

# Rassegne

## Diabete mellito e ictus

Giuseppe Licata, Antonino Tuttolomondo, Domenico Sinagra, Antonio Pinto\*

Istituto di Clinica Medica I, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, \*Cattedra di Fisiopatologia Medica, Università degli Studi, Palermo

**Key words:**

**Atherosclerosis;  
Diabetes mellitus;  
Hypertension.**

Ischemic stroke represents the third mortality cause after cardiac diseases and tumors and the relationship between diabetes and stroke incidence is still unclear. Several studies (Framingham, Copenhagen Stroke Study, Northern Sweden MONICA, NHANES) showed a higher prevalence, recurrence rate and worse prognosis of stroke in diabetic subjects. As for cerebral ischemia pathogenesis small vessel disease of deep perforating arterioles plays a crucial role although the higher cerebrovascular risk is also related to the additional risk factors and the characteristic atherogenic diabetic profile.

Significant appears the pathogenetic role of acute hyperglycemia as a direct neuronal damage mediator and negative prognostic marker. On the basis of epidemiological data, cerebrovascular risk prevention in diabetic subjects consists of secondary prevention strategies regarding glycemic control, vascular protection by ramipril and perindopril, statins and antiplatelet drugs like acetylsalicylic acid and clopidogrel as shown by randomized trials (UKPDS, DCCT, HOPE, PROGRESS, 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, CAPRIE, etc.).

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (5): 471-477)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 7 febbraio 2002; accettato il 27 febbraio 2002.

Per la corrispondenza:

Prof. Giuseppe Licata

Istituto di  
Clinica Medica I  
Dipartimento Biomedico  
di Medicina Interna  
e Specialistica  
Università degli Studi  
Azienda Universitaria  
Policlinico  
Piazza delle Cliniche, 2  
90127 Palermo  
E-mail:  
pinto@neomedia.it

### Introduzione

*"Our knowledge of disorders of the cerebral circulation and their manifestations is deficient in all aspects"*. Questa considerazione, che apre il capitolo dedicato alle malattie cerebrovascolari di un famoso trattato degli inizi del XX secolo ad opera di Oppenheim<sup>1</sup>, mantiene in buona parte, anche 90 anni dopo, la sua veridicità che assume toni addirittura beffardi se si pensa agli enormi progressi compiuti in altri settori della medicina rispetto al campo delle malattie cerebrovascolari. Infatti, ancora oggi si ha grande difficoltà a caratterizzare la dinamica dell'ictus specie del tipo ischemico.

### Epidemiologia

Nei paesi industrializzati, tra cui l'Italia, l'ictus è la terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie in quanto responsabile del 10-12% di tutti i decessi per anno con 400 000 morti per i paesi della Comunità Europea; rappresenta inoltre la principale causa di invalidità nelle comunità occidentali con un tasso di invalidità grave ad 1 anno dal primo evento del 15% ed invalidità lieve del 40%<sup>2,3</sup>.

Considerando insieme Stati Uniti ed Europa occidentale il numero di nuovi casi di ictus è per ogni anno di circa 1.75 milioni (l'85% di tipo ischemico) rappresentando il 27-30% di tutti i decessi<sup>2</sup>.

Se l'associazione tra malattie cardiovascolari e diabete mellito, alla luce dell'evidenza scientifica che ne ha sottolineato l'importanza, rappresenta ormai una realtà consolidata, minore attenzione ha invece goduto la relazione esistente tra diabete mellito e malattia cerebrovascolare.

In questi anni diversi studi hanno analizzato l'associazione tra diabete ed ictus ischemico; già lo studio di Framingham<sup>4</sup> 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<sup>5</sup> è stata analizzata l'associazione tra ridotta tolleranza agli idrati di carbonio e diabete e l'incidenza di ictus in una coorte di nipponici di età media seguiti per circa 22 anni e suddivisi in quattro gruppi sulla base dei valori glicemici. In confronto con i soggetti "low normal" (< 151 mg/dl) i soggetti dei gruppi "high normal" (151-224 mg/dl), "asymptomatic high" (> 225 mg/dl)

and “known diabetes” avevano un rischio significativamente maggiore di ictus tromboembolico.

