

Šećerna bolest i moždani udar

Diabetes Mellitus and Stroke

Gordana Pemovska

Klinika za endokrinologiju i bolesti metabolizma

Klinički centar, Medicinski fakultet

1 000 Skopje, Vodnjanska 17

Sažetak Napredak u liječenju šećerne bolesti (ŠB) znatno je poboljšao i produžio život dijabetičara, kako onih ovisnih o inzulinu tako i onih bez liječenja inzulinom. Danas su aterosklerotske vaskularne komplikacije na koronarkama, mozgu i donjim ekstremitetima glavni uzrok smrti i invalidnosti. Pacijenti koji boluju od šećerne bolesti, posebice tipa 2, imaju 2 do 3 puta veći rizik od moždanog udara (MU), viši mortalitet i sporije poboljšanje nakon MU u odnosu na opću populaciju.

Ključne riječi: šećerna bolest, cerebrovaskularna bolest, moždani udar.

Summary Advance of diabetes mellitus management has significantly improved and prolonged the life of people with diabetes, as in people in insulin as in those without insulin. At present, the atherosclerotic vascular complications of the coronaries, the brain and the lower limbs are the main causes for death and disability. Patients with diabetes mellitus (DM), especially with type 2, have 2-3-fold higher risk for stroke, higher mortality rate and slower recovery after stroke compared to general population.

Key words: diabetes mellitus, cerebrovascular disease, stroke

Produženje životnog vijeka ljudi, debljina, smanjena fizička aktivnost, nezdrava prehrana, nasljednost važni su determinantni čimbenici za povećanje broja ljudi koji pate od šećerne bolesti tipa 2. U Europi 2-5% odrasle populacije ima tip 2 šećerne bolesti (1).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), šećerna je bolest (ŠB) sindrom grupe metaboličkih entiteta čija je zajednička karakteristika kronična hiperglikemija kao rezultat nedovoljne inzulinske sekrecije i/ili rezistencije na njegovo biološko djelovanje. Kronična hiperglikemija tijekom bolesti vodi do kroničnog oštećenja malih i velikih krvnih žila i disfunkcije raznih organa, posebice očiju, bubrega, živaca, srca i mozga (tablica 1).

Dijagnosticiranje i liječenje ljudi koji pate od šećerne bolesti postaje urgentno zbog toga što je dijabetes dostigao epidemijske razmjere, a komplikacije koje rezultiraju iz nedostatka optimalne metaboličke kontrole i terapije postaju socijalni i ekonomski problem. Ukupni medicinski troškovi za ove pacijente čine 6-10% ukupnih troškova za zdravstvenu njegu (oko 9 milijardi u Ujedinjenoj Kraljevini u 1995. (3) ili 1/6 troškova za zdravstvenu

Tablica 1. Kronične komplikacije šećerne bolesti

1. Mikrovaskularne komplikacije (Microangiopathia diabetica, MIA)
 - Dijabetička retinopatija (DR)
 - Dijabetička nefropatija (DN)
 - Dijabetička neuropatija (Dneu)
2. Makrovaskularne komplikacije (Macroangiopathia diabetica, MAA)
 - Koronarna arterijska bolest (KAB)
 - Cerebrovaskularna bolest (CVB)
 - Periferna arterijska bolest donjih ekstremiteta

njegu u SAD-u). 15% cijene cerebrovaskularne bolesti (CVB) pripisuje se šećernoj bolesti.

Šećerna je bolest najčešći endokrinološki problem u primarnoj praksi, a također je dobro poznati čimbenik rizika od nastanka moždanog udara (MU).

Definicija i klasifikacija

Moždani je udar akutan žarišni i opći moždani neurološki deficit koji je nastao zbog ishemije ili hemoragije. U 80% slučajeva moždani su udari rezultat cerebralnog infarkta, a samo manji dio, oko 15%, rezultat je hemoragije koja je nastala zbog slabosti stijenki cerebralnih krvnih žila i/ili povišenoga krvnog tlaka (tablica 2).

Tablica 2. Klasifikacija moždanih udara

Ishemijski	
Cerebralni infarkt	80%
Hemoragijski	
Intracerebralna hemoragija	15%
Subarahnoidalna hemoragija	5%

Prema trajanju simptoma cerebrovaskularnu bolest klasificiramo kao **tranzitornu ishemijsku ataku - TIA** - ako traje kraće od 24 sata unutar kojih se simptomi i znakovi potpuno povuku) i **reverzibilni ishemijski neurološki deficit - RIND** - ako je reverzibilan, a traje duže od 24 sata.

