

Parapareza spastyczna jako objaw kliniczny cukrzycy typu 2

Rajesh Rajput, DM, Ashish Sehgal, MD, Shalini Aggarwal, MD

Clinical Diabetes 2013;31(3):127-130

OPIS PRZYPADKU

Sześćdziesięcioletni mężczyzna z nieobciążonym wywiadem chorobowym zgłosił się do naszej przychodni przyszpitalnej, skarżąc się na utrzymujące się od dwóch dni nagłe osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych, nietrzymanie moczu i trudności w mówieniu. W wywiadzie pacjenta nie było urazu, utraty przytomności, bólu głowy, wymiotów, drgawek ani poprzedzającej wystąpienie dolegliwości gorączki.

Podczas badania przedmiotowego pacjent był przytomny, jego ciśnienie krwi wynosiło 170/96 mm Hg, a tętno było miarowe – 84/min. W badaniu palpacyjnym kręgosłupa nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości ani tkliwości. Mężczyzna przejawiał natomiast cechy abulii, transkorowej afazji ruchowej i zgłaszał nietrzymanie moczu. Czołowe objawy deliberacyjne – odruch ryjkowy, chwytny i głabelarny – były wyraźnie zaznaczone. Funkcje nerwów czaszkowych były obustronnie prawidłowe. Stwierdzono zaburzenia czucia na obu kończynach dolnych. Badanie czynności ruchowych wykazało cechy paraparezy spastycznej z obustronnie obecnym objawem Babińskiego, Chaddocka i Hoffmanna.

Wykonane rutynowe badania laboratoryjne wykazały prawidłową morfologię krwi i parametry wątrobowe oraz nerkowe. Stwierdzono natomiast nieprawidłową glikemię na czczo i po posiłku, wynoszącą odpowiednio 246 i 350 mg/dl. W celu wyjaśnienia, czy hiperglikemia była objawem niezdiagnozowanej wcześniej cukrzycy typu 2, czy też była wynikiem reakcji stresowej, zbadaliśmy wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), która wynosiła 9,6%. Na podstawie wyników tych badań rozpoznaliśmy u pacjenta cukrzycę typu 2.

Badanie dna oczu wykazało obustronną, nieproliferacyjną retinopatię cukrzycową, badanie ogólne moczu – białkomocz w ilości 1 g/24 h, zaś badanie prędkości przewodzenia w nerwach – cechy obustronnej neuropatii czuciowo-ruchowej. Profil lipidowy pacjenta: triglicerydy 224 mg/dl, cholesterol całkowity 160 mg/dl, cholesterol HDL 29 mg/dl, cholesterol

VLDL 32 mg/dl, cholesterol LDL 116 mg/dl.

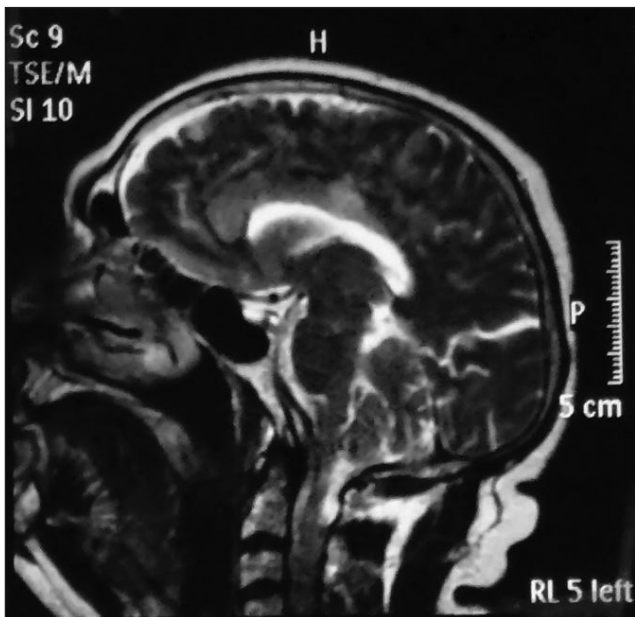
Ze względu na stwierdzenie objawów klinicznych sugerujących uszkodzenie płata czołowego mózgu zlecieliśmy wykonanie badania mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MR). Badanie to wykazało obustronne, nieostro odgraniczone, klinowate zmiany w zakresie unaczynienia tętnicy przedniej mózgu, hiperintensywne w obrazach T2-zależnych (ryc. 1). Obrazy zależne od dyfuzji potwierdziły, że zmiany te stanowią obszary ostrego niedokrwienia tkanki mózgu (ryc. 2). Badanie metodą angiografii rezonansu magnetycznego (MRA) wykazało zwężenie segmentu A1 prawej tętnicy przedniej mózgu (anterior cerebral artery, ACA) i zamknięcie lewej tętnicy przedniej mózgu w miejscu połączenia segmentu A2-A3 (ryc. 3). Na podstawie wyników tych badań u pacjenta rozpoznano udar mózgu w zakresie unaczynienia obu tętnic przednich.

