Цереброваскулярные заболевания и сахарный диабет 2 типа

Л.А. Чугунова, П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, М.В. Шестакова

Российский государственный медицинский университет;
ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

В настоящее время не вызывает сомнения роль сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) в возникновении сосудистой патологии головного мозга. Наличие СД 2 типа повышает вероятность развития инсульта в 2–6 раз. В исследовании MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial) риск смерти от инсульта среди пациентов с сахарным диабетом был в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без сахарного диабета, при этом риск смерти от ишемического инсульта был выше в 3,8 раза, от субарахноидального – в 1,1 раза и внутримозгового кровоизлияния – в 1,5 раза [1]. Основными механизмами развития церебральной сосудистой патологии при СД 2 типа являются атеросклеротическое поражение крупных и мелких церебральных артерий, расстройства микроциркуляции [2–4].

Для систематизации сосудистых заболеваний головного мозга в настоящее время принято использовать Международную классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), где **цереброваскулярные болезни** подразделяются на следующие основные патологические состояния.

- Субарахноидальное кровоизлияние
- Внутримозговое кровоизлияние (геморрагический инсульт)
- Инфаркт мозга (ишемический инсульт)
- Инсульт, неуточненный как кровоизлияние или инфаркт
- Другие цереброваскулярные болезни
  прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия
  гипертензивная энцефалопатия
  ишемия мозга (хроническая)
- Последствия цереброваскулярных болезней
- Преходящие транзиторные церебральные ишемические приступы (атаки)
- Умеренные когнитивные расстройства и сосудистая деменция.

Помимо когнитивных расстройств и сосудистой деменции, в отдельном классе (класс V) представлена болезнь Альцгеймера, или альцгеймеровская деменция, развивающаяся как нейродегенеративный процесс. При этом ряд авторов отмечают, что имеется прямая связь между болезнью Альцгеймера и сосудистыми нарушениями, системным атеросклерозом [5].

Важным предиктором заболеваемости и смертности, связанной с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, является уровень гликированного гемоглобина. При наблюдении за 5102 пациентами с СД 2 типа в Великобритании на протяжении в среднем 5 лет (исследование UKPDS) оказалось, что у 674 больных развился инфаркт миокарда (у 351 с летальным исходом), а у 199 – мозговой инсульт, причем у 35 – повторный (у 48 – с летальным исходом). Уровень гликированного гемоглобина (HBA$_{1c}$) тесно коррелировал с частотой развития инсульта, при этом повышение концентрации HBA1c на 1% сопровождалось увеличением риска мозгового инсульта на 17% [6].

Установлено, что не только гипергликемия является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и инсулинорезистентность тесным образом ассоциирована с повышением риска мозгового инсульта [7, 8]. Нарушение чувствительности к инсулину чаще наблюдается у пациентов молодого возраста с избыточной массой тела; оно ассоциировано с лакунарным инфарктом мозга и инсультом со стойким неврологическим дефицитом [9].

Инсулин непосредственно участвует в реализации ряда когнитивных функций, а нарушения его метаболизма сопровождаются возникновением ряда синдромов нарушения неврологических функций и когнитивных расстройств [10, 11]. Инсулин участвует в регуляции выработки белка – предшественника амилоида и продукта его метаболизма – бета-амилоида – основного компонента амилоидных отложений. Инсулин регулирует фосфорилирование тау-протеина, составляющего основу нейрофибриллярных образований у пациентов с когнитивными расстройствами [12].

Считается, что инсулин участвует в обмене бета-амилоида и снижает скорость процессов

его деградации (ингибируя соответствующие энзимы), тем самым способствуя накоплению патологических белков в мозговой ткани и прогрессированию болезни Альцгеймера. В определенной степени это подтверждается высокой частотой инсулинорезистентности у пациентов с болезнью Альцгеймера [13].

За последние два десятилетия представления о факторах риска цереброваскулярных осложнений значительно расширились. К таким факторам наряду с традиционными (артериальная гипертония, дислипидемия, курение) стали относить увеличение толщины интимы/медии общих сонных артерий, асимптомные стенозы магистральных артерий головы, маркеры воспаления, гиперфибриногенемию и другие нарушения в системе гемостаза [4, 15].