Epidemiologija

U SAD-u svake minute netko dobije moždani udar. To je treći vodeći uzrok smrti nakon srčanih i malignih bolesti. Svake godine od 570 000 ljudi koji su preživjeli udar 160 000 umire, a mnogi od njih ostaju nesposobni da se brinu za sebe i trebaju 24-satnu njegu.

Velik broj epidemioloških studija potvrđuje šećernu bolest kao neovisni čimbenik nastanka moždanog udara. Prema Framinghamskoj i Rochesterskoj studiji, šećerna se bolest dokazala kao neovisni rizični čimbenik za nastanak moždanog udara, ali se udružena s kongestivnom srčanom slabošću pokazala kao najmanji potencijalni rizični faktor (5). Šećerna je bolest bila najveći potencijalni rizični faktor za moždani udar i smrtnost u studijama Abboot, Kuusisto (6, 7).

Godišnja incidencija moždanog udara u Republici Makdoniji je 300 oboljelih i 100 umrlih na 100 000 stanovnika (9). Prevalencija među bolesnicima sa šećernom bolesti iznosi 1,2% kod tipa 1 i 5,5% kod tipa 2 ŠB (10). U jednoj prospektivnoj studiji u Danskoj i jednom pregledu iz Ujedinjene Kraljevine, 7% smrtnih slučajeva dijabetesa tipa 1 pripisuje se cerebrovaskularnoj bolesti (11).

Patoanatomske promjene

Velike obdukcijske studije pacijenta sa šećernom bolešću pokazale su:

1. povećanu frekvenciju tromboze (60%), hemoragije i embolije (15%)

2. lakunarne infarkte u bazalnim ganglijima, talamusu, cerebelumu - encefalomalacija
3. mikroangiopatske promjene (8).

Čimbenici rizika od moždanog udara

Moždani je udar veliki znanstveni, socijalni i životni problem koji je veoma važno prevenirati. Postoje dvije grupe čimbenika rizika (tablica 3):

- **promjenjivi** (modifiable) čimbenici rizika koji se mogu kontrolirati
- **nepromjenjivi** (non-modifiable) na koje se ne može utjecati.

Prisutnost jednog ili više čimbenika rizika povećava vjerojatnost moždanog udara jer su oni kumulativni. Tako osobe s četiri rizična čimbenika imaju veću vjerojatnost da će dobiti moždani udar nego one koji imaju dva. Osobe s jednim ili više čimbenika rizika koji se ne mogu kontrolirati ne znači da ga moraju dobiti. Uz pravilno ponašanje prema čimbenicima pod kontrolom mogu se smanjiti i djelovanja onih na koje se ne može direktno utjecati.

- **Dob** - rizik od moždanog udara raste proporcionalno s dobi. Dvije trećine MU događaju se kod ljudi starijih od 65 godina. Rizik se udvostručuje sa svakom dekadom (do 65 god. - 2x, 75 god. - 4x, >85 god. - 8x).
- **Spol** - u odnosu na žene, muškarci imaju nešto viši rizik od moždanog udara.
- **Rasno-etnička pripadnost** - ima malo podataka. Afroamerikanci s tipom 2 šećerne bolesti imaju dva puta višu prevalenciju moždanog udara u usporedbi s Euroamerikancima (12).
- **Osobna povijest bolesti** - 10-18% onih koji su preživjeli moždani udar najvjerojatnije će dobiti još jedan unutar sljedećih pet godina.
- Ipak se povećani rizik od moždanog udara u bolesnika sa šećernom bolešću ne može sasvim objasniti (19). Znamo da je taloženje masti na stijenke krvnih žila češće kod ljudi sa šećernom bolešću jer je kod njih češća **dislipidemija**. Ti bolesnici imaju tipične promjene u lipidnom statusu: od blago do umjereno povišenih triglicerida (TG), s blago povišenim LDL-kolesterolom i s niskim HDL-kolesterolom. Lipidne abnormalnosti povezane su sa smanjenom aktivnošću lipoproteinske lipaze, povišenom hepatalnom sintezom VLDL-kolesterola i reduciranom aktivnošću LDL-receptora kao rezultat inzulinske rezistencije, glikacije LDL-čestica i obogaćivanja LDL-čestica trigliceridima.
- **Povišena trombocitna agregacija, endotelna disfunkcija, hiperkoagulabilnost krvi, hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija** su čimbenici odgovorni za nastajanje moždanog udara kod osoba sa šećernom bolešću.