Dwuwymiarowe przezklatkowe badanie echokardiograficzne nie wykazało sercowego pochodzenia materiału zatorowego. Nie stwierdzono u pacjenta zaburzeń rytmu serca ani w badaniu elektrokardiograficznym, ani metodą monitorowania holterowskiego. Ocena tętnic szyjnych za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej znakowanej kolorem wykazała znaczne, rozlane pogrubienie warstwy intima-media ściany tętnic szyjnych, bez odcinkowego zwężenia światła tętnicy czy obecności blaszek miażdżycowych. Na podstawie tych wyników uznaliśmy, że do zamknięcia tętnicy przedniej mózgu u pacjenta doszło w mechanizmie miejscowej zakrzepicy światła tętnicy.

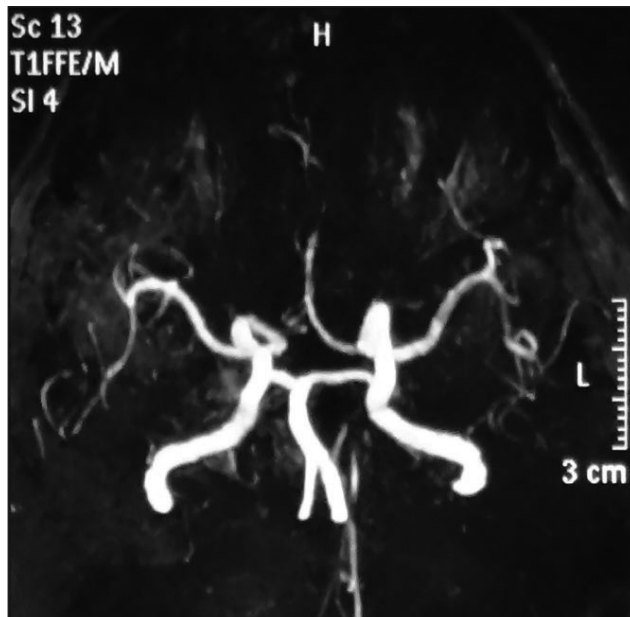
Ponieważ pacjent zgłosił się do nas po 2 dniach od wystąpienia objawów, nie zastosowaliśmy leczenia trombolitycznego. Włączyliśmy leczenie kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg/24 h. Według wytycznych National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III pacjent należy do grupy dużego ryzyka rozwoju miażdżycy,¹ dlatego też dołączyliśmy do leczenia atorwastatinę w dawce 20 mg/24 h.

W ramach leczenia hiperglikemii zaleciliśmy odpowiednią dietę i stosowanie metforminy w dawce 1 g/24 h przed snem oraz wprowadziliśmy insulinoterapię w schemacie: insulina podstawowa/okołoposiłkowa z użyciem insuliny glariny w dawce 16 j. przed snem oraz insuliny lispro w dawce

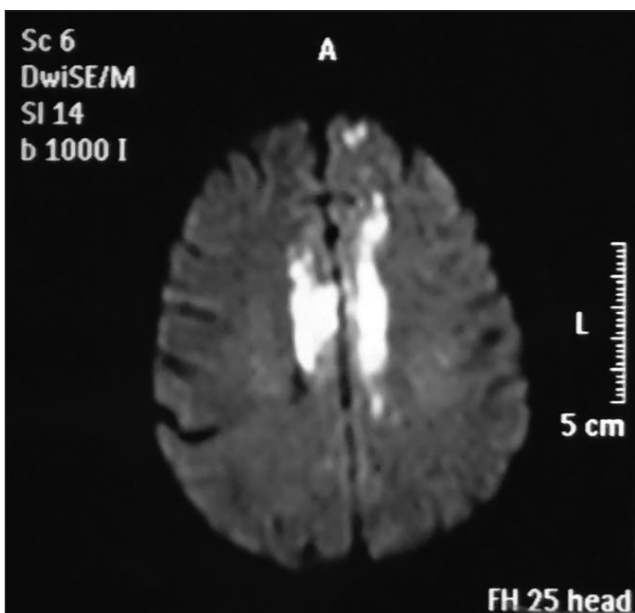
Rajesh Rajput, DM, jest profesorem i kierownikiem Department of Medicine Unit VI and Endocrinology; Ashish Sehgal, MD, jest starszą rezydentką w Department of Endocrinology; Shalini Aggarwal, MD, jest profesorem zwyczajnym w Department of Radiodiagnosis w Pt. B.D. Sharma Post Graduate Institute of Medical Sciences w Rohtak, Indiana.