Клинические особенности цереброваскулярных заболеваний при СД 2 типа

Помимо того что СД 2 типа является фактором риска цереброваскулярных заболеваний, нарушения углеводного обмена в значительной степени определяют клинические особенности и выраженность неврологических симптомов у больных с нарушениями мозгового кровообращения. Установлено, что высокий уровень глюкозы в острой стадии заболевания достоверным образом ассоциирован с более высоким уровнем летальности и тяжелой инвалидизацией у больных с ишемическим инсультом, особенно в случае обширного инфаркта или тотальной ишемии мозга [16]. Уровень глюкозы натощак, превышающий 6,1 ммоль/л, и уровень гликемии в произвольное время в течение дня, превышающий 7,2 ммоль/л на момент госпитализации, являются самостоятельными значимыми факторами риска летального исхода и незначительного восстановления неврологических функций [17]. Вероятность наступления летального исхода вследствие инсульта у больных СД 2 типа столь же высока, как и у пациентов с повторным инсультом, а наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, значительно повышает вероятность гибели от мозгового инсульта [18].

Примечательно, что гипергликемия у больных при поступлении в стационар по поводу субарахноидального кровоизлияния также ассоциирована с более высокой летальностью и менее полным восстановлением неврологических функций [19].

Следует отметить, что клинические особенности ишемического инсульта также тесно ассоциированы с уровнем глюкозы в момент его развития. Имеются данные о том, что эффективность селективного тромболизиса с применением тканевого активатора плазминогена (tPA) оказалась меньшей у пациентов с исходно более высоким уровнем глюкозы в крови (более 7,8 ммоль/л) [20].

Наличие СД 2 типа предрасполагает к развитию определенных типов инсульта [21]. Анализ результатов наблюдения за 4064 больными с инсультом на протяжении в среднем 5,3 лет позволил установить, что у больных с СД 2 типа по сравнению с лицами с нормальным углеводным обменом относительно реже встречались внутримозговые кровоизлияния и достоверно чаще – лакунарные инсульты, обусловленные патологией мелких артерий и атеротромбозом, при этом не было существенных отличий в частоте кардиоэмболического инсульта [22]. В то же время в другой серии наблюдений, включавшей 937 больных с СД 2 типа из общего числа 4537 пациентов с инсультом из 7 европейских государств, была установлена связь между наличием СД 2 типа и более выраженным неврологическим дефицитом к исходу 3-го месяца заболевания [23]. Кроме того, у этих пациентов имелась более тяжелая инвалидизация. Авторы отметили у больных с нарушениями углеводного обмена преобладание лакунарных инфарктов, клинически проявляющихся парезами конечностей и дизартрией.

В настоящее время большой интерес представляет проблема инфарктов мозга, не сопровождающихся четким очаговым неврологическим дефицитом перенесенных инфарктов в глубинных или перивентрикулярных отделах белого вещества, обусловленных ишемией в зонах кровоснабжения мелких перфорирующих артерий. Имеются сведения, что инфаркты мозга, несмотря на отсутствие четких клинических проявлений, тесно связаны с неблагоприятным течением различных форм сосудистой мозговой патологии, в частности, с повторными инсультами и прогрессирующей сосудистой деменцией [24]. Риск развития инфарктов мозга резко возрастает при сочетании СД 2 типа и артериальной гипертензии, причем наличие множественных постишемических очагов наблюдается у таких больных намного чаще, чем одиночных [25]. Примечательно, что частота инфарктов мозга определяется, в первую очередь, наличием СД 2 типа и в меньшей степени зависит от выраженности артериальной гипертонии. Частота выявления постишемических очагов выше у пациентов с диагностированным СД 2 типа и инсулинорезистентностью [26, 27]. Вместе с тем, точка зрения о роли СД 2 типа в качестве самостоятельной при-

чины инфарктов мозга получила подтверждение не во всех исследованиях [28, 29].

Диффузное поражение белого вещества – лейкоареоз, согласно мнению Hijdra и соавт. [30], достоверно чаще наблюдается у больных СД 2 типа по сравнению с лицами с нормальным углеводным обменом. Указанная зависимость не получила подтверждения в других исследованиях [31, 32].

В последние годы установлено, что СД 2 типа является фактором риска не только мозгового инсульта, но и хронических расстройств мозгового кровообращения, а также процессов, сопровождающихся прогрессирующим снижением когнитивных функций. Результаты популяционных исследований свидетельствуют о достоверной связи между наличием СД 2 типа и риском возникновения как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера [33, 34].

