

# Ictus y Diabetes



## **Ictus y Diabetes**

**Dr. Jaume Roquer González**

Servicio de Neurología

Hospital Universitario del Mar. Parc Salut Mar. Barcelona

# Ictus y Diabetes

- Importancia del ictus en la diabetes mellitus.
- Como influye la DM en los pacientes con ictus.
  - ¿Cuál es la epidemiología de la DM en el ictus?
  - ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?
    - Subtipos etiológicos.
    - Gravedad, pronóstico y recurrencias.
  - ¿Existen consideraciones terapéuticas específicas para pacientes con ictus & DM?
    - Prevención primaria/secundaria.
    - Tratamiento de la hiperglicemia en la fase aguda.
    - Eficacia de los tratamientos de recanalización en fase aguda.

# Importancia del ictus en la diabetes mellitus

- En España, la prevalencia de ictus en la población mayor de 65 años es del 6-7%, con una incidencia de 175-200 casos/100.000 h/año. El ictus es la segunda causa de muerte (y la primera en mujeres).
- La prevalencia de diabetes está en torno al 6.5% en la población entre 30-65 años. La incidencia en mayores de 60 años es 600-800/100.000/h/año.

Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de publicaciones; 2007.

# Importancia del ictus en la diabetes mellitus

- Los pacientes con diabetes tienen un riesgo entre 2-3 veces mayor de sufrir un ictus isquémico y ~1.56 veces mayor de sufrir una hemorragia cerebral que la población general.
- Anualmente 12/1.000 diabéticos sufre un ictus (5.5/1.000 en no diabéticos), lo que significa que en España cada año ~24.000 diabéticos sufren un ictus.

The emerging risk factor collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;175:2212-22.

# Importancia del ictus en la diabetes mellitus

- El riesgo de ictus se incrementa en las mujeres especialmente entre los 50-60 años de edad.
- La enfermedad cardiovascular asociada, el tabaquismo, la obesidad, FA y la HTA.
- La duración de la DM y el grado de hiperglicemia aumentan el riesgo de ictus (aumento del riesgo de ictus del ~17% por cada 1% de aumento de la HbA1c).

Kiessela BM, et al. Epidemiology of Ischemic Stroke in Patients With Diabetes. The Greater Cincinnati/ Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care*.2005;28:355-359.

Air EL, Kissella KM. Diabetes, the Metabolic Syndrome, and Ischemic Stroke. Epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care*. 2007;20:3131-3140.

# Importancia del ictus en la diabetes mellitus

- Los pacientes con síndrome metabólico multiplican por 1.5 la posibilidad de sufrir un ictus.
- La resistencia a la insulina aumenta el riesgo de ictus.

El ictus es la causa del 20% de las muertes en los diabéticos.

Sander D et al. Stroke in type 2 diabetes. Br J Diabetes Vasc Dis. 2008; 8: 222-229.

# ¿Porqué aumentan los ictus en la diabetes?

- Aumento de la susceptibilidad a la arteriosclerosis:
  - La hiperglicemia induce glicosilación proteica lo cual puede acelerar la aterogénesis
- Aumento de factores proaterogénicos:
  - Disminución de la actividad fibrinolítica
  - Aumento de la agregación y adhesión plaquetaria
  - Elevación de los niveles de fibrinógeno y de factores VII y VIII
  - Aumento de la viscosidad
  - Aumento de la disfunción endotelial
  - Aumento del GIM
- Asociación a otros FRV (HTA, dislipemia, obesidad)
- Alteración crónica del flujo cerebral y de la autorregulación cerebral

# Ictus y Diabetes

- Importancia del ictus en la diabetes mellitus.
- Como influye la DM en los pacientes con ictus.
  - ¿Cuál es la epidemiología de la DM en el ictus?
  - ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?
    - Subtipos etiológicos.
    - Gravedad, pronóstico y recurrencias.
  - ¿Existen consideraciones terapéuticas específicas para pacientes con ictus & DM?
    - Prevención primaria/secundaria.
    - Tratamiento de la hiperglicemia en la fase aguda.
    - Eficacia de los tratamientos de recanalización en fase aguda.