Più recentemente il Copenhagen Stroke Study<sup>6</sup>, il Northern Sweden MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease)<sup>7</sup> ed il NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)<sup>8</sup> hanno ribadito la maggiore prevalenza e ricorrenza degli eventi ischemici cerebrali nel soggetto diabetico rispetto al non diabetico, la maggiore gravità in termini di deficit neurologico e la peggiore prognosi, la maggiore incidenza nelle donne diabetiche rispetto agli uomini diabetici<sup>5,8</sup>. Il Copenhagen Stroke Study<sup>6</sup> ha inoltre mostrato un’età di insorgenza dello stroke ischemico minore nei diabetici rispetto ai non diabetici (3.2 anni più giovani), un’incidenza di emorragia cerebrale 6 volte minore nei diabetici, una maggiore mortalità nei soggetti diabetici (24 vs 17%) ed un incremento del rischio relativo di ictus di 1.8.

Nel 1993 nell’ambito del trial TOAST (Org 10172 in Acute Stroke Treatment)<sup>9</sup> è stata sviluppata una classificazione dell’ictus ischemico comprendente cinque sottotipi diagnostici: 1) aterosclerosi delle grandi arterie; 2) cardioembolico; 3) da occlusione delle piccole arterie (lacunare); 4) ictus da altra causa determinata; 5) ictus da causa non determinata. La peculiarità dell’evento ischemico cerebrale nel soggetto diabetico emerge anche dalla diversa distribuzione dei sottotipi diagnostici TOAST nella popolazione diabetica con una maggiore prevalenza del sottotipo lacunare rispetto agli altri sottotipi diagnostici<sup>9-12</sup>.

Questo dato di prevalenza è confermato anche da un nostro studio (Pengo et al., dati non pubblicati) relativo ad una coorte di 159 soggetti (Tab. I) ricoverati nel quinquennio 1996-2000 presso la Divisione di Medicina Interna e Cardioangiologia del Policlinico Universitario di Palermo con diagnosi di ictus ischemico acuto. Per quanto riguarda invece l’outcome clinico e la prognosi i risultati del nostro studio appaiono peculiari, in quanto il sottotipo lacunare è risultato associato ad un minor grado di deficit neurologico all’ingresso (valuta-

to mediante Scandinavian Stroke Scale) (Tab. II) e ad un migliore outcome clinico in termini di grado di invalidità (valutato attraverso Rankin score) alla dimissione ed al follow-up di 6 mesi (Tab. III). Risulterebbe, pertanto, una relativa benignità del sottotipo lacunare che appare in contrasto con quanto pubblicato da altri autori<sup>13-15</sup> riguardo alla maggiore gravità e alla peggiore prognosi dell’ictus ischemico nel soggetto diabetico. Riteniamo, quindi, che questo sia un problema del tutto aperto che vada ulteriormente approfondito.

**Tabella II.** Analisi ANOVA dei punteggi Scandinavian Stroke Scale (SSS) all’ammissione tra i differenti sottotipi TOAST.

Sottotipo TOAST	Media ± DS	F	p
		188.4	0.0001
LAAS*	30.9 ± 2.3		
CEI**	25.9 ± 3.4		
LAC***	43.9 ± 2.9		
ODE§	32.8 ± 3.5		
UDE§§	28.9 ± 3.2		

Abbreviazioni come in tabella I. \* = la correzione di Bonferroni indica che il punteggio medio SSS tra i pazienti con sottotipo LAAS è differente da quello dei pazienti con sottotipo CEI (p = 0.0001), LAC (p = 0.0001), ODE (p = 0.01) ed UDE (p = 0.003); \*\* = la correzione di Bonferroni indica che il punteggio medio SSS tra i pazienti con sottotipo CEI è differente da quello dei pazienti con sottotipo LAAS (p = 0.0001), LAC (p = 0.0001), ODE (p = 0.0001) ed UDE (p = 0.0005); \*\*\* = la correzione di Bonferroni indica che il punteggio medio SSS tra i pazienti con sottotipo LAC è differente da quello dei pazienti con sottotipo LAAS (p = 0.0001), CEI (p = 0.0001), ODE (p = 0.0001) ed UDE (p = 0.0001); § = la correzione di Bonferroni indica che il punteggio medio SSS tra i pazienti con sottotipo ODE è differente da quello dei pazienti con sottotipo LAAS (p = 0.01), CEI (p = 0.0001), LAC (p = 0.0001) ed UDE (p = 0.0001); §§ = la correzione di Bonferroni indica che il punteggio medio SSS tra i pazienti con sottotipo UDE è differente da quello dei pazienti con sottotipo LAAS (p = 0.003), CEI (p = 0.0005), LAC (p = 0.0001) ed ODE (p = 0.0001). F = variabile F con cui si confronta il rapporto di varianze (confronto delle varianze mediante test-F); P = probabilità.