Имеется определенная генетическая предрасположенность к развитию болезни Альцгеймера у больных СД 2 типа. Так, сочетание СД 2 типа и аллеля ApoE4 примерно вдвое повышает риск развития болезни Альцгеймера по сравнению с лицами только с наличием аллеля ApoE4 [35]. Само по себе наличие СД 2 типа не приводит к отложению амилоида и развитию клинической картины болезни Альцгеймера, но имеющиеся данные свидетельствуют о значительном увеличении числа нейрофибриллярных клубочков и накоплении амилоида у лиц с указанным генотипом, а также о роли сахарного диабета в качестве фактора риска болезни Альцгеймера и деменции смешанного типа [36]. Вместе с тем, не все исследования подтверждают роль СД 2 типа в качестве фактора риска несосудистой деменции. Так, 5-летнее наблюдение за 5574 лицами, у которых исходно отсутствовали когнитивные расстройства, позволило установить, что имеющийся СД 2 типа оказался достоверно ассоциирован с сосудистой деменцией, а также легкими когнитивными нарушениями, не достигающими степени деменции. При этом не было установлено связи нарушений углеводного обмена и развитием болезни Альцгеймера и возникновением деменции смешанного типа [37]. Сходные данные об относительно низком риске болезни Альцгеймера у больных СД 2 типа были получены в результате 4-летнего наблюдения за 1262 членами мультиэтнической популяции пожилых лиц [38].

У больных СД 2 типа установлено нарастание частоты и выраженности когнитивных нарушений, обусловленных сосудистым поражением головного мозга. Особенно неблагоприятным является сочетание СД 2 типа и артериальной гипертонии. Интересно, что по результатам исследования NHANES III у лиц в возрасте до 60 лет, не переносивших ранее мозговой инсульт, ни СД 2 типа, ни гипертензия в отдельности не приводят к существенным нарушениям высших мозговых функций. Сочетание же этих двух заболеваний сопровождается ощутимым снижением когнитивных функций [39]. Смертность среди этих пациентов в 2,4 раза выше, чем у лиц сопоставимого возраста в популяции.

Лечебная тактика

Учитывая, что СД 2 типа наряду с некоторыми другими факторами риска расстройств мозгового кровообращения (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, избыточная масса тела) является фактором модифицируемым, предполагается, что своевременная и адекватная коррекция нарушений углеводного обмена является способом профилактики цереброваскулярной патологии [40]. По результатам Кунгсхольмского исследования (Швеция), адекватная коррекция углеводного обмена (диета и сахароснижающие препараты) у лиц в возрасте старше 75 лет, исходно не имеющих проявлений деменции, более чем в 2 раза снижает риск возникновения когнитивных нарушений [38].

Взаимосвязь уровня гликемии и микро-, макрососудистого риска (European Diabetes Policy Group (1998–1999)

Показатель	Низкий риск ангиопатии	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
HbA1c %	≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Гликемия натощак, ммоль/л			
в плазме венозной крови	≤6,0	>6,0	>7,0
в капиллярной крови	≤5,5	>5,5	>6,0
Постпрандиальная гликемия (через 2 ч после еды), ммоль/л			
в плазме венозной крови	<7,5	>7,5	>9,0
в капиллярной крови	<7,5	>7,5	>9,0

Нормализация углеводного обмена сопровождается улучшением состояния сосудистой системы головного мозга, о чем свидетельствует динамика индекса интима-медиа в процессе терапии, причем существенное значение имеет выбор используемого сахароснижающего препарата, его влияние на инсулинорезистентность [41]. К препаратам, устраняющим инсулинорезистентность и замедляющим процессы атерогенеза относятся бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (глитазоны) [42,43].

По данным исследования UKPDS, в результате интенсивного контроля гликемии снижение уровня гликированного гемоглобина на 1% сопровождалось уменьшением риска микрососудистых осложнений на 25%, тогда как риск макрососудистых осложнений, в том числе и риск инсульта, достоверно не изменился [44]. В дальнейшем было установлено, что помимо инсулинорезистентности важным фактором развития атеросклероза является постпрандиальная гипергликемия. Наиболее убедительные данные о неблагоприятном прогностическом значении гликемии после еды в развитии макрососудистых осложнений и смерти от любых причин были получены в исследовании DECODE, которое определило современную стратегию лечения СД 2 типа [45]. В последние годы для коррекции постпрандиальной гипергликемии создан ряд эффективных пероральных препаратов (репаглинид, нателинид) и препаратов инсулина ультракороткого действия (хумалог, новорапид).