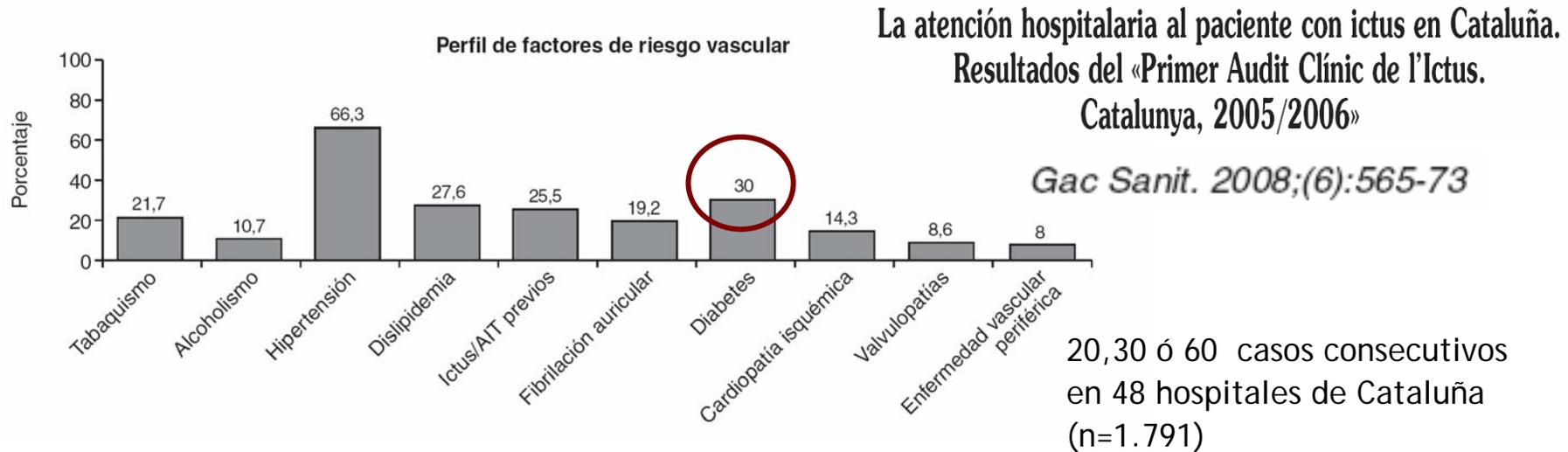
# Epidemiología de la DM en el ictus

- Entre 15-33% de los ictus isquémicos tienen DM.
- En un ~ 25% de los casos de ictus y DM, la DM se descubre a raíz del ictus.
- Los pacientes con ictus y DM son más jóvenes y hay más mujeres, son más HTA, más dislipémicos y tienen más vasculopatía periférica y coronaria.
- La mayoría de pacientes con ictus y DM, tienen otros FRV asociados.

Sander D et al. Stroke in type 2 diabetes. Br J Diabetes Vasc Dis. 2008; 8: 222-229.

# Epidemiología de la DM en el ictus

Figura 1. Distribución de factores de riesgo vascular en los pacientes ingresados por ictus en Cataluña (2005). «Primer Audit Clínico de l'Ictus. Catalunya, 2005/2006». PDEAC/EVC, Departament de Salut. AIT: accidente isquémico transitorio.