**Tabella I.** Analisi multivariata per l’associazione tra sottotipi TOAST e fattori di rischio.

Variabile	RR corretto (IC 95%)				
	LAAS	CEI	LAC	ODE	UDE
Sesso	1.0 (0.5-2.1)	0.7 (0.3-2.2)	0.8 (0.4-1.9)	2.8 (0.8-10.2)	0.6 (0.2-1.8)
Diabete	0.6 (0.3-1.2)	0.4 (0.1-1.2)	7.5 (2.7-20.9)*	0.1 (0.03-0.7)**	1.5 (0.6-4.2)
Ipercolesterolemia	3.4 (1.6-7.2)*	0.4 (0.1-1.7)	0.9 (0.3-2.4)	0.3 (0.1-1.8)	0.1 (0.01-0.9)**
Iperensione	1.2 (0.6-2.5)	0.4 (0.1-1.2)	2.8 (1.1-7.6)**	0.8 (0.2-3.0)	0.7 (0.3-2.0)
Fumo	2.0 (1.0-3.9)	0.3 (0.1-1.0)	0.8 (0.3-1.9)	0.9 (0.2-3.2)	0.8 (0.3-2.4)
Anamnestico ictus	1.6 (0.5-4.5)	0.3 (0.03-2.7)	2.3 (0.6-7.9)		
Anamnestico TIA		1.0 (0.5-2.3)	1.3 (0.4-4.0)	3.9 (1.5-10)*	0.2 (0.02-1.7)

CEI = infarto cardioembolico; IC = intervallo di confidenza; LAAS = aterosclerosi delle grandi arterie; LAC = infarto lacunare; ODE = ictus di altra etiologia determinata; RR = rischio relativo; TIA = attacco ischemico transitorio; UDE = ictus di altra etiologia non determinata. \* = p < 0.01; \*\* = p < 0.05.

**Tabella III.** Rankin score modificato per ciascun sottotipo TOAST alla dimissione ed a 6 mesi di follow-up.

Variabile	Rankin score modificato				Rankin score modificato a 6 mesi di follow-up			
	Analisi univariata		Analisi multivariata		Analisi univariata		Analisi multivariata	
	Score		RR (IC 95%)	RR corretto (IC 95%)	Score		RR corretto (IC 95%)	RR corretto (IC 95%)
	1-3	4-6			1-3	4-6		
LAAS			0.9 (0.4-2.3)	1.5 (0.2-10.4)			0.6 (0.2-1.5)	0.9 (0.1-6.1)
No	78	13			70	15		
Sì	59	9			58	7		
CEI			3.6 (1.2-10.7)**	4.5 (0.6-31.6)			6.7 (2.3-19.9)*	7.1 (1.0-50.3)**
No	124	16			118	14		
Sì	13	6			10	8		
LAC				0.005 (0.0007-0.03)*				0.07 (0.01-0.5)*
No	99	22			90	22		
Sì	38	0			38	0		
ODE			0.5 (0.1-4.4)	0.9 (0.1-6.2)				0.07 (0.01-0.5)*
No	126	21			118	22		
Sì	11	1			10	0		
UDE			2.8 (1.0-8.3)	3.6 (0.5-25.7)			4.5 (1.5-13.0)*	4.1 (0.6-29.4)
No	121	16			116	15		
Sì	16	6			12	7		

Abbreviazioni come in tabella I. \* = p < 0.01; \*\* = p < 0.05.

