seguiti per circa 22 anni. Più recentemente il Copenhagen Stroke Study (24), il Northern Sweden MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) (25) e il NHA-NES (National Health and Nutrition Examination Survey) (26) hanno ribadito nei diabetici rispetto ai non diabetici: 1) la maggiore prevalenza e ricorrenza degli eventi ischemici cerebrali; 2) la maggiore gravità in termini di deficit neurologico e di prognosi; 3) la maggiore incidenza nelle donne rispetto agli uomini (23, 26). Il Copenhagen Stroke Study (24) ha mostrato nei diabetici rispetto ai non diabetici: 1) un'età di insorgenza dello stroke ischemico minore (2-3 anni più giovani); 2) un'incidenza di emorragia cerebrale sei volte minore; 3) una maggiore mortalità (24% vs 17%); e 4) un incremento del rischio relativo di ictus ischemico di circa 2.

Nei sottotipi di ictus ischemico, secondo i criteri TOAST (18), emerge una diversa distribuzione nella popolazione diabetica con una maggiore prevalenza del sottotipo lacunare rispetto agli altri sottotipi (27). La peculiare associazione DM e ictus ischemico, da un lato trova sufficiente giustificazione patogenetica nel profilo vascolare di tipo macroangiopatico del paziente diabetico e dall'altro nella tipica microangiopatia diabetica (28). Se, infatti, l'aterosclerosi carotidea e dei vasi intracerebrali rappresentano le cause principali di ischemia cerebrale nel soggetto non diabetico, nel diabetico assume particolare rilievo la patologia dei piccoli vasi perforanti cerebrali che rende conto dell'elevata prevalenza del sottotipo lacunare nella popolazione


**Lavoro originale**

25, 59-65, 2005

diabetica (29, 30). Il caratteristico profilo macroangiopatico del paziente diabetico appare legato all'esaltazione dei meccanismi di glicazione, ossidazione, disfunzione endoteliale, iperaggregabilità piastrinica, insulino-resistenza, ipofibrinolisi; tutto ciò è responsabile della caratteristica diatesi trombofilica e dell'elevata prevalenza di aterosclerosi carotidea del diabetico (31). Nonostante studi su base autoptica abbiano documentato una maggiore prevalenza di stenosi carotidea > 50% nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici (7,8% vs 0,7%), in realtà questa appare responsabile soltanto del 28-30% dei casi di ischemia cerebrale (25, 32), assumendo quindi un ruolo secondario rispetto alla caratteristica malattia dei vasi perforanti cerebrali (30). Piccole aree infartuali, sottocentimetriche, rappresentano spesso il risultato dell'occlusione di una singola arteria perforante profonda, substrato anatomopatologico delle sindromi lacunari che costituiscono la principale manifestazione clinica di ischemia cerebrale acuta nel soggetto diabetico. Pertanto la patogenesi dell'infarto lacunare sarebbe da attribuire alla "complessa" malattia dei piccoli vasi (18, 30, 33-35). L'associazione tra DM e ictus ischemico da SVD nella casistica del PSR è emersa dall'analisi multivariata con regressione logistica, confermando il ruolo del DM quale fattore di rischio capace di aumentare significativamente il rischio di sviluppare un ictus lacunare indipendentemente dalla concomitanza di altri fattori di rischio.

Studi più recenti hanno inoltre analizzato la relazione tra DM e nuovi fattori di rischio come la microalbuminuria e l'iperproinsulinemia (36-38) nell'incremento del rischio di ictus.

Un discorso a parte merita invece il ruolo patogenetico e prognostico dell'iperglicemia nella fase acuta dell'ictus ischemico. Numerosi studi sperimentali condotti su animali e sull'uomo ne suggeriscono il possibile ruolo di effettore del danno ischemico cerebrale acuto attraverso un incremento dei livelli di acidosi dovuti all'ipossia, l'aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica e del rischio di trasformazione emorragica dell'area infartuata (8, 39-41). A tale proposito numerosi studi clinici hanno già sottolineato l'influenza negativa dell'iperglicemia nella fase acuta dell'ictus ischemico sull'outcome clinico (8, 39, 42-48). Non vi è ancora evidenza se l'iperglicemia nella fase acuta dell'ictus ischemico nell'uomo rappresenti soltanto una reazione allo stress acuto costituito dall'ischemia cerebrale o se debba, invece, considerarsi nel contesto di una relazione causa-effetto tra danno neuronale e livelli di glicemia (42, 48-50). Anche nel trattamento dell'ictus ischemico in fase iperacuta con rt-PA il DM rappresenta un fattore prognostico negativo (8, 51-53);

l'associazione del DM con altri fattori di rischio può rappresentare un criterio di esclusione per il trattamento fibrinolitico.