Serie del Hospital del Mar		DM
Todos	(n= 2.113)*	31.7 %
Isquémicos	(n= 1.728)*	33.5 %

# *Epidemiología de la DM en el ictus*

## Factores de riesgo vascular asociados

# *Epidemiología de la DM en el ictus*

## Factores de riesgo vascular asociados

Serie Hospital del Mar, n=1.728

FRV	DM	sin DM	p	OR (95%IC)
Edad*	75 [67-81]	77 [65-83]	0.033	
HTA	78.8 %	65.8 %	0.0001	1.93 (1.52-2.44)
Dislipemia	48.8 %	31.9 %	0.0001	2.03 (1.65-2.50)
EAP	12.7 %	7.6 %	0.001	1.76 (1.27-2.46)
IAM	13.4 %	8.9 %	0.005	1.59 (1.16-2.18)
Angor	14.1 %	9.1 %	0.001	1.72 (1.26-2.36)
FA	28.3 %	23.7 %	0.040	1.27 (1.02-1.60)
IMC > 30	27.8 %	22.2 %	0.020	1.35 (1.06-1.73)

\* años, mediana [q1-q3], U Mann-Whitney

# *Epidemiología de la DM en el ictus*

## Factores de riesgo vascular asociados

Serie Hospital del Mar, n=1.728

DM+HTA+DL	41.7%
DM+HTA o DL	43.8%
Sólo DM*	9.3%

Representa el  
3.1% del total de  
ictus isquémicos

\* Sin HTA, DL, FA, CI ni EAP

# Ictus y Diabetes

- Importancia del ictus en la diabetes mellitus.
- Como influye la DM en los pacientes con ictus.
  - ¿Cuál es la epidemiología de la DM en el ictus?
  - ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?
    - Subtipos etiológicos.
    - Gravedad, pronóstico y recurrencias.
  - ¿Existen consideraciones terapéuticas específicas para pacientes con ictus & DM?
    - Prevención primaria/secundaria.
    - Tratamiento de la hiperglicemia en la fase aguda.
    - Eficacia de los tratamientos de recanalización en fase aguda.

# ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?

## Subtipos etiológicos

Diferencias en subtipos: los diabéticos tienen más ictus isquémicos (en especial lacunares y vertebrobasilares) y menos HIC/HSA comparados con los no diabéticos.

Variable, %	Diabetes		P
	Yes	No	
Stroke type	n=937	n=3544	<0.001
Cerebral infarction	77.5	71.9	
Cerebral hemorrhage	8.5	11.5	
Subarachnoid hemorrhage	0.5	2.1	
Unclassifiable	7.3	6.7	
Clinical syndromes of ischemic stroke	n=432	n=1605	0.031
TACI	12.2	13.3	
PACI	12.6	13.2	
POCI	8.4	7.6	
LACI	12.9	11.1	

TACI indicates total anterior circulation infarct; PACI, partial anterior circulation infarct; POCI, posterior circulation infarct; LACI, lacunar infarct.

# ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?

## Subtipos etiológicos

\*Serie Hospital del Mar, n=2.113

	isquémicos	HIC	HSA
Sin Diabetes	80.0%	13.4%	6.6%
Con Diabetes	86.9%	10.9%	2.2%

P<0.0001

*	Aterotrombótico	Lacunar	Cardioembólico	Inhabitual	Indeterminado
DM	19.4	26.0	36.7	2.7	15.1
Sin DM	14.2	25.3	36.2	4.1	20.2

\*Clasificación etiológica TOAST

P<0.01

# ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?

## Subtipos etiológicos

La estenosis carotídea > 50% es más frecuente en los ictus con DM (8.2%), que en los ictus no diabéticos (0.7%).

La DM es también un factor de riesgo para la arteriosclerosis intracraneal.

Arenillas J, et al. High lipoprotein (a), diabetes and the extent of symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neurology*. 2004;63:27-32.

*¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?*  
Gravedad y pronóstico

# ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?

## Gravedad y pronóstico

- La severidad inicial del ictus no es diferente entre diabéticos y no diabéticos.
- La mortalidad a los 3 meses no es superior en los DM pero si la mortalidad al año (el doble) con una supervivencia a los 5 años de sólo el 20%.
- Las mujeres con DM tienen particularmente un mayor riesgo de morir como consecuencia de un ictus.