СД 2 типа и артериальная гипертония тесно сопряжены в своем развитии. На момент выявления СД 2 типа 50–75% пациентов уже имеют артериальную гипертонию. Сочетание АГ и СД 2 типа повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 8 раз по сравнению с группой без факторов риска [46]. Эффективность контроля АД в профилактике сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа особенно впечатляюща. Снижение систолического АД на 10 мм рт.ст. и диастолического АД на 5 мм рт.ст. (исследование UKPDS) привело к снижению частоты развития микрососудистых осложнений на 37%, сердечно-сосудистых осложнений – на 51%, сердечной недостаточности – на 56%, **инсультов – на 44%** [44]. Высокий риск, который несет в себе сочетание СД 2 типа и АГ, определил целевые уровни АД для больных СД 2 типа как наиболее жесткие [47].

Целевые уровни АД при СД

- **< 130/80 мм рт.ст.**
- **< 125/75 мм рт.ст.** при протеинурии 1 г в сутки и более и хронической почечной недостаточности

Препаратами первого ряда для лечения артериальной гипертонии являются ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина. Эти антигипертензивные препараты обеспечивают не только надежный контроль АД в течение суток, но и обладают непревзойденными нефро- и кардиопротективными свойствами. Следует отметить клинические доказательства антиатеросклеротического действия ингибиторов АПФ, не связанного с воздействием на липиды. Их применение позволяет снизить риск развития инсульта на 31–40% (исследования HOPE, ABCD) [48, 49], а при вторичной профилактике (исследование PROGRESS) – на 28% [50]. Следствием их применения является ремоделирование сосудистого русла, возможность которого предполагается и в отношении сосудистой системы головного мозга.

У 70% пациентов с СД 2 типа и АГ для достижения целевого уровня АД требуется применение 2 и более антигипертензивных препаратов. Предпочтение отдается блокаторам кальциевых каналов – длительно действующим дигидропиридиновым производным (амлодипин, фелодипин, нитрендипин, лацидипин). Эти препараты обладают антиатеросклеротическим действием, замедляют прогрессирование атеросклероза сонных артерий (исследования PREVENT, ELSA) [51, 52]. В крупнейшем исследовании Syst-Eur [53] по лечению систолической гипертонии применение нитрендипина 10–40 мг в сочетании с эналаприлом 5–20 мг и гидрохлортиазидом 12,5–25 мг привело к снижению фатальных и нефатальных инсультов у больных СД 2 типа на **73%.** В этом исследовании нитрендипин достоверно снижал не только риск цереброваскулярных катастроф, но и сосудистой деменции. В крупнейшем по масштабам исследовании HOT интенсивное снижение диастолического АД до 80 мм рт.ст. с использованием фелодипина привело к снижению сердечно-сосудистых катастроф на **51%** [54].

Важнейшим фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза при СД 2 типа является высокоатерогенная дислипидемия, развитие которой тесно связано с синдромом инсулинорезистентности и в 50% случаев предшествует нарушению углеводного обмена. С целью коррекции липидных нарушений в настоящее время широко используются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – статины. В качестве основного механизма их действия рассматривается угнетение синтеза холестерина и удаление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) из крови.

Одним из основополагающих исследований, определившим на долгие годы подходы к лече-

нию дислипопротеинемий у больных СД 2 типа, было исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) . В это исследование были включены 4444 пациента со стенокардией или перенесенным инфарктом миокарда, имевших уровень холестерина (ХС) 5,5–8,0 ммоль/л и ТГ 2,5 ммоль/л и ниже [55]. В подгруппе из 202 больных сахарным диабетом применение симвастатина в течение 5,4 лет снизило риск коронарной смерти на 55%, **острых нарушений мозгового кровообращения – на 62%**, общую смертность – на 43%. В исследовании 4S впервые было продемонстрировано, что снижение ХС ЛПНП способно улучшить прогноз у больных СД 2 типа в сочетании с ИБС, а абсолютная польза снижения уровня ЛПНП у больных СД с ИБС превышала таковую у лиц без сахарного диабета.

Наиболее вероятными механизмами действия статинов на развитие инсультов являются их противовоспалительные и антитромботические эффекты. Блокируя ГМК-КоА-редуктазу, статины модулируют продукцию ряда провоспалительных и иммунологических субстанций [56,57]:

- уменьшение экспрессии адгезивных молекул на моноцитах;
- уменьшение экспрессии адгезивных молекул (Р-селектин, VCAM, ICAM);
- модулирование продукции цитокинов в центральной нервной системе.