### Patogenesi

La peculiare associazione diabete mellito ed ictus ischemico, da un lato trova sufficiente giustificazione patogenetica nel caratteristico profilo aterogeno del paziente diabetico, e dall'altro nella tipica microangiopatia diabetica. 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 minuscoli vasi perforanti cerebrali nel contesto di un quadro di microangiopatia diabetica che rende conto dell'elevata prevalenza del sottotipo diagnostico lacunare nella popolazione diabetica<sup>5,9,16,17</sup>. Il caratteristico profilo aterogeno nel 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. Nonostante studi su base autoptica abbiano documentato una maggiore prevalenza di stenosi carotidee > 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<sup>4,7,11</sup> assumendo quindi un ruolo secondario rispetto alla caratteristica malattia dei vasi perforanti cerebrali<sup>16</sup>.

Piccole aree infartuali o "lacune" come risultato dell'occlusione di una singola arteria perforante profonda rappresentano infatti il substrato anatomico-patologico 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, secondo alcune recenti teorie, a quella che gli autori anglosassoni chiamano "complex small vessel disease" (lacunar hypothesis)<sup>9,16,18,19</sup> al determinismo della quale contribuirebbe anche l'eventuale presenza di fattori di rischio additivi rappresentati soprattutto dall'ipertensione arteriosa<sup>9,19</sup>.

Studi più recenti hanno inoltre analizzato la relazione tra diabete e fattori di rischio emergenti come microalbuminuria ed iperproinsulinemia<sup>20,21</sup>.

Per quanto riguarda la microalbuminuria recenti studi ne hanno sottolineato il possibile ruolo come fattore di rischio indipendente per ictus ischemico in soggetti con diabete mellito di tipo 2<sup>20,21</sup>, mentre elevati livelli di proinsulina sembrano triplicare il rischio di un primo evento ischemico cerebrale nella popolazione diabetica<sup>22</sup>.

Un discorso a parte merita invece il ruolo patogenetico e prognostico dell'iperglicemia nella fase acuta dell'ictus ischemico. Infatti, sebbene il glucosio rappresenti un essenziale substrato energetico per il metabolismo della cellula nervosa, 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<sup>13,23-26</sup>; inoltre l'iperglicemia potrebbe rallentare il metabolismo ossidativo del glucosio incrementando i meccanismi di glicolisi anaerobica, inibire la respirazione mitocondriale, accelerare la produzione di lattato a livello dell'area di

“penumbra ischemica” ed incrementare l’edema perilesionale<sup>25,27,28</sup>. A tale proposito numerosi studi clinici hanno già sottolineato l’influenza negativa dell’iperglicemia nella fase acuta dell’ictus ischemico sull’outcome clinico<sup>14,15,28,29</sup>, come ad esempio quello condotto da Weir et al.<sup>24</sup> allo scopo di valutare gli effetti dell’iperglicemia sulla mortalità e morbilità per ictus ischemico acuto, che ha mostrato come l’iperglicemia rappresenti un fattore predittivo indipendente rispetto agli altri fattori prognostici negativi (età, tipo e gravità dell’ictus, grado di deficit neurologico, febbre)<sup>30,31</sup> di mortalità e morbilità con un rischio relativo stimato di 1.87.

Ad analoghe conclusioni sono giunti inoltre Bruno et al.<sup>13</sup> sottolineando però, come l’iperglicemia, nella loro casistica costituita da 1259 pazienti, risultasse associata ad una peggiore prognosi solo per i sottotipi diagnostici diversi dal lacunare e come per quest’ultimo sottotipo, che proprio nel soggetto diabetico ha la maggiore prevalenza, tale relazione non venisse confermata.

Tuttavia pur se gli effetti negativi dell’iperglicemia sull’estensione e sulla gravità del danno neuronale sono stati ben rilevati a livello sperimentale, non vi è ancora evidenza che l’iperglicemia della fase acuta dell’ictus ischemico nell’uomo rappresenti soltanto una reazione allo stress acuto costituito dall’ischemia cerebrale (per azione dei caratteristici ormoni controinsulari come cortisolo, glucagone, catecolamine, ecc.), o se debba, invece, considerarsi nel contesto di una relazione causa-effetto tra danno neuronale e livelli di glicemia<sup>27,28,32,33</sup>.