Megherbi, SE et al. Association Between Diabetes and Stroke Subtype on Survival and Functional Outcome 3 Months After Stroke Data From the European BIOMED Stroke Project. *Stroke*. 2003;34:688-694.

# ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?

## Gravedad inicial

Serie Hospital del Mar (mRS<2), n=1.248

	DM	sin DM	P
NIHSS*	4 [2-8]	4 [1-9]	0.695
En hombres			
NIHSS*	3 [2-8]	3 [1-7]	0.118
En mujeres			
NIHSS*	4 [2-10]	5 [2-10.5]	0.618

\* mediana [q1-q3]

U Mann-Whitney

# ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?

## Muerte a los 3 meses

Serie Hospital del Mar (mRS<2), n=1.274

	DM	sin DM	P	OR (95%IC)
Exitus	11.8	10.8	0.63	1.10 (0.76-1.60)
En hombres				
Exitus	9.1	9.7	0.89	0.93 (0.55-1.58)
En mujeres				
Exitus	16.0	12.0	0.22	1.39 (0.83-2.33)

# ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?

Muerte a los 3 meses. *Análisis multivariado.*

Serie Hospital del Mar (mRS<2), n=1.248

Factor	P	OR	IC 95%
Diabetes	<b>0.253</b>	1.29	0.83-1.99
Severidad (NIHSS)	0.0001	1.18	1.15-1.21
Edad	0.0001	1.05	1.03-1.07

	Factor	P	OR	IC 95%
Mujeres	Diabetes	<b>0.049</b>	1.87	1.01-3.35
	Severidad (NIHSS)	0.0001	1.19	1.15-1.24
	Edad	0.003	1.05	1.02-1.08
Hombres	Diabetes	<b>0.681</b>	0.88	0.48-1.63
	Severidad (NIHSS)	0.0001	1.18	1.13-1.22
	Edad	0.0001	1.06	1.03-1.09

# ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?

## Independencia funcional

- La DM disminuye la posibilidad de independencia funcional tras un ictus.

Megherbi, SE et al. Association Between Diabetes and Stroke Subtype on Survival and Functional Outcome 3 Months After Stroke Data From the European BIOMED Stroke Project. Stroke. 2003;34:688-694.

	Diabetes	No diabetes	P	OR	IC 95%
Independencia Funcional (3 m)	63.8%	69.7%	0.041	0.84	0.71-0.98

Serie Hospital del Mar (mRS<2), n=1.248

# ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?

## Independencia funcional. *Análisis multivariado.*

Serie Hospital del Mar (mRS<2), n=1.248

Factor	P	OR	IC 95%
Diabetes	<b>0.001</b>	0.61	0.45-0.83
Severidad (NIHSS)	0.0001	0.81	0.79-0.83
Edad	0.0001	0.95	0.94-0.97

	Factor	P	OR	IC 95%
Mujeres	Diabetes	<b>0.010</b>	0.55	0.34-0.86
	Severidad (NIHSS)	0.0001	0.81	0.78-0.84
	Edad	0.0001	0.96	0.94-0.97
Hombres	Diabetes	<b>0.035</b>	0.64	0.42-0.97
	Severidad (NIHSS)	0.0001	0.81	0.78-0.84
	Edad	0.0001	0.96	0.94-0.98

Independencia funcional = mRS entre 0 y 2

*Ictus y Diabetes. J. Roquer. 2011.*

*¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?*  
DM y recurrencias

# ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?

## Recurrencias

- Diversos estudios muestra que la DM aumenta la posibilidad de recurrencia cerebrovascular entre 2 y 5 veces.
- La DM aumenta la posibilidad de progresión y triplica el riesgo de un demencia tras un ictus.

Petty GW et al. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*. 1998;50:208-216.

Hier DB et al. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke*. 1991;22:155-161.

Hillen T et al. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke*. 2003;34:1457-1463.

# ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?

## Recurrencias

La DM es uno de los ítems de la ABCD2 score, escala usada para predecir el riesgo de recurrencia tras un AIT.

Edad  $\geq 60$  años [1 punto]

T Arterial  $\geq 140/90$  mm Hg [1 punto]

Síntomas motores unilaterales [2 puntos]

Alteración del habla sin debilidad [1 punto]

Duración  $\geq 60$  min [2 puntos] o 10-59 min [1 punto]

Diabetes [1 punto]

Las puntuaciones (6-7) son de alto riesgo (8.1% a los 2 días), la puntuación (4-5) es de riesgo medio (4.1%) y la puntuación (0-3) de bajo riesgo (1%).

Johnston SC et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369(9558):283-92.

*¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?*  
Mal pronóstico: ¿qué papel juega la hiperglicemia?

## *¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?*

Mal pronóstico: ¿qué papel juega la hiperglicemia?

- Es un hecho conocido que la hiperglicemia en la fase aguda del ictus es un marcador de mal pronóstico, pero se discute si es por su “neurotoxicidad” o por ser un marcador de severidad.
- En modelos animales se ha observado que tanto la hiperglicemia aguda precediendo a la isquemia cerebral como la hiperglicemia crónica, aumentan el daño histológico y el mal pronóstico.
- En humanos se ha propuesto, pero no demostrado, que la hiperglicemia aumenta la severidad del ictus.

# ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?

Mal pronóstico: ¿qué papel juega la hiperglicemia?

Un nivel de glicemia  $> 155$  mg/dl durante las primeras 24 h es el mejor corte para predecir el pronóstico.

Si la glicemia es persistentemente alta ( $> 155$  mg/dl durante las primeras 48 h) aumenta la mortalidad a los 3 meses (5.9% vs 26.7%,  $p < 0.01$ ) y la posibilidad de mala evolución a los 3 meses se multiplica por cuatro.

Fuentes B, et al. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: The Glycemia In Acute Stroke (GLIAS) study. Stroke 2009, 40:562-568.

Fuentes B, et al. Persistent hyperglycemia  $> 155$  mg/dL in acute ischemic stroke patients: how well are we correcting it?: implications for outcome. Stroke. 2010;41:2362-5.

# *¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?*

## Mal pronóstico: ¿qué papel juega la hiperglicemia?

Los mecanismos que pueden explicar el efecto nocivo de la hiperglicemia son:

- Aumento de lactato y acidosis cerebral secundaria
- Inhibición de la captación de neurotransmisores citotóxicos (glutamato/asp.)
- Aumento de moléculas de adhesión y E-selectina
- Aumento de la actividad de la PAI-1 (interfiere con el rtPA)
- Citotoxicidad y enlentecimiento de la recuperación de calcio
- Afectación de la recuperación de ATP/energía
- Acumulación de radicales libres
- Estimulación de reacciones inflamatorias
- Cambios en las células endoteliales cerebrales

- Afectación de la reactividad vascular
- Edema cerebral citotóxico
- Disrupción de la BHE

- Transformación hemorrágica
- Trombolisis menos eficaz

# ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?

## Mal pronóstico: ¿qué papel juega la hiperglicemia?

Serie Hospital del Mar (mRS<2), n=1.248

La glicemia al ingreso es predictor de muerte a los 3 meses

<i>Univariado</i>	Exitus	Supervivientes	p
Glicemia (mg/dl)*	136 [115-196]	117 [100-151]	0.0001
Glicemia >155 mg/dl (%)	19.7%	9.0%	0.0001, OR=2.47(1.73-3.53)
Severidad (NIHSS)*	16 [6-20]	3 [1-7]	0.0001
Edad (años)*	78 [74-84]	73 [63-81]	0.0001

\* mediana [q1-q3]