RYCINA 1. Obraz T2-zależny mózgu ukazujący hiperintensywne zmiany w obrębie dzioba, kolana i pnia ciała modzelowatego, zakrętu obręczy, przednich części zakrętów czołowych górnych, przedklinka i płacików przyśrodkowych.



RYCINA 3. Badanie MRA ukazujące zwężenie segmentu A1 prawej tętnicy przedniej mózgu i zamknięcie światła lewej tętnicy przedniej w miejscu połączenia jej segmentów A2 i A3.



RYCINA 2. Obraz zależny od dyfuzji ukazujący świeże niedokrwienne.

8 j. przed każdym posiłkiem. Zapewniło to utrzymanie wartości glikemii na czczo i glikemii poposiłkowej odpowiednio w granicach < 140 mg/dl i < 180 mg/dl.

Ze względu na stwierdzoną u pacjenta nefropatię i nadciśnienie tętnicze włączyliśmy do terapii olmesartan w dawce 40 mg/24 h. Zachęciliśmy go również do poddania się aktywnej fizjoterapii i rehabilitacji funkcji poznawczych.

Po tygodniu pacjent został wypisany ze szpitala z zaleceniem dalszego przyjmowania wcześniej wspomnianych leków. Zaleciliśmy mu monitorowanie stężenia glukozy we krwi i ciśnienia tętniczego. Po 6 miesiącach od zachorowania mężczyzna wrócił do zdrowia. Stwierdzono u niego poprawę siły mięśniowej kończyn dolnych i ustąpienie nietrzymania moczu. Nadal brał udział w programie rehabilitacyjnym.

PYTANIA

1. W jaki sposób cukrzyca predysponuje do wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu?
2. Jak często dochodzi do wystąpienia udaru w zakresie unaczynienia obu tętnic przednich mózgu, jakie są jego objawy kliniczne i mechanizmy powstawania?
3. Jakie są przyczyny i znaczenie hiperglikemii u hospitalizowanych chorych?
4. Jakie jest właściwe postępowanie w przypadku hiperglikemii u hospitalizowanych chorych niebędących w ciężkim stanie?
5. Jakie metody diagnostyczne mogą być stosowane przez lekarzy pierwszego kontaktu w ramach profilaktyki pierwotnej wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u chorych na cukrzycę?

KOMENTARZ

Cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu i wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością z powodu udaru. Etiologia udaru u chorych na cukrzycę może być związana z chorobą małych naczyń, wynikającą z martwicy włóknikowatej i powodującą powstawanie małych zawałów podkorowych, nazywanych udarami lakuranymi, bądź z chorobą dużych naczyń wewnątrzczaszkowych, powodującą

miażdżycowe zamknięcie światła naczynia i/lub jego zakrzepicę.² U naszego pacjenta za wystąpienie udaru odpowiadał najprawdopodobniej ten drugi proces.

Podczas gdy istnieje bezpośrednia i stała zależność między hiperglikemią a występowaniem powikłań mikronaczyniowych, hiperglikemia nie jest aż tak znaczącym czynnikiem determinującym rozwój choroby dużych naczyń u chorych na cukrzycę. W porównaniu z osobami niechorującymi na cukrzycę obserwuje się jednak u nich rozległe i szybciej postępujące zmiany prowadzące do choroby dużych naczyń. Sugerowane mechanizmy związane z tym procesem obejmują insulinooporność, która prowadzi do zmniejszenia produkcji tlenu azotu (NO) przez śródbłonek i rozwoju charakterystycznego profilu lipidowego (duże stężenie cholesterolu VLDL, małe stężenie cholesterolu HDL i obecność nieprawidłowych cząstek LDL, tzw. małe gęste LDL). Oba te mechanizmy sprzyjają rozwojowi miażdżycy i choroby dużych naczyń.²