Molti aspetti rimangono ancora da definire riguardo l'influenza del DM sull'ictus emorragico. In letteratura non ci sono precedenti studi che mettano a confronto l'influenza del DM come fattore di rischio per l'emorragia cerebrale in sede tipica e atipica. A livello sperimentale è stato evidenziato come l'iperglicemia incrementi l'edema e la necrosi perilesionale nelle emorragie cerebrali (54). I nostri risultati confermano l'influenza negativa del DM sull'insorgenza dell'ictus cerebrali di tipo emorragico indipendentemente dal sottotipo.

Sulla base dei dati epidemiologici e della frequente presenza di altri fattori di rischio additivi, la prevenzione del rischio cerebrovascolare nel soggetto diabetico si concretizza in interventi di prevenzione primaria e secondaria che riguardano essenzialmente l'applicazione di adeguate norme igienico-dietetiche, il controllo glicemico scrupoloso (55), l'impiego di farmaci ad azione vasoprotettiva come gli ACE-inibitori (56), di antiaggreganti (57) e di ipocolesterolemizzanti come le statine, tutti farmaci che, nell'ambito di trial controllati (HOPE, PROGRESS, CAPRIE, LIPID, CARE, WOSCOPS, 4S, CARDS ecc.) hanno dimostrato la loro efficacia nel ridurre l'incidenza di eventi cerebrovascolari in un soggetto a elevato rischio cardiovascolare come il soggetto diabetico.

La diagnosi precoce del diabete di tipo 2 costituisce la premessa indispensabile per un tempestivo trattamento dell'iperglicemia e quindi per la prevenzione delle complicanze a lungo termine della malattia. Infatti, mentre nel diabete di tipo 1 l'inizio della malattia e la sua diagnosi sono per lo più coincidenti nel tempo, nel diabete di tipo 2 tra l'esordio della malattia e la diagnosi possono passare molti anni, cosicché, spesso, complicanze vascolari sono già presenti al momento della diagnosi. Pressante è quindi l'esigenza clinica di una diagnosi precoce del diabete mellito di tipo 2 in modo da poter agire efficacemente nella prevenzione del rischio cardiovascolare attraverso un buon compenso glicemico.

## Conclusioni

Il DM rappresenta un importante fattore di rischio modificabile sia per la patologia cardiologica sia per quella cerebrovascolare. La relazione tra DM e malattia cerebrovascolare, anche alla luce delle più recenti evidenze scientifiche, sta assumendo sempre maggiore rilevanza, tanto da farci ritenere che il paziente diabetico rappresenti un paziente ad alto rischio da seguire

attentamente. La prevenzione primaria caratterizzata essenzialmente nella diagnosi precoce e conseguente ottimale controllo glicemico rappresenta oggi uno degli obiettivi più importanti da perseguire. La conoscenza dell'associazione patogenetica che il DM ha nei diversi sottotipi di ictus ha lo scopo di migliorare le strategie di prevenzione non solo su popolazione, ma anche su singolo paziente.

## Bibliografia

1. Biller J, Love BB: Diabetes and stroke. *Med Clin North Am* **77**, 93-110, 1993
2. Bell DSH: Stroke in the diabetic patients. *Diabetes Care* **17**, 213-219, 1994
3. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC: Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* **32**, 2559-2566, 2001
4. Ho JE, Paultre F, Mosca L: Women's Pooling Project. Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project. *Stroke* **34**, 2812-2816, 2003
5. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* **23**, 381-389, 2000
6. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA: Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* **108**, 1527-1532, 2003
7. 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* **33**, 71-77, 2004
8. Lindesberg PJ, Roine RO: Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke* **35**, 363-364, 2004
9. Mankovsky BN, Ziegler D: Stroke in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* **20**, 268-287, 2004
10. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyst G: Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology* **62**, 1558-1562, 2004
11. Silvestrelli G, Corea F, Paciaroni M, Milia P, Palmerini F, Parnetti L, Gallai V: The Perugia hospital based stroke registry: report of the 2<sup>nd</sup> year. *Clinical and Experimental Hypertension* **24**, 485-491, 2002
12. Paciaroni M, Silvestrelli G, Caso V, Corea F, Venti M, Milia P, Tambasco N, Parnetti L and Gallai V: Neurovascular territory involved in different etiological subtypes of ischemic stroke in the Perugia Stroke Registry. *Eur J Neurol* **10**, 361-365, 2003
13. ISTAT – Istituto Nazionale di Statistica. 2003.
14. WHO Task Force on Stroke and other cerebrovascular Disorders: Stroke. Recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. *Stroke* **20**, 1407-1431, 1989
15. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F: The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1.000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* **19**, 1083-1092, 1988
16. Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, Zis VP, Stamatelopoulos S: The Athens stroke registry: results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovasc Dis* **10**, 133-141, 2000
17. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **26**, 3160-3167, 2003
18. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* **24**, 35-41, 1993
19. Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, Khoury JC, Szaflarski JP, Gebel J, Shukla R, Pancioli AM, Jauch EC, Menon AG, Deka R, Carrozzella JA, Moomaw CJ, Fontaine RN, Broderick JP: Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study. *Stroke* **3**, 1190-1195, 2002
20. Stroke Prevention and Education Awareness Diffusion (SPREAD) 2003
21. 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* **32**, 2426-2432, 2001
22. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* **241**, 2035-2038, 1979
23. Burchfield CM, Curb D, Rodriguez BL, Abbott R, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke* **25**, 951-957, 1994
24. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS: Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* **25**, 1977-1984, 1994
25. Stegmayr B, Asplund K, Wester PO: Trends in incidence, case fatality rate and severity of stroke in Northern Sweden. *Stroke* **25**, 1738-1745, 1994
26. Quereshi AL, Giles WH, Croft JB: Impaired glucose tolerance and the likelihood of nonfatal stroke and myocardial infarction: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Stroke* **29**, 1329-1332, 1998
27. Stegmayr B, Asplund K: Diabetes as a risk factor for stroke: a population perspective. *Diabetologia* **38**, 1061-1068, 1995
28. Beckman JA, Creager MA, Libby P: Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* **287**, 2570-2581, 2002
29. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C: The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* **18**, 545-551, 1987
30. Boiten J, Lodder J: Lacunar infarcts: pathogenesis and validity of the clinical syndromes. *Stroke* **22**, 1374-1378, 1991