U Mann-Whitney

<i>Multivariado</i>	P	OR	IC 95%
Glicemia	<b>0.025</b>	1.003	1.001-1.006
<i>Glicemia &gt; 155 mg/dl</i>	<b>0.0001</b>	<b>2.31</b>	1.50-3.56
Severidad (NIHSS)	0.0001	1.18	1.15-1.21
Edad	0.0001	1.05	1.03-1.07

# ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?

## Mal pronóstico: ¿qué papel juega la hiperglicemia?

Serie Hospital del Mar, n=1.248\*

Diabetes		P	OR (95%IC)
No	Glicemia	<b>0.014</b>	1.008 (1.002-1.015)
	<i>Glicemia &gt; 155 mg/dl</i>	<b>0.0001</b>	<b>4.32</b> (2.18-8.56)
	Edad	0.0001	1.05 (1.03-1.08)
	NIHSS	0.0001	1.19 (1.14-1.23)
Si	Glicemia	<b>0.343</b>	1.002 (0.998-1.006)
	<i>Glicemia &gt; 155 mg/dl</i>	<b>0.199</b>	1.59 (0.78-3.23)
	Edad	0.003	1.08 (1.02-1.10)
	NIHSS	0.0001	1.15 (1.10-1.21)

Análisis multivariado

# Ictus y Diabetes

- Importancia del ictus en la diabetes mellitus.
- Como influye la DM en los pacientes con ictus.
  - ¿Cuál es la epidemiología de la DM en el ictus?
  - ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?
    - Subtipos etiológicos.
    - Gravedad, pronóstico y recurrencias.
  - ¿Existen consideraciones terapéuticas específicas para pacientes con ictus & DM?
    - Prevención primaria/secundaria.
    - Tratamiento de la hiperglicemia en la fase aguda.
    - Eficacia de los tratamientos de recanalización en fase aguda.

# *¿Terapéutica específica para el ictus & DM?*

## Prevención primaria/secundaria

- 1.- ¿Hay que administrar antiagregantes en todos los diabéticos?
- 2.- ¿Hay que controlar la glicemia de forma intensiva?
- 3.- ¿Deben administrarse otros fármacos para prevenir el ictus?

# *¿Terapéutica específica para el ictus & DM?*

## Prevención primaria. ¿Antiagregantes?

La Asociación Americana de Diabetes recomienda desde 1.997 el AAS a dosis bajas (75-162 mg/día) para la prevención primaria de episodios cardiovasculares en pacientes con diabetes (tipo 1 ó 2) mayores de 40 años y en todos los menores de 30 que presenten otro factor de riesgo cardiovascular.

Especialmente en Europa ha existido debate sobre esta recomendación.

Dos estudios publicados en 2008 (JAMA, 2008 y BMJ, 2008) concluyen que en prevención primaria el AAS no disminuye el riesgo CV en pacientes con DM.

Ogawa H et al Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;300:2134-41.

Belch J et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ. 2008; 337:a1840.

## ¿Terapéutica específica para el ictus & DM?

Prevención primaria/secundaria. ¿Control intensivo de la glicemia?

Los ensayos clínicos que han evaluado el efecto del control intensivo de la glucemia (HbA1c < 6.5%) vs standard (HbA1c < 7%) en sujetos con DM, historia de enfermedad CV, ictus o con FRV, sobre los eventos cardiovasculares o muerte (ACCORD, ADVANCE y el Veterans Affairs Diabetes Trial) han sido negativos. El control estricto de la glicemia reduce el número de eventos coronarios pero no tiene efecto sobre los ictus ni la muerte.

Ray KK, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009, 373:1765–1772.

Duckworth W et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129 -139.

# ¿Terapéutica específica para el ictus & DM?

## Hipoglicemiantes

- La **pioglitazona** se evaluó en DM-2 y enfermedad macrovascular (ensayo PROactive), con resultados negativos. En los pacientes con antecedentes de ictus, se asoció a una reducción del RR de ictus del 47% y del 28% de ictus, IM o muerte vascular.
- De forma contraria, la **rosiglitazona** (otra tiazolidinediona), se ha relacionado con insuficiencia cardíaca y existen sospechas de un incremento de IAM/muerte cardiovascular.
- La **metformina** disminuye la incidencia de ictus en los diabéticos con obesidad.