W odniesieniu do patogenezy choroby naczyniowej związanej z cukrzycą wysunięto cztery następujące hipotezy:

- wzrost aktywności szlaku polioliowego. U chorych na cukrzycę obserwuje się zwiększoną aktywność procesów przemiany glukozy na drodze szlaku polioliowego, prowadzącego do wewnątrzkomórkowej akumulacji sorbitolu, który z kolei, w przebiegu różnych mechanizmów, powoduje uszkodzenie komórek
- nasilenie powstawania końcowych produktów zaawansowanej glikacji (advanced glycation end product,

AGE). Hiperglikemia wewnątrzkomórkowa stymuluje nieenzymatyczne reakcje glukozy z białkami, co prowadzi do powstawania AGE. Te zmodyfikowane białka wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe mają zaburzoną funkcję i powodują uszkodzenie komórki

- aktywacja izoform kinazy białkowej C (protein kinase C, PKC). Hiperglikemia powoduje wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego diacyloglicerolu (DAG). Zwiększona synteza de novo DAG aktywuje kinazę białkową C, która wywiera szkodliwy wpływ, powodując ograniczenie powstawania NO, rozwój zmian prowadzących do zamknięcia światła naczyń i ekspresję genów prozapalnych
- wzrost aktywności szlaku heksozoaminowego. Hiperglikemia aktywuje proces przemiany glukozy na drodze szlaku heksozoaminowego, prowadząc do powstawania fruktozo-6-fosforanu, który jest substratem w reakcji O-glikozylacji. Proces ten powoduje zmianę funkcji wielu białek, takich jak syntaza tlenu azotu i powoduje zaburzenie ekspresji genów.

Należy podkreślić, że przedstawione różne mechanizmy odzwierciedlają w rzeczywistości jeden proces indukowany przez hiperglikemię: nadprodukcję nadtlenków lub reaktywnych form tlenu (reactive oxygen species, ROS) przez łańcuch transportu elektronów mitochondriach.² ROS mogą aktywować wszystkie cztery wyżej opisane szlaki.

Do udaru mózgu w obszarze unaczynienia ACA dochodzi rzadko i według wyników różnych badań przypadki te stanowią 0,6-3% wszystkich udarów niedokrwiennych.³ Udar obej-

mujący obszar unaczynienia obu tętnic przednich mózgu występuje bardzo rzadko i jest opisywany jedynie w pojedynczych opisach przypadków.³⁻⁷ Objawy kliniczne takiego udaru obejmują paraparezę, obniżenie aktywności lub abulję, afazję (całkowitą lub ruchową transkorową), objawy deliberacyjne, nietrzymanie moczu i zaburzenia czucia w obrębie kończyn dolnych.⁸ U naszego pacjenta stwierdzano paraparezę, nietrzymanie moczu, abulję i transkorową afazję ruchową.

Proponowane mechanizmy powstania udaru w zakresie unaczynienia obu ACA obejmują: 1) skurcz naczyniowy po przebytych krwotoku pod pajęczynówkowym, 2) zator lub zakrzepicę w obrębie odcinka A1 tętnicy przedniej u pacjentów z hipoplazją tego odcinka tętnicy przeciwległej, 3) zamknięcie światła obu tętnic przednich mózgu na skutek zmian miażdżycowo-zakrzepowych i 4) jednoczesne miejscowe zamknięcie odcinka A1 jednej z tętnic przednich mózgu i powstanie zatoru tętniczo-tętniczego z przemieszczeniem się materiału zatorowego przez tętnicę łączącą przednią z przeciwległą tętnicą przednią.⁹ U naszego pacjenta nie stwierdzono źródła zatoru ani w sercu, ani w obrębie tętnic szyjnych wewnętrznych. Uznaliśmy zatem, że przyczyną udaru mózgu u tego chorego było zamknięcie odcinka A1 lewej tętnicy przedniej mózgu spowodowane miejscowymi zmianami miażdżycowo-zakrzepowymi i zator tętniczo-tętniczy przemieszczający się przez tętnicę łączącą przednią z prawą tętnicą przednią do miejsca połączenia jej odcinków A2 i A3.