### Prevenzione del rischio cerebrovascolare

Sulla base dei dati epidemiologici e della frequente presenza di altri fattori di rischio nel soggetto diabetico, la prevenzione del rischio cardiovascolare si concretizza essenzialmente in interventi di prevenzione secondaria in quanto il soggetto diabetico presenta lo stesso rischio del soggetto non diabetico con pregresso evento cardiovascolare<sup>34</sup>.

In particolare la prevenzione del rischio cerebrovascolare dovrà riguardare l’attuazione di norme igienico-dietetiche adeguate, nonché l’intervento su eventuali fattori di rischio additivi (obesità, dislipidemia, ipertensione), l’impiego di farmaci destinati al controllo glicemico (insulina, antidiabetici orali) e/o di farmaci come gli antiaggreganti e gli ACE-inibitori che nell’ambito di recenti trial hanno dimostrato promettenti risultati per quanto riguarda la prevenzione del rischio cerebrovascolare.

Per quanto riguarda l’importanza del controllo glicemico, lo studio UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)<sup>35</sup> ha fornito alla comunità medica la prova, prima non disponibile, che il miglioramento del compenso glicemico nel diabete di tipo 2 è in grado di ritardare la

comparsa delle complicanze croniche della malattia. Lo stesso risultato era già noto per il diabete di tipo 1 in quanto il DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)<sup>36</sup> aveva già dimostrato come il compenso glicemico giochi un ruolo importante nella prevenzione sia primaria che secondaria della microangiopatia nel diabete mellito di tipo 1. I risultati dell’UKPDS hanno dimostrato come la terapia con metformina nel trattamento intensivo del diabete di tipo 2 sia in grado di determinare una riduzione della mortalità del 36%, dell’incidenza di macroangiopatia diabetica del 30%, di infarto del miocardio del 39% e di ictus del 34% rispetto al trattamento intensivo con sulfaniluree ed insulina<sup>35</sup>.

Resta comunque da sottolineare come la diagnosi precoce del diabete di tipo 2 costituisca 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, molto 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. In questo contesto si inserisce lo studio DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe)<sup>37</sup> che ha sottolineato la superiorità, in termini di predizione del rischio cardiovascolare e della mortalità, della glicemia postprandiale, ribadendo la necessità di un intervento farmacologico (sulfaniluree) sulle alterazioni della fase rapida della secrezione insulinica, che nel diabete mellito di tipo 2 rappresentano una delle alterazioni fisiopatologiche più precoci in quanto addirittura precedenti al deterioramento completo della tolleranza glucidica.

Per quanto riguarda gli interventi farmacologici più direttamente indirizzati alla prevenzione del rischio cardiovascolare e cerebrovascolare nel soggetto diabetico, senz’altro un ruolo emergente in tal senso è stato assunto dalla terapia con ACE-inibitori. Negli ultimi anni studi sperimentali, epidemiologici e clinici hanno infatti ampiamente dimostrato come gli ACE-inibitori possano prevenire gli eventi cardiovascolari, ma fino a qualche anno fa rimaneva sconosciuto il ruolo svolto da tale classe di farmaci in sottogruppi ad elevato rischio vascolare quali i soggetti affetti da diabete mellito. In tal senso risultati incoraggianti sono derivati dallo studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)<sup>38</sup> che ha mostrato come la terapia con ramipril (10 mg/die) in soggetti diabetici ad elevato rischio cardiovascolare (con pregresso evento cardiovascolare o con fattore di rischio additivo) riduca del 25% l’endpoint combinato considerato (infarto del miocardio, ictus e decesso cardiovascolare) e del 33% il rischio di ictus cerebrale.

Per quanto riguarda invece la terapia con farmaci antiaggreganti nel soggetto con diabete mellito, questa trova fondamento nell'ormai riconosciuta diatesi trombofilica del soggetto diabetico (iperaggregabilità piastrinica, ipercoagulabilità, ipofibrinolisi). Negli ultimi 20 anni l'aspirina ha rappresentato il farmaco antiaggregante maggiormente usato nella tromboprofilassi del soggetto diabetico e la sua efficacia è stata dimostrata da numerosi studi, come ad esempio, il trial ATC (Antiplatelet Trialists' Collaboration)<sup>39</sup> che ha mostrato una riduzione degli eventi vascolari del 25-34% in seguito all'impiego di dosi comprese tra 75 e 325 mg/die.