Wilcox R, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke*. 2007;38:865– 873.

Dormandy JA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279 –1289.

# ¿Terapéutica específica para el ictus & DM?

## Hipolipemiantes

Las **estatinas** obtienen una reducción de entre el 24-48% en la incidencia de ictus en sujetos con DM comparado con placebo (Estudios HP, CARDS y TNT).

El **gemfibrozilo** podría reducir el riesgo de ictus (40%) en los diabéticos pero no en los no diabéticos (Estudio VA-HIT).

El **fenofibrato** no consigue reducir la incidencia de ictus ni en monoterapia (estudio FIELD) ni añadido a las estatinas (estudio ACCORD).

Goldstein LB et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists.* Stroke.2010;42:517-584.

# ¿Terapéutica específica para el ictus & DM?

## Hipotensores

- En diabéticos el control más agresivo de la HTA reduce la incidencia de ictus (UKPDS y ACCORD).
- Los IECAs (HOPE) y los ARA-II (LIFE) reducen la incidencia de ictus.
- El amlodipino (ASCOT) reduce la incidencia de ictus comparado con el atenolol.
- Los betabloqueantes se asocian a un aumento del RR de ictus.

Bangalore S et al. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2007;100:1254 –1262.

*¿Qué recomendaciones se usan en Neurología para la prevención primaria/secundaria del ictus en el diabético?*

# ¿Qué recomendaciones se usan en Neurología para la prevención primaria del ictus en el diabético?

## Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

- Control of BP in patients with either type 1 or type 2 diabetes as part of a comprehensive cardiovascular risk-reduction program as reflected in the JNC 7 guidelines is recommended (*Class I; Level of Evidence A*).
- Treatment of hypertension in adults with diabetes with an ACEI or an ARB is useful (*Class I; Level of Evidence A*).
- Treatment of adults with diabetes with a statin, especially those with additional risk factors, is recommended to lower risk of a first stroke (*Class I; Level of Evidence A*).
- The use of monotherapy with a fibrate to lower stroke risk might be considered for patients with diabetes (*Class IIb; Level of Evidence B*).
- The addition of a fibrate to a statin in persons with diabetes is not useful for decreasing stroke risk (*Class III; Level of Evidence B*).
- The benefit of aspirin for reduction of stroke risk has not been satisfactorily demonstrated for patients with diabetes; however, administration of aspirin may be reasonable in those at high CVD risk (*Class IIb; Level of Evidence B*). (Also see aspirin recommendations.)

***Stroke. 2011;42:517-584.***

# *¿Qué recomendaciones se usan en Neurología para la prevención secundaria del ictus en el diabético?*

## **Prevention of Stroke in Patients With Stroke and TIA**

### ***Recommendation***

**1. Use of existing guidelines for glycemic control and BP targets in patients with diabetes is recommended for patients who have had a stroke or TIA (*Class I; Level of Evidence B*). (New recommendation)**

### **Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack**

**A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association**

*The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists.*

*The American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons have reviewed this document and affirm its educational content.*

***Stroke. 2011;42:227-276.***

# Ictus y Diabetes

- Importancia del ictus en la diabetes mellitus.
- Como influye la DM en los pacientes con ictus.
  - ¿Cuál es la epidemiología de la DM en el ictus?
  - ¿Es diferente el ictus en los pacientes con DM?
    - Subtipos etiológicos.
    - Gravedad, pronóstico y recurrencias.
  - ¿Existen consideraciones terapéuticas específicas para pacientes con ictus & DM?
    - Prevención primaria/secundaria.
    - Tratamiento de la hiperglicemia en la fase aguda.
    - Eficacia de los tratamientos de recanalización en fase aguda.