U hospitalizowanych chorych hiperglikemia definiowana jest jako stężenie glukozy >140 mg/dl w przygodnym pomiarze.¹⁰ Ma ona znaczenie jako niekorzystny czynnik prognostyczny zarówno u pacjentów ciężko chorych, jak i tych w lepszym stanie, niezależnie od choroby wyjściowej. Wyniki badań obserwacyjnych wykazały, że hiperglikemia występuje u 32-38% pacjentów szpitali publicznych. Spośród nich około 33% chorych będących w lepszym stanie zdrowia i 80% ciężko chorych nie miało w wywiadzie wcześniej rozpoznanej cukrzycy.¹⁰

W przeciwieństwie do wcześniej zdiagnozowanej bądź niezdiagnozowanej cukrzycy hiperglikemia może być wynikiem stresu lub zmiany diety w trakcie hospitalizacji bądź też może mieć charakter jatrogeny, jak w przypadku leczenia kortykosteroidami, oktreotydem, dożylnego stosowania płynów zawierających dekstrozę i żywienia pozajelitowego. W różnicowaniu istniejącej wcześniej cukrzycy i innych przyczyn hiperglikemii przydatna jest ocena wartości HbA_{1c}.

U naszego pacjenta ustaliliśmy rozpoznanie cukrzycy na podstawie stwierdzenia zwiększonej wartości HbA_{1c} i obustronnej nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej. Wykonaliśmy u niego też badania w kierunku nefropatii i neuropatii cukrzycowej, które potwierdziły istnienie wszystkich trzech mikronaczyniowych powikłań tej choroby.

Wyniki badań obejmujących różne populacje wykazały obecność tych powikłań u 5-35% osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą.¹⁰ Podobnie wyniki badania U.K. Prospective Diabetes Study wykazały obecność powikłań mikronaczyniowych u połowy badanych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą.¹² W związku z tym American Diabetes Association (ADA) zaleca wykonywanie badań skriningowych oceniających powikłania mikronaczyniowe u wszystkich chorych na cukrzycę typu 2 w chwili rozpoznania choroby i okresowe powtarzanie ich w późniejszym czasie.¹³

Endocrine Society opracowało wytyczne dotyczące postępowania w przypadku hiperglikemii u chorych hospitalizowanych na oddziałach innych niż oddziały intensywnej opieki medycznej.¹¹ Wytyczne te zalecają, aby niezależnie od rozpoznanej wcześniej cukrzycy u wszystkich pacjentów przyjmowanych do szpitala wykonywać przy przyjęciu badanie stężenia glukozy we krwi i wartości HbA_{1c}, jeżeli nie było ono wykonywane w ciągu ostatnich 2-3 miesięcy. Za prawidłową glikemię u pacjentów niebędących w ciężkim stanie, w tym glikemię poposiłkową, uznaje się wartość <140 mg/dl, zaś w przygodnym pomiarze <180 mg/dl. Wartości te osiąga się, stosując insulinoterapię z użyciem insuliny podstawowej lub insuliny o pośrednim czasie działania, podawanych podskórnie raz lub dwa razy dziennie w połączeniu z insuliną szybko lub krótko działającą, podawaną przed posiłkami.

Pracownicy podstawowej opieki zdrowotnej odgrywają ważną rolę w wykrywaniu i leczeniu cukrzycy. ADA opublikowało kryteria dotyczące badań skriningowych w kierunku cukrzycy typu 2 u osób bezobjawowych.¹³ Nawet przy braku czynników ryzyka rozwoju cukrzycy testy te powinny być wykonywane u wszystkich pacjentów powyżej 45 roku życia.

U przedstawionego w tym artykule mężczyzny nigdy nie wykonywano badań skriningowych w kierunku cukrzycy podczas wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Wcześniejsze wykrycie i leczenie tej choroby oraz współistniejącego nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i albuminurii mogłoby zapobiec wystąpieniu u niego udaru mózgu. Co więcej, w związku z rozpoznaniem u niego cukrzycy jego krwi pierwszego stopnia, u których stwierdza się nadwagę (BMI ≥ 25 kg/m²), również powinni zostać poddani testom skriningowym w kierunku cukrzycy.

Oprócz wykonywania badań skriningowych pracownicy podstawowej opieki zdrowotnej mogą również odegrać ważną rolę w prewencji powikłań cukrzycy, często i wielokrotnie udzielając pacjentom rad dotyczących powikłań naczyniowych i ich objawów ostrzegawczych, w celu zachęcenia ich do stosowania profilaktyki pierwotnej i wtórnej.