Negli ultimi anni sono stati introdotti nuovi ed efficaci farmaci antiaggreganti come ad esempio il clopidogrel la cui efficacia nella prevenzione dell'ictus ischemico in soggetti ad elevato rischio vascolare è stata valutata nell'ambito dello studio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events)<sup>40</sup> e paragonata a quella dell'aspirina deponendo per un piccolo vantaggio in seguito all'impiego di clopidogrel espresso dalla riduzione del rischio relativo di ictus di un ulteriore 8.7% rispetto all'acido acetilsalicilico (rischio relativo 5.32 vs 5.83%). Per quanto riguarda il trattamento dei fattori di rischio associati, l'ipertensione è stata a lungo considerata un fattore di rischio maggiore per l'incidenza di ictus ischemico, ma ancora non ben chiarito appare il ruolo assunto dalla riduzione dei valori pressori nel limitare il rischio di ictus nei pazienti ad elevato rischio cerebrovascolare come i soggetti diabetici.

Nell'ambito dello studio UKPDS<sup>35</sup> risultati molto positivi sono stati osservati nei pazienti diabetici ipertesi, nei quali oltre al trattamento del diabete è stato istituito un trattamento antipertensivo con captopril o atenololo. Il controllo della pressione arteriosa a valori mediani di 144/82 mmHg ha determinato una significativa riduzione di tutti gli eventi della mortalità complessiva e dell'incidenza di ictus e complicanze microangiopatiche<sup>35</sup>.

Nello studio HOPE, invece, la riduzione del rischio di eventi patologici cardiovascolari in seguito alla terapia con ramipril è stata maggiore di quella attribuita agli effetti sull'ipertensione arteriosa; infatti, sebbene le differenze nella pressione sistolica e diastolica osservate tra il gruppo trattato con ramipril e il gruppo placebo siano state solo di 2.2 ed 1.4 mmHg, la riduzione del rischio di ictus ed infarto del miocardio è stata simile a quella osservata nell'UKPDS, suggerendo come i benefici prodotti dal ramipril possano essere dovuti più che all'azione ipotensiva all'effetto protettivo degli ACE-inibitori sulla parete arteriosa mediato dalla riduzione dei livelli di angiotensina II.

Proprio in questo contesto si inserisce lo studio PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)<sup>41</sup> che ha valutato l'efficacia del trattamento antipertensivo con perindopril nel ridurre le recidive di ictus in pazienti ipertesi e normotesi (diabete

mellito di tipo 1: 2%, diabete mellito di tipo 2: 11%) con pregresso ictus o attacco ischemico transitorio. I risultati dello studio PROGRESS hanno mostrato una riduzione del rischio relativo di ictus del 28% con una riduzione del rischio del 33% nei soggetti diabetici inclusi nello studio.

Per quanto riguarda infine l'utilità di farmaci ipocolesterolemizzanti come le statine, una recente rassegna sistematica dei trial controllati e randomizzati di prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari di Di Mascio et al.<sup>42</sup> ha mostrato come la riduzione dei livelli di colesterolo con farmaci diversi dalle statine non modifichi il rischio di ictus, mentre le statine sono associate ad una riduzione del 23% dell'incidenza di ictus ischemico. Tre trial ancora in corso, il BHF/MRC, lo SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Level) ed il PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) valuteranno l'efficacia delle statine atorvastatina e pravastatina nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico in soggetti con pregresso "minor stroke" o attacco ischemico transitorio. Si tratta di risultati oggetto di una grande attesa da parte della comunità scientifica alla luce dei risultati di studi come il LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease)<sup>43</sup>, il 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)<sup>44</sup>, il WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)<sup>45</sup>, l'AFCAPS/TexCAPS (Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study)<sup>46</sup>, il CARE (Cholesterol and Recurrent Events)<sup>47</sup>, e l'HPS (Heart Protection Study)<sup>48</sup> che, per primi, hanno sottolineato l'importanza della correzione della dislipidemia nel ridurre la mortalità cardiovascolare nel soggetto con diabete di tipo 2 e, per quanto riguarda l'endpoint costituito dalla riduzione del rischio cerebrovascolare, una riduzione del rischio di ictus cerebrale rispettivamente del 20% nel LIPID<sup>43</sup>, del 28% nel 4S<sup>44</sup>, del 27% nel CARE<sup>47</sup>.