Кроме того, под влиянием статинов меняется локальный фибринолитический потенциал за счет снижения продукции ингибитора активатора плазминогена 1 и повышения синтеза тканевого активатора плазминогена.

Подтверждением важнейшей роли, особого места статинов в профилактике развития и прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний стали результаты исследования HPS (Heart Protection Study). HPS – крупнейшее к настоящему моменту проспективное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование по первичной и вторичной профилактике ИБС, в том числе у самой представительной за всю историю проведения подобных исследований группы больных СД [58]. В исследование были включены лица с документированной ИБС, в том числе 1981 пациент с СД и лица без ИБС, среди которых было 3982 пациента с СД. Все участники исследования были в равных пропорциях рандомизированы на лечение симвастатином 40 мг в сутки или плацебо. Особый интерес представляет тот факт, что в исследование включались лица с относительно невысоким или даже низким уровнем ХСЛПНП. У 42,2% лиц уровень ХС был ⩾ 3,5 ммоль/л, у 24,8% находился в пределах ⩾ 3,0 и <3,5 ммоль/л и у 33% уровень ХС ЛПНП был меньше 3,0 ммоль/л, то есть соответствовал целевому согласно Европейским рекомендациям 1988–1999 гг.

В исследовании было показано, что 5-летний прием симвастатина в дозе 40 мг в сутки приводит к уменьшению основных сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, процедуры реваскуляризации сердца) в целом на 24%, **риска инсультов – на 27%**, коронарной смертности – на 18%, общей смертности – на 12%. В группах больных с СД отмечены аналогичные тенденции: в группе больных СД с ИБС, получавших симвастатин, число сосудистых событий было достоверно ниже, чем в группе плацебо (33,4 и 37,8% соответственно). У больных СД без признаков ИБС, получавших симвастатин, количество сосудистых событий было 13,8%, а в группе плацебо – 18,6% (относительное снижение риска – 26%).

Показания к применению статинов могут быть расширены на все состояния с высоким риском ИБС, в том числе на пожилых больных, больных СД, пациентов с поражением периферических артерий, перенесших инсульт, причем независимо от уровня ХС ЛПНП.

Таким образом, высокий сердечно-сосудистый риск, характерный для больных СД 2 типа, определяет необходимость эффективного и безопасного влияния на такой важнейший фактор риска, как дислипопротеинемия. Коррекция липидных нарушений дает реальную возможность уменьшить заболеваемость и смертность больных СД 2 типа от сосудистых катастроф.

Особое место в развитии цереброваскулярных осложнений отводится нарушениям в системе гемостаза. Эти нарушения при СД 2 типа представлены повышенной способностью тромбоцитов к агрегации, высокой адгезивностью и пониженным антиагрегантным потенциалом [59]. Наряду с нарушениями в тромбоцитарном звене, имеют место значительные нарушения активности факторов коагуляции, что в сочетании с дисфункцией и повреждением эндотелия определяет СД 2 типа как протромботическое заболевание с высоким риском атеротромботических осложнений, представленных как ишемическими инсультами, так и сосудистыми когнитивными нарушениями различной выраженности.

Коррекции нарушений гемостаза с целью **вторичной профилактики** инсультов и инфарктов миокарда посвящено много крупных многоцентровых плацебоконтролируемых исследований [60, 61], которые показали бóльшую эффективность аспирина в сочетании с клопидогрелем по сравнению с монотерапией аспирином.

Американская диабетическая ассоциация в 2001 г. [62] рекомендовала применение аспирина с целью **первичной профилактики** у больных СД с высоким риском макрососудистых осложнений. Однако ацетилсалициловая кислота блокирует лишь один из путей активации тромбоцитов и не влияет на другие, не блокирует первичную адгезию тромбоцитов к поврежденному эндотелию, присоединение фибриногена к его рецепторам на поверхности. Вместе с тем, необходимо учитывать, что значительная часть пациентов (до 30%) имеет низкую чувствительность к препарату или плохо его переносит из-за желудочно-кишечных осложнений, поэтому стабильно высокой уровень агрегации тромбоцитов на фоне лечения требует одновременного назначения другого антиагреганта или смены препарата [63]. Это определяет актуальность дальнейшего поиска антитромботических препаратов для первичной профилактики у больных СД 2 типа с высоким цереброваскулярным риском.