Tablica 3. Čimbenici rizika od nastanka moždanog udara

Nepromjenjivi, na koje ne možemo utjecati	Promjenjivi, na koje možemo utjecati
dob >55 godina	visoki krvni tlak
spol	visoki kolesterol u krvi
rasa	atrijska fibrilacija
šećerna bolest	pušenje cigareta
MU i TIA u obitelji	ovisnost o alkoholu
prethodni MU u osobnoj povijesti bolesti	mala fizička aktivnost
	prekomjerna tjelesna težina

Stoga, iako se šećerna bolest drži čimbenikom rizika na koji ne možemo utjecati, liječenje i dobra metabolička kontrola može odgoditi niz komplikacija koje dovode do moždanog udara. Dobra kontrola metabolizma sama ne smanjuje taj rizik. U jednoj grupnoj studiji u Oslu svako povišenje šećera za 1 mmol/L povisuje relativni rizik od fatalnoga moždanog udara s faktorom 1.17 (12). U Honolulu studiji, bolesnici bez simptoma, a sa visokim vrijednostima glukoze i abnormalnim testovima tolerancije imaju znatno povećan rizik od moždanog udara.

Glikemija pri prijmu, natašte, i glikolizirani hemoglobin (HbA1c) ne pretkazuju ishod moždanog udara kod bolesnika sa šećernom bolesti (14). U nekim studijama ovi čimbenici koreliraju s višim mortalitetom i slabijim funkcionalnim ishodom moždanog udara ili intracerebralnom hemoragijom. Šećerna bolest i dob su jedini čimbenici rizika koji neovisno pretkazuju rekurentni moždani udar kod 1.111 stanovnika Rochestera, Minnesota. U ovoj je studiji relativni rizik rekurentnosti za šećernu bolest 1.7. (13).

• **Povišeni krvni tlak** - hipertenzija (HTA) često je stanje koje ima 1/3 odrasle populacije. To je najčešći i najmoćniji čimbenik koji povisuje rizik od dobivanja moždanog udara 6 puta.

Smatra se "tihim ubojicom" jer ljudi koji imaju povišen krvni tlak nisu svjesni toga zbog odsutnosti simptoma. Između 40-90% svih pacijenata s moždanim udarom imalo je prije visoki krvni tlak. Visoki krvni tlak je pravi stres za krvne žile jer izaziva trombozu ili rupturu i hemoragiju. Dijabetičari s visokim krvnim tlakom 50% su izloženiji riziku i od moždanog i od srčanog udara.

• **Centralna (abdominalna) debljina** čimbenik je rizika od tipa 2 šećerne bolesti jer je povezana s lipidnim abnormalnostima (15), hipertenzijom, inzulinskom rezistencijom i makrovaskularnom bolešću (16).

• **Srčane bolesti** - atrijska fibrilacija je češća kod osoba starijih od 60 godina i kod onih s povišenim krvnim tlakom. Oko 25% moždanih udara posljedica je embolusa koji od srca putuju do mozga.

Klinička slika

Kliničke su manifestacije moždanog udara kod bolesnika sa šećernom bolešću jednake onima kod opće populacije.

Bolest se javlja akutno, a simptomatologija ovisi o vrsti, mjestu nastanka, veličini, involviranosti arterija i slično. Simptomatologija uključuje slabost ili izgubljeni osjet ruke i noge na jednoj strani tijela. Mnogi ljudi imaju teškoća s govorom ili u razumijevanju govora. Moгу se pojaviti i znakovi kao kod opijenosti.

Simptomi su najčešće pojedinačni, no moguće je i više njih.

Pet najčešćih simptoma MU jesu:

- iznenadna slabost dijela tijela: ruka, noga, lice, posebice na jednoj polovici tijela
- iznenadna konfuzija, problemi s govorom i razumijevanjem
- iznenadni problemi tijekom hodanja, gubitak ravnoteže i koordinacije, zamor
- iznenadni problemi s vidom, zamagljenje, dvoslike ili gubitak vida na jednom ili na oba oka
- iznenadne glavobolje bez ikakva razloga

Nisu svi moždani udari s izraženom simptomatologijom veliki. Simptomi TIA-e su isti, no traju kraće, nekoliko minuta i sati. Miniudari su oni kod kojih dolazi do kratkotrajnog prekida dotoka krvi u mozak. Budući da simptomatologija TIA-e i miniudara traje kratko, mnogi ljudi ih zanemaruju i nikad ne traže medicinsku pomoć. Ove su

Tablica 4. Simptomatologija moždanog udara

Karotidni sustav	Hemiplegija, hemipareza, hemihipestezija Poremećaji svijesti (prilikom masivne lezije) Sljepilo na jednom oku Disartrijska, afazijska (dominantna hemisfera)
Vertebralni sustav	Bilateralna pareza Poremećena svijest Hemianopsija, diplopija Disfagija Vertigo, ataksija, nistagmus

osobe u riziku da još jednom dobiju moždani udar. Tako će 35% ljudi s neliječenim mini MU najvjerojatnije dobiti kompletan MU tijekom sljedećih 5 godina.