WSKAZÓWKI KLINICZNE

- Etiologia udaru niedokrwiennego mózgu u chorych na cukrzycę może być związana z chorobą małych naczyń, wynikającą z martwicy włóknikowatej, powodującą powstawanie małych zawałów podkorowych zwanych udarami lakunarnymi, bądź też z chorobą dużych naczyń wewnątrzczaszkowych, powodującą zamknięcie i/lub zakrzepicę tętnicy na skutek zmian miażdżycowych.
- Udar mózgu w obszarze unaczynienia tętnicy przedniej mózgu jest zjawiskiem rzadkim i dotyczy 0,6-3% wszystkich chorych z udarem niedokrwiennym. Objawy kliniczne udaru mózgu w rejonie unaczynienia obu ACA obejmują paraparezę, spadek aktywności lub abulję, całkowitą lub transkorową afazję ruchową, objawy deliberacyjne, nietrzymanie moczu i zaburzenia czucia w obrębie kończyn dolnych.
- Wśród proponowanych mechanizmów wystąpienia udaru mózgu w rejonie unaczynienia obu ACA wymienia się skurcz naczyniowy po przebytych krwawieniu pod pajęczynówkowym, zator lub zakrzepicę w obrębie odcinka A1 tętnicy przedniej przy współistniejącej hi-

poplązji odcinka A1 tętnicy przeciwległej, zamknięcie światła obu tętnic przednich mózgu na skutek zmian miażdżycowo-zakrzepowych oraz miejscowe zamknięcie odcinka A1 tętnicy przedniej mózgu przy jednoczesnym powstaniu zatoru tętniczo-tętniczego i jego przemieszczeniu przez tętnicę łączącą przednią z przeciwległą tętnicą przednią.

- Hiperglikemia u hospitalizowanych chorych może być objawem niezdiagnozowanej cukrzycy, wynikiem stresu, zmiany diety lub być jatrogenna. Stanowi ona niekorzystny czynnik prognostyczny zarówno u pacjentów ciężko chorych, jak i tych w lepszym stanie klinicznym, niezależnie od ich choroby podstawowej.
- Pracownicy podstawowej opieki zdrowotnej mogą odegrać ważną rolę w odpowiednio szybkim rozpoznawaniu cukrzycy dzięki stosowaniu zaleceń ADA dotyczących wykonywania badań skriningowych i wdrażaniu u chorych z rozpoznaną cukrzycą odpowiednich środków zapobiegających rozwojowi powikłań.

Copyright 2013 American Diabetes Association. From *Clinical Diabetes*, Vol. 31, No. 3, 2013, p. 127. Paraparesis as a presenting manifestation of type 2 diabetes. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 106:3143-3421, 2002
2. Baliga BS, Weinberger J: Diabetes and stroke: part one: risk factors and pathophysiology. *Curr Cardiol Rep* 8:23-28, 2006
3. Kumral E, Bayulkem B, Eyyapan D, Yuntun N: Spectrum of anterior cerebral artery territory infarction: clinical and MRI findings. *Eur J Neurol* 9:615-624, 2002
4. Bejot Y, Caillier M, Osseby GV, Didi R, Ben Salem D, Moreau T, Giroud M: Involuntary masturbation and hemiballismus after bilateral anterior cerebral artery infarction. *Clin Neurol Neurosurg* 110:190-193, 2008
5. Okamoto K, Hamada E, Okuda B: Anterior cerebral artery territory infarctions presenting with ascending tetraparesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 13:92-94, 2004
6. Menezes BF, Cheserem B, Kandasamy J, O'Brien D: Acute bilateral anterior circulation stroke due to anomalous cerebral vasculature: a case report. *J Med Case Rep* 2:188, 2008
7. Bogousslavsky J, Regli F: Anterior cerebral artery territory infarction in the Lausanne Stroke Registry: clinical and etiologic patterns. *Arch Neurol* 47:144-150, 1990
8. Kobayashi S, Maki T, Kunimoto M: Clinical symptoms of bilateral anterior cerebral artery territory infarction. *J Clin Neurosci* 13:218-222, 2011
9. Kang SY, Kim JS: Anterior cerebral artery infarction: stroke mechanism and clinical-imaging study in 100 patients. *Neurology* 70:2386-2393, 2008
10. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G: Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97:16-38, 2012
11. Raman R, Gupta A, Krishna S, Kulothungan V, Sharma T: Prevalence and risk factors for diabetic microvascular complications in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 26:123-128, 2012
12. U.K. Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853, 1998
13. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care* 36 (Suppl. 1):S11–S66, 2013