В заключение можно констатировать, что медицина располагает широким спектром знаний о факторах риска цереброваскулярных заболеваний при СД 2 типа и широким диагностическим потенциалом для их выявления. Эффективной может быть признана только стратегия, направленная на максимальную коррекцию всех имеющихся факторов риска.

Литература

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care.1993;16:434-444
2. Breteler M.M. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. Neurobiol. Aging 2000;21:153–160.
3. Messier C., Awad N., Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. Neurol. Res. 2004; 26(5):567-572.
4. Stegmayr B., Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. Diabetologia 1995;38:1061–1068.
5. Schmidt R., Schmidt H., Fazekas F. Vascular risk factors in dementia. //J.Neurol.-2000.-Vol.247.-p.81-87
6. Stevens E. Glycemia predicts fatal diabetic CV disease. Diabetes Care 2004; 27: 201-207.
7. Folsom A.R., Rasmussen M.L., Chambless L.E., et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. Diabetes Care 1999; 22:1077–1083.
8. Pyorala M., Miettinen H., Laakso M., Pyorala K. Hyperinsulinemia and the risk of stroke in healthy middle-aged men. The 22 year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. Stroke 1998;29:1860–1866.
9. Kernan W. N., Inzucchi S. E., Viscoli C. M., Brass L. M., Bravata D. M., Shulman G. I., J. McVeety C., Horwitz R. I. Impaired insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent TIA or ischemic stroke. Neurology 2003;60:1447-1451.
10. Allport L. E., Butcher K. S., Baird T. A., MacGregor L., Desmond P. M., Tress B. M., Colman P., Davis S. M. Insular Cortical Ischemia Is Independently Associated With Acute Stress Hyperglycemia Stroke. 2004;35:1886.
11. Frolich L., Blum-Degen D., Bernstein H.G. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer.s disease. J. Neural. Transm. 1998; 105: 423.438.
12. Gasparini L., Netzer W.J., Greengard P., Xu H. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? Trends Pharmacol. Sci. 2002;23(6):288-393.
13. Craft S., Peskind E., Schwartz M.W. Cerebiospinal fluid and plasma insulin levels to Alzheimer.s disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. Neurology 1998; 50: 1: 164-168.
14. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Giidelines Committee. J Hypertens 2003; 21 (6):1011-1053
15. Wolf PA. Prevention of Stroke. Lancet 1998;352: (suppl 111)15-18
16. Kagansky N., Levy S., Knobler H. The Role of Hyperglycemia in Acute Stroke Arch Neurol. 2001; 58:1209-1212.
17. Chamorro A., Vila N., Ascaso C., Saiz A., Montalvo J., Alonso P., Tolosa E. Early Prediction of Stroke Severity. Stroke. 1995;26:573-576.
18. Ho J. E., Paultre F., Mosca L. Is Diabetes Mellitus a Cardiovascular Disease Risk Equivalent for Fatal Stroke in Women? Data From the Women's Pooling Project. Stroke. 2003;34:2812.
19. Mees S. M., van Dijk G. W., Algra A., Kempink D. R.J. and Rinkel G. J.E. Glucose levels and outcome after subarachnoid hemorrhage. Neurology 2003;61:1132-1133.
20. Alvarez-Sabin J. Admission Hyperglycemia Predicts a Poor Outcome in Reperfused Stroke Patients Stroke 2003;34:1235-1241.
21. Grau A.J., Weimar C., Buggle F., Heinrich A., Goertler M., Neumaier S., Glahn J., Brandt T., Hacke W., Diener H.C. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. Stroke 2001; 32(11):2559-2566.
22. Karapanayiotides Th, Piechowski-Jozwiak B, G. van Melle, Bogousslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. Neurology 2004; 62:1558-1562
23. Megherbi S.-E., Milan C., Minier D., Couvreur G., Osseby G.-V., Tilling K., Di Carlo A., Inzitari D., for the 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. 2003;34:688-697.
24. Bernick C., Kuller., Dulberg C., Longstreth W.T., Manolio T., Beauchamp N., Price T. for Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the Cardiovascular Health Study. Neurology. 2001;57:1222–1229.
25. Eguchi K., Kario K., Shimada K. Greater Impact of Coexistence of Hypertension and Diabetes on Silent Cerebral Infarcts. Stroke. 2003;34: 2471-2474.
26. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H., Hoshide S., Shimada K. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 37:871–877.
27. Price T.R., Manolio T.A., Kronmal R.A., Kittner S.J., Yue N.C., Robbins J., Anton-Culver H., O'Leary DH. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study CHS Collaborative Research Group. Stroke. 1997;28:1158–1164.
28. Howard G., Wagenknecht L.E., Cai J., Cooper L., Kraut M.A., Toole J.F. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. Stroke. 1998;29:913– 917.
29. Longstreth W.T. Bernick C., Manolio T.A., Bryan N., Jungreis C.A., Price T.R. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. Arch Neurol. 1998;55: 1217–1225.
30. Hijdra A., Verbeeten B., Verhulst J. Relation of leukoaraiosis to lesion type in stroke patients. Stroke 1990;21:890-894.
31. Henon H., Godefroy O., Lucas C., Pruvo J.P., Leys D. Risk factors and leukoaraiosis in stroke patients. Acta. Neurol. Scand. 1996 94(2):137-144.
32. Inzitari D., Diaz F., Fox A. Vascular risk factors and leukoaraiosis. Arch. Neurol. 1987;44:42-47.