## Conclusioni

La relazione tra diabete mellito e malattia cerebrovascolare, anche alla luce delle più recenti evidenze scientifiche, sta assumendo sempre maggiore rilevanza sia in termini di morbilità che di mortalità, tanto da farci ritenere che il paziente diabetico è un vero e proprio "sorvegliato speciale". Ancora da definire rimane però l'identikit clinico e prognostico del paziente diabetico con ictus ischemico, in quanto ancora meritevoli di conferma sembrerebbero i dati relativi ad una maggiore gravità in termini di deficit neurologico, di outcome clinico e di ricorrenza dell'ictus ischemico in questi pazienti. La peculiarità clinica del paziente diabetico sembrerebbe alla luce dei dati sperimentali ed autoptici da mettere in relazione alla malattia dei piccoli vasi perforanti o "small vessel disease" che rappresenta il tipico background anatomico-patologico dell'evento

ischemico cerebrale secondo la "lacunar hypothesis" che vede nella "lacuna" la noxa ischemica cerebrale tipica della condizione diabetica.

Paradossalmente migliore, appare, invece, la caratterizzazione delle possibilità in termini di prevenzione secondaria dell'ischemia cerebrale grazie al recente apporto di trial clinici che hanno dimostrato promettenti risultati dell'impiego di farmaci come il ramipril ed il perindopril e delle statine nel soggetto diabetico ed iperteso ad elevato rischio cerebrovascolare.

Si tratta comunque di un settore di intervento destinato ad un'ulteriore attenta analisi e stratificazione dei pazienti in "cluster" fisiopatologici e/o di rischio allo scopo di attuare una prevenzione che, in quanto diversificata e "subtype oriented", possa risultare maggiormente efficace.

### Riassunto

L'ictus ischemico rappresenta la terza causa di morte dopo le malattie cardiache e le neoplasie, ma ancora non sufficientemente caratterizzata appare l'associazione tra diabete e malattia cerebrovascolare. Numerosi studi (Framingham, Copenhagen Stroke Study, Northern Sweden MONICA, NHANES) hanno però mostrato la maggiore prevalenza e ricorrenza dell'evento oltretutto una peggiore prognosi dell'ictus ischemico nel soggetto diabetico. Dal punto di vista patogenetico la patologia dei minuscoli vasi perforanti assume particolare rilievo nel contesto di un quadro di microangiopatia diabetica (small vessel disease) anche se l'incremento del rischio cerebrovascolare dipende, inoltre, dall'eventuale presenza di fattori di rischio additivi e dal caratteristico profilo aterogeno. Significativo appare anche il ruolo patogenetico dell'iperglicemia della fase acuta in quanto diretto effetto del danno neuronale acuto e riconosciuto fattore prognostico negativo.

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 secondaria che riguarderanno l'applicazione di adeguate norme igienico-dietetiche, il controllo glicemico, sulla base di studi come l'UKPDS ed il DCCT che ne hanno ribadito l'importanza sia nel diabete di tipo 2 che nel diabete di tipo 1, l'impiego di farmaci ad azione vasoprotettiva come ramipril e perindopril, di antiaggreganti come aspirina e clopidogrel e di ipocolesterolemizzanti come le statine, tutti farmaci che, nell'ambito di trial controllati (HOPE, PROGRESS, CAPRIE, LIPID, CARE, WOSCOPS, 4S, ecc.) hanno dimostrato la loro efficacia nel ridurre l'incidenza di eventi cerebrovascolari in un soggetto ad elevato rischio cardiovascolare come il soggetto diabetico.

*Parole chiave:* Aterosclerosi; Diabete mellito; Ipertensione.