Klinički simptomi mogu orijentacijski uputiti na to koji je arterijski sustav zahvaćen (karotidni ili vertebralni), na kojoj je razini središnjega živčanog sustava sustava (SŽS) lezija i sl. (tablica 4).

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na osnovi:

- Akutnog početka, ustanovljavanjem čimbenika rizika i neuroloških ispada
- *Pregleda specijalista neurologa*
- *Laboratorijskih ispitivanja* (glikemija radi isključenja hipoglikemije i za praćenje šećerne bolesti, acetonurija, urea, kreatinin, bilirubin, enzimi, vodeni i elektrolitski status, koagulacijski faktori, protrombinsko vrijeme i dr.)
- *Vizualizacijska ispitivanja* - radi etiološkog diferenciranja strukturnih lezija: kompjutorizirana tomografija (KT) i magnetna rezonancija (MR) za diferenciranje MU (hemoragija, moždani infarkt, lakunarni infarkt, aneurizma, a-v malformacije, tumori), mjesta, veličine i moždanog edema. MR je bolja u odnosu na KT jer otkriva male lakunarne cerebralne inzulte do promjera od 1.5 cm i upućuje na vaskularne malformacije.
- EEG kao pomoćno ispitivanje radi otkrivanja fokalnih disritmija (epileptična aktivnost)
- Dupleks ultrasonografski sken za otkrivanje stenoza kod ekstrakranijskih arterija
- Cerebralna angiografija kada se planira operacija
- *Ispitivanja cerebrospinalne tekućine radi* isključenja meningitisa
- *Kardiološka ispitivanja* - EKG, ehokardiografija

Svaki bolesnik koji boluje od šećerne bolesti sa slabošću prilikom stajanja i nesigurnošću prilikom hodanja treba biti pregledan od neurologa!

Diferencijalna dijagnoza (DDg)

U diferencijalnoj dijagnozi valja pomišljati na čitav niz bolesti i znakova:

- Metabolički sindrom (hipoglikemija, hiperosmolarnost, diselektroitemija)
- Moždani tumori
- Trauma
- Hipertenzivna encefalopatija
- Periferna vaskularna bolest
- Sinkopa (od hipotenzije, hipoglikemije, MI, aritmije)

Terapija

Terapija se moždanog udara kod bolesnika sa šećernom bolesti ne razlikuje bitno od one kod opće populacije. Vrijeme od početka moždanog udara do početka terapije treba biti što kraće. Specifično liječenje provodi neurolog, često u konzultaciji s internistom i neurokirurgom.

- U akutnoj se fazi glikoregulacija postiže inzulinom (paleta PLIVINIH inzulina). Potrebno je izbjegavati hipoglikemične epizode jer mogu producirati tranzitorne simptome koji emitiraju MU pa čak i smrt.

Glikemija ne smije biti niža od 11.1 mmol/l jer tada postoji opasnost od cerebralnog edema. Hipoglikemija može probuditi leziju MU.

Za vrijeme hospitalizacije provodi se fluidna-elektrolitna regulacija, regulacija krvnog tlaka, antiedemska terapija i ostala internistička terapija.

Antitrombotična terapija se uvodi nakon isključenja moždane hemoragije a potom se provodi rehabilitacija.

U dijabetičnoj komi, ketoacidotičnoj ili hiperosmolarnoj, mogući su sekundarni mikroinfarkti i mikrohemoragije.

Prevenција

Mnoge međunarodne studije pokazale su da se može postići velika ušteda u troškovima za liječenje moždanog udara ako se investira u prevenciju i rano otkrivanje i liječenje komplikacija šećerne bolesti. Ključ prevencije je u otkrivanju, kontroliranju i eliminiranju čimbenika rizika na koje možemo utjecati (18).