31. Aronson D, Rayfield EJ: How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol* **8**, 1, 2002
32. Kameyama M, Fushimi H, Uda F: Diabetes mellitus and cerebral vascular disease. *Diabetes Res Clin Pract* **24**, S205-S208, 1994
33. Lukovits TG, Mazzone TM, Gorelick TM: Diabetes mellitus and cerebrovascular disease. *Neuroepidemiology* **18**, 1-14, 1999
34. Warlow GP, Dennis MS, Van Gijin J et al: Stroke: a practical guide to management. Blackwell Science, Oxford, UK, 2000
35. Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby GV, Tilling K, Di Carlo A, Inzitari D, Wolfe CD, Moreau T, Giroud M, European BIOMED Study of Stroke Care Group: Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke* **34**, 688-694, 2003
36. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Wynn M. Microalbuminuria in ischemic stroke. *Arch Neurol* **56**, 699-702, 1999
37. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M: Proteinuria is an independent risk factor for ischemic stroke in non insulindependent diabetes mellitus. *Stroke* **30**, 1787-1791, 1999
38. Lindahl B, Dinesen B, Eliasson M, Roder M: High proinsulin levels precede first-ever stroke in a nondiabetic population. *Stroke* **31**, 2936-2941, 2000
39. Toni D, Sacchetti ML, Argentino C et al: Does hyperglycaemia play a role in the outcome of acute ischaemic stroke patients? *J Neurol* **239**, 382-386, 1992
40. Bruno A, Biller J, Adam HP, Clarke WR: Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. *Trial Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Neurology* **52**, 280-284, 1999
41. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO: Ischemic stroke subtypes: population-based study of functional outcome, survival and recurrence. *Stroke* **31**, 1062-1068, 2000
42. Woo E, Ma JT, Robinson JD, Yu YL: Hyperglycaemia is a stress response in acute stroke. *Stroke* **19**, 1159-1164, 1988
43. Woo J, Lam CW, Kay R, Wong AH, Teoh R, Nicholls MG: The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol* **47**, 1174-1177, 1990
44. Cazzato G, Zorzon M, Mase G, Iona LG: Hyperglycemia at ischemic stroke onset as prognostic factor. *Ital J Neurol Sci* **12**, 283-288, 1991
45. Woo J, Kay R, Yuen YK, Nicholls MG: Factors influencing long-term survival and disability among three-month stroke survivors. *Neuroepidemiology* **11**, 143-150, 1992
46. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M: Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* **25**, 1157-1164, 1994
47. 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* **314**, 1303-1306, 1997
48. Larrue V, von Kummer R, Del Zoppo G: Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* **28**, 957-960, 1997
49. Gray CS, Taylor R, French JM et al: The prognostic value of stress hyperglycaemia and previously unrecognized diabetes in acute stroke. *Diabet Med* **4**, 237-240, 1987
50. Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, Fineberg SE, Tierney WR: Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* **59**, 67-71, 2002
51. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Linda Chi T, Hu W, Wein TH, Hardy RJ, Grotta JC, Buchan AM: Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* **30**, 34-39, 1999
52. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE, NINDS rt-PA Stroke Study Group: Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* **59**, 669-674, 2002
53. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, Codina A, Quintana M: Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke* **34**, 1235-1241, 2003
54. Song EC, Chu K, Jeong SW, Jung KH, Kim SH, Kim M, Yoon BW: Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke* **34**, 2215-2220, 2003
55. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352**, 837-853, 1998
56. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* **342**, 145-153, 2000
57. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laasko M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* **339**, 229-234, 1998

Corrispondenza a: dott. Giorgio Silvestrelli, Dipartimento di Neuroscienze, Via E. dal Pozzo, 06126 Perugia  
e-mail: silvestrelli@tin.it

Pervenuto in Redazione il 31/12/2004 - Accettato per la pubblicazione il 25/5/2005