### Bibliografia

1. Oppenheim H. Lehrbruch der Nervenkrankheiten für Ärzte und Studierende. Berlin: Karger, 1913.
2. Hatano S. Experience from a multicenter stroke register: a preliminary report. Bull World Health Organ 1976; 54: 541-53.
3. Bogusslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1988; 19: 1083-92.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. JAMA 1979; 241: 2035-8.
5. Burchfield CM, Curb D, Rodriguez BL, Abbott R, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. Stroke 1994; 25: 951-7.
6. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. Stroke 1994; 25: 1977-84.
7. Stegmayr B, Asplund K, Wester PO. Trends in incidence, case fatality rate and severity of stroke in Northern Sweden. Stroke 1994; 25: 1738-45.
8. 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 1998; 29: 1329-32.
9. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle J, et al. 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 1993; 24: 35-41.
10. Lithner F, Asplund K, Eriksson S, Hagg E, Wester PO. Clinical characteristics in diabetic stroke patients. Diabete Metab 1988; 14: 15-9.
11. Kameyama M, Fushimi H, Uda F. Diabetes mellitus and cerebral vascular disease. Diabetes Res Clin Pract 1994; 24 (Suppl): S205-S208.
12. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke: a population perspective. Diabetologia 1995; 38: 1061-8.
13. 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 1999; 52: 280-4.
14. Iezzoni LI, Shwartz M, Ash AS, Mackiernan YD. Predicting in-hospital mortality for stroke patients: results differ across severity-measurement methods. Med Decis Making 1996; 16: 348-56.
15. Woo J, Kay R, Yuen YK, Nicholls MG. Factors influencing long-term survival and disability among three-month stroke survivors. Neuroepidemiology 1992; 11: 143-50.
16. Boiten J, Lodder J. Lacunar infarcts: pathogenesis and validity of the clinical syndromes. Stroke 1991; 22: 1374-8.
17. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. Stroke 1987; 18: 545-51.
18. Lukovits TG, Mazzone TM, Gorelick TM. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease. Neuroepidemiology 1999; 18: 1-14.
19. Warlow GP, Dennis MS, Van Gijn J, et al. Stroke: a practical guide to management. Oxford, UK: Blackwell Science, 2000.
20. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Wynn M. Microalbuminuria in ischemic stroke. Arch Neurol 1999; 56: 699-702.
21. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Proteinuria is an independent risk factor for ischemic stroke in non insulin-dependent diabetes mellitus. Stroke 1999; 30: 1787-91.
22. Lindahl B, Dinesen B, Eliasson M, Roder M. High proinsulin levels precede first-ever stroke in a nondiabetic population. Stroke 2000; 31: 2936-41.
23. 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* 2000; 31: 1062-8.
24. 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.
  25. Cazzato G, Zorzon M, Mase G, Iona LG. Hyperglycemia at ischemic stroke onset as prognostic factor. *Ital J Neurol Sci* 1991; 12: 283-8.
  26. Toni D, Sacchetti ML, Argentino C, et al. Does hyperglycaemia play a role in the outcome of acute ischaemic stroke patients? *J Neurol* 1992; 239: 382-6.
  27. Woo E, Ma JT, Robinson JD, Yu YL. Hyperglycaemia is a stress response in acute stroke. *Stroke* 1988; 19: 1159-64.
  28. 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* 1990; 47: 1174-7.
  29. 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* 1994; 25: 1157-64.
  30. Johnston KC, Connors AF Jr, Wagner DP, Knaus WA, Wang X, Haley EC Jr. A predictive risk model for outcomes of ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 448-55.
  31. Candelise L, Landi G, Orazio EN, Boccardi E. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 1985; 42: 661-3.
  32. 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* 1997; 28: 957-60.
  33. Gray CS, Taylor R, French JM, et al. The prognostic value of stress hyperglycaemia and previously unrecognized diabetes in acute stroke. *Diabet Med* 1987; 4: 237-40.
  34. 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* 1998; 339: 229-34.
  35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
  36. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of the long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
  37. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998; 317: 371-5.
  38. 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* 2000; 342: 145-53.
  39. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
  40. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
  41. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
  42. Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 85-92.
  43. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
  44. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G, for the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
  45. Sheperd J, for the WOSCOPS Group. The West of Scotland Coronary Prevention Study: a trial of cholesterol reduction in Scottish men. *Am J Cardiol* 1995; 76: 113C-117C.
  46. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/Tex-CAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
  47. Sacks FM, Moyè LA, Davis BR, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation* 1998; 97: 1446-52.
  48. Collins R, Peto R, Armitage J. MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 53-6.