Prevenција obuhvaća:

- **Kontrolu hipertenzije.** Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 imaju 2 do 3 puta češće hipertenziju nego zdrava populacija. Najnovije su preporuke u pravcu agresivnijeg smanjenja krvnog tlaka djetom, fizička aktivnost, prestanak pušenja cigareta i lijekovi (hipertenzivi, primjerice Cilazil PLIVA, Diltiazem PLIVA, Nifedipin PLIVA, Tonocardin PLIVA). Antihipertenzivna terapija može se provoditi kao monoterapija ili u kombinaciji s dva antihipertenzivna lijeka (primjerice Hygroton 25 PLIVA ili Hiperdon PLIVA).

Američka asocijacija za dijabetes (ADA) preporučuje održavanje krvnog tlaka na 130/85 mmHg, čak i niže ako postoji i oštećenje bubrega.

Dobra kontrola krvnog tlaka vodi smanjenju broja moždanih udara i do 50% u usporedbi s onima koji imaju nekontrolirano visok krvni tlak.

- **Kontrola šećerne bolesti.** Povišenje vrijednosti šećera u krvi vodi povišenom riziku od vaskularnih oštećenja. Za prevenciju vaskularnih oštećenja najbolje je šećer u krvi održavati ispod 150 mg/dl (8.3 mmol/l).

- ŠB tipa 1 liječi se dijetom, fizičkom aktivnošću, edukacijom i inzulinom.
- ŠB tipa 2 liječi se dijetom i fizičkom aktivnošću. Ako se ne postignu ciljevi za dobru metaboličku kontrolu, u terapiju se uključuju peroralni hipoglikemični lijekovi (PHL) kao monoterapija ili u kombinaciji. Na raspolaganju imamo ove grupe peroralnih hipoglikemika:

1. Inzulinski sekretagozi

- preparati sulfonilureje, glibenklamid (Euglucon, PLIVA)
- regulatori postprandijalne glikemije/repaglinid

2. Inhibitori alfa-glukozidaze/akarboza

3. Inzulinski senzitivatori

- bigvanidi/metformin (Gluformin, PLIVA)
- tiazolidinedioni

Dobra metabolička kontrola šećerne bolesti može poboljšati lipidne abnormalnosti opažene kod ljudi sa ŠB, posebice hipertrigliceridemiju.

Liječenje dislipidemije. Prevalencija hiperlipidemije kod ŠB iznosi 40%. Ona se povećava s debljinom, kod tipa 1 ŠB na 50% i 55% kod tipa 2.

Hipertrigliceridemija se susreće u 80% ljudi sa ŠB.

Hiperlipidemija se liječi dijetom, fizičkom aktivnošću, kontrolom glikemije, bigvanidima, a ako to ne pomogne, potrebno je dodavanje lipolitika (tablica 5).

Potrebno je izbjegavati beta-blokatore (kardioneselektivne), tiazidne diuretike, estrogensko-progesteronske kontraceptive, glikokortikoide.

ADA preporučuje normalne vrijednosti ukupnog kolesterola niže od 5.0 mmol/l.

LDL-kolesterol treba biti niži od 3.0 mmol/l i HDL-kolesterol iznad 1.1 mmol/l.

Premda postoji velik broj studija o smanjenju rizika miokardnog infarkta, informacije o efektu na MU su nedovoljne.

- **Liječenje srčanih bolesti, atrijske fibrilacije (AF)** kardiološkom terapijom, po potrebi elektrošok u hospitalnim uvjetima. Kod pacijenta s AF za prevenciju MU potrebno je davati antikoagulantnu terapiju. Kod nekih srčanih bolesti indicirana je i kirurška intervencija.
- **Acetilsalicilna kiselina (ASK).** ADA preporučuje uporabu ASK-a kod dijabetičara koji imaju jedan ili više rizičnih faktora. Razni autori predlažu dozu od 75 od 325 mg na dan (16).

Tablica 5. Terapija hiperlipoproteinemije kod ljudi sa ŠB

Hipertrigliceridemija

Derivati fibrične kiseline

- Fenofibrat - Katalip
- Bazafibrat-bezamidin
- Gemfibrozil - Sinelip, Elmogan, Boluzin

Analozi nikotinske kiseline

- Acipimox - Olbemox
- Omega-3 masne kiseline

Hiperkolesterolemija

Statini (inhibitori HMG - CoA reduktaza)

- Lovastatin - Artein
- Simvastatin - Lipex, Vaslip
- Fluvastatin - Lescol, Zocor
- Cerivastatin - Lipobay
- Atovastatin - Sortis, Liptol
- Anionske smole

• Smanjenje tjelesne težine

• **Fizička aktivnost.** Vježbanje tri puta na tjedan po 20 minuta smanjuje rizik od MU, snižava krvni tlak, razinu kolesterola i šećera u krvi.