## ¿Terapéutica específica para el ictus & DM?

# Tratamiento de la hiperglicemia en fase aguda

En el estudio GIST-UK (933 pacientes con ictus agudo, no tratados previamente con insulina, que fueron randomizados a infusión de insulina o de suero salino. Target: glucosa 72-126 mg/dl vs no intervención) el tratamiento intensivo redujo la glucosa plasmática y la TA pero no obtuvo un beneficio clínico significativo. Se observó un aumento de mortalidad en el grupo tratado con insulina (GKI vs control: OR 1.14;  $p=0.37$ ) en relación con hipoglicemias.

Las glicemias de los dos grupos sólo difirieron en 10 mg/dl, por lo que se argumentó que quizás la diferencia obtenida entre los dos grupos quizás fuera insuficiente para encontrar diferencias clínicas.

Gray CS, et al Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol.* 2007 ;6:397-406.

# *¿Terapéutica específica para el ictus & DM?*

## Hiperglicemia y tratamiento de recanalización en fase aguda

- La hiperglicemia en la fase aguda del ictus facilita la conversión hemorrágica en pacientes tratados con rtPA.
- La hiperglicemia reduce la posibilidad de recanalización tanto con rtPA sistémica como mecánica.

*Se recomienda controlar de forma rápida la hiperglicemia antes de iniciar el tratamiento con rtPA.*

Yong M, Kaste M: Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial. Stroke 2008, 39:2749–2755.

Bruno A, Levine SR, Frankel MR, et al.: Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. Neurology 2002, 59:669–674.

# ¿Terapéutica específica para el ictus & DM?

## Hiperglicemia y tratamiento de recanalización en fase aguda

- En pacientes tratados con rtPA (SITS-MOST, n= 16.049) una glicemia superior a 120 mg/dl se relacionó con una probabilidad mayor de muerte (OR 1.24, p=0.004) y menor de independencia (OR 0.58, p<0.001), mientras que una glicemia > 180 mg/dl se asoció a un aumento del riesgo de HIC (OR 2.86, p>0.001).
- En diabéticos la glicemia NO se asoció a una mayor probabilidad de muerte (p=0.23).

Ahmed N et al. Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). Arch Neurol 2010;67:1123-1130.

# Conclusiones

# Conclusiones

## Epidemiología:

- La DM aumenta el riesgo de ictus isquémico entre 2-3 veces el de la población general. La resistencia a la insulina y el sd metabólico también incrementan el riesgo de ictus.
- Un 30% de los pacientes con ictus isquémicos son diabéticos.
- Más del 90% de pacientes con ictus & DM tienen otros FRV.

# Conclusiones

## Clínica:

- La distribución de los subtipos de ictus es diferente en los diabéticos que en los no diabéticos con una mayor presentación de ictus isquémicos y menor de HIC/HSA.
- La diabetes se asocia a una disminución de la posibilidad de independencia funcional a los 3 meses del ictus.
- En mujeres, la diabetes se asocia a un aumento de la mortalidad a los 3 meses.
- La hiperglicemia en la fase aguda es un marcador de mal pronóstico exclusivamente en no diabéticos.

# Conclusiones

## Tratamiento preventivo:

- En prevención primaria el AAS no reduce el riesgo de ictus ni de muerte cardiovascular.
- El control intensivo de la glicemia ( $HbA1c < 6.5\%$ ) reduce la incidencia de enfermedad coronaria, pero no tiene efecto sobre el ictus ni la mortalidad.
- El control intensivo de la TArt y las estatinas reducen la incidencia de ictus en los diabéticos.

# Conclusiones

## Fase aguda del ictus:

- El control intensivo de la glucemia no se traduce en una reducción de la muerte o discapacidad.
- La hiperglicemia aumenta el riesgo de transformación hemorrágica tras tratamiento con rtPA, probablemente interfiere con la recanalización farmacológica y mecánica y, en no diabéticos, se relaciona con una mayor mortalidad.



*Ictus y Diabetes. Granada.2011.*