33. Leibson C.L., Rocca W.A., Hanson V.A. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. Am. J. Epidemiol. 1997;145:301–308.
34. Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y., Shea S., Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. Am. J. Epidemiol. 2001;154:635–641.
35. Peila R., Rodriguez B.L., Launer L.J. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: the Honolulu-Asia Aging Study. Diabetes 2002;51:1256–1262.
36. Messier C. Diabetes, Alzheimer's disease and apolipoprotein genotype. Exp. Gerontol. 2003;38(9):941-6.
37. MacKnight C., Rockwood K., Awalt E., McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2002;14(2):77-83.
38. Xu W. L., Qiu C. X., Wahlin A., Winblad B., Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project. A 6-year follow-up study. Neurology 2004;63:1181-1186
39. Pavlik V. N., Hyman D. J., Doody R. Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Function in Adults 30-59 Years of Age (NHANES III). Neuroepidemiology 2005;24:42-50.
40. Haan M.N., Wallace R. Can dementia be prevented? Brain aging in a population-based context. Annu. Rev. Public Health. 2004; 25:1-24.
41. Katakami N., Yamasaki Y., Hayaishi-Okano R., Ohtoshi K., Kaneto H., Matsuhisa M., Kosugi K., Hori M. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. Diabetologia. 2004;47(11):1906-1913.
42. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy impruves glycemic control in the triatment of patients with type 2 diabetes. Diabetes Care.2000;23:1605-1611
43. Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology and atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep.2000; 2: 327-335.
44. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. UKPDS 23. Br. Med. J., 1998, 316, 823-828.
45. DECODE Study group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of the fasting and the 2-hour diagnostic criteria. Arch of Intern Med 2001; 161: 397-404.
46. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. Am Heart J 1988;116:1713-1724
47. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA.2003;289:2560-2571
48. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet.2000; 355:253-259.
49. ABCD Study. Estasio RO, Jeffers BW, Hiatt W et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. New Engl. J. Med.1998;338:645-652
50. PROGRESS Management Committee. Blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke: rationale and design for PROGRESS. J Hypertens 1996; 14(suppl 2) : S41-S46.
51. Pitt B., Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipin on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events (PREVENT study). Circulation 2000; 102:1503-1510
52. Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). J. Hypertens. 2004; 26(6): 1201-1212
53. Staessen JA, Fogard R, Thijs L et al. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet 1997; 350:757-764.
54. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the randomised HOT trial. HOT Study Group. Lancet. 1998; 351 (9118): 1755-1762
55. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of choles-terol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-1389.
56. Kang S., Wu Y., Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis 2004; 177; 2: 433-442.
57. Ovbiagele B., Kidwell C. S., Saver J. L. Expanding Indications for Statins in Cerebral Ischemia .A Quantitative Study Arch Neurol. 2005;62:67-72.
58. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. The Lancet 2002; 360:7-22.
59. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. J Diabetes Complications. 2001;15:44-54
60. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324:71-86.
61. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348:1329-1339.
62. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2001. Aspirin Therapy in Diabetes. Diabetes Care , 2001, 24 (Suppl.1).
63. Grundmann K., Jaschonek K., Kleine B., Dichgans J., Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. J Neurol. 2003; 250 : 63–66.