• **Prestanak pušenja cigareta.** Pušenje vodi preuranjenoj aterosklerozi (taloženje masti u lediranim krvnim žilama). Pušenje povisuje rizik od MU za 50%. Radi odvikavanja od cigareta neki autori preporučuju akupunkturu, hipnozu.

• **Antioksidanti:** Vitamin E i C.

• **Edukacija pacijenta i obitelji**

Zaključak

Smanjenje tjelesne težine i povišenje fizičke aktivnosti vode smanjenju ozbiljnosti vaskularnih faktora rizika u pacijenata sa ŠB. Oni preveniraju ŠB tipa 2 kod pacijenata s ugljikohidratnom intolerancijom.

Tretman hiperglikemije, hipertenzije i zloupotrebe duhana, prema trenutačnim smjernicama - najvjerojatnije će biti najdjelotvorniji način prevencije vaskularnih komplikacija šećerne bolesti (22).

Literatura

1. AMOS AF, McERRY DJ, ZIMMET P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diab. Med.* 1997; 14:51-85.
2. CLARK CMJR. How should we respond to the worldwide diabetes epidemic (Editorial) *Diabetes care* 1998; 21:475-6.
3. ALBERTI KGMM. The costs of non-dependent diabetes mellitus. *Diab. Med.* 1997;14:7-9.
4. METELKO Z, BABIĆ Z, PAVLOVIĆ-RENAR I. Šećerna bolest i ateroskleroza *MEDICUS* 2000, vol 9, No 1, 25-33.
5. DAVIS PH, DAMBROSIA JM, SCHOENBERG BS, SCHOENBERG DG, PRITCHARE DA et al: Risk factors for ischemic stroke: A prospective study in Rochester, Minnesota, *Ann Neurol* 1987;22:319-27.
6. ABBOTT RD et al. Diabetes and the risk of stroke: The Honolulu heart Program. *JAMA* 1987;257:949-52.
7. KUUSISTO J et al: Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* 1994;25:1157-64.
8. CAPLAN R. Diabetes and brain ischemia. *Diabetes* 1996; 45 (supl 3):S95-S7.
9. PEMOV P. Cerebrovaskularna bolest, *Sovremena dijagnostika i terapija vo medicinata* 2000. Priručnik za lekari. Str. 1488-94.
10. SADIKARIO S. Cerebrovaskularna bolest kaj dijabetesot. *Elementarna dijabetologija* 1997, knjiga 3, str. 61.
11. TURNBIDGE WMG. Factors contributing to deaths of diabetics under fifty years of age. *Lancet* 1981;567-72.
12. HAHEIM LI at al. Nonfasting serum glucosae and the risk of fatal stroke in diabetic and nondiabetic subjects. *Stroke* 1995; 25:774-7.
13. PETTY GW at al. Survival and recurrence after first cerebral infarction: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1987-1989. *Neurology* 1998; 50:208-16.
14. MATCHAR DB et al. The influence of hyperglycaemia on outcome of cerebral infarction. *Ann Internal Med* 1992; 117,449-56.
15. Van GALL et al. Relationship of body fat distribution pattern to atherogenic risk factors in NIDDM. Preliminary results. *Diabetes care* 1988;11:103-6.
16. POZZILI P, LESLIE RDG. Aspirin and diabetes, *Practical Diabetes* nt 1999; 16(8):259-61.
17. LUKOVITS TG et al. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease. *Neuroepidemiology* 1999; 18(1):1-14.
18. SANTOS-LASAOSA S et al. Diabetes mellitus and stroke. *Rev Neurol* 2000 1-15;31(1):14-6.
19. ASAKAWA H et al. Comparison of risk factors of macrovascular complications. Peripheral vascular disease, cerebral vascular disease and coronary heart disease in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications* 2000; 14(6):307-13.
20. KWOLEK A, WIELICZKO E. Rehabilitation after stroke in patients with diabetes mellitus. *NeurolNeurochir Pol* 2000;34(1):49-6.
21. GORELICK Ph.B. et al. Prevention of a first stroke. A Review of Guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the national Stroke Association. *JAMA* 1999; 281:1112-20.
22. BENSON RT, SACCO RL. Stroke prevention: hypertension, diabetes, tobacco and lipids. *Neurol Clin* 2000 May; 18(2): 309-19.