

Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο στον Σακχαρώδη Διαβήτη

ΖΤΡΪΒΑ ΕΛΕΥΘΕΡΪΑ

ΕΙΔΙΚΌΣ ΠΑΘΟΛΌΓΟΣ,

Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΉ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΉ ΚΛΙΝΙΚΉ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ



Συσχέτιση ΑΕΕ και ΣΔ

Οξεία-Υποξεία Φάση

Δευτερογενής Πρόληψη



Συσχέτιση ΑΕΕ και ΣΔ

Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study

	Controls		All-stroke cases			
	Men (N=8026)	Women (N=5446)	Men (N=8013)	PAR (99% CI)	Women (N=5434)	PAR (99% CI)
			OR (99% CI)		OR (99% CI)	
Self-reported history of hypertension or blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg	3634/8026 (45.3%)	2745/5446 (50.4%)	2.87 (2.55 to 3.23)	45.2% (41.8 to 48.7)	3.21 (2.74 to 3.76)	52.3% (47.8 to 56.7)
Current smoking	2596/8022 (32.4%)	421/5443 (7.7%)	1.61 (1.42 to 1.83)	16.6% (13.2 to 20.7)	1.87 (1.43 to 2.43)	5.3% (3.7 to 7.6)
Waist-to-hip ratio						
T2 vs T1	2671/7809 (34.2%)	1802/5307 (34.0%)	1.20 (1.03 to 1.39)	..	1.28 (1.08 to 1.53)	..
T3 vs T1	2559/7809 (32.8%)	1751/5307 (33.0%)	1.23 (1.04 to 1.46)	..	1.80 (1.47 to 2.19)	..
T2 + T3 vs T1	12.7% (6.4 to 23.7)	..	25.8% (18.3 to 35.1)
Diet, mAHEI score						
T2 vs T1	2729/8026 (34.0%)	1849/5446 (34.0%)	0.78 (0.68 to 0.89)	..	0.75 (0.63 to 0.89)	..
T3 vs T1	2648/8026 (33.0%)	1797/5446 (33.0%)	0.60 (0.51 to 0.69)	..	0.59 (0.49 to 0.72)	..
T1 + T2 vs T3	23.5% (17.4 to 31.0)	..	22.9% (15.3 to 32.7)
Regular physical activity	1446/8021 (18.0%)	752/5442 (13.8%)	0.58 (0.48 to 0.70)	37.3% (28.1 to 47.5)	0.65 (0.50 to 0.85)	32.4% (18.4 to 50.4)
Self-reported history of diabetes or HbA _{1c} $\geq 6.5\%$	1746/8019 (21.8%)	1211/5443 (22.2%)	1.16 (1.01 to 1.34)	3.7% (1.5 to 8.9)	1.16 (0.98 to 1.38)	4.1% (1.4 to 11.7)
Alcohol intake	10.0% (6.4 to 15.3)	..	-0.7% (-4.5 to 3.1)
Low or moderate	1537/8018 (19.2%)	609/5441 (11.2%)	1.20 (1.05 to 1.37)	..	0.92 (0.70 to 1.21)	..
High or heavy episodic	571/8018 (7.1%)	131/5441 (2.4%)	2.15 (1.67 to 2.77)	..	1.71 (0.72 to 4.07)	..
Psychosocial factors	2.59 (1.96 to 3.43)	18.5% (13.4 to 25.1)	1.77 (1.27 to 2.47)	15.0% (8.5 to 25.2)
Cardiac causes	430/8026 (5.4%)	238/5446 (4.4%)	2.73 (2.21 to 3.37)	7.8% (6.5 to 9.3)	4.06 (3.06 to 5.40)	11.1% (9.4 to 12.9)
ApoB/ApoA1 ratio						
T2 vs T1	2413/7083 (34.1%)	1637/4843 (33.8%)	1.24 (1.08 to 1.42)	..	1.33 (1.11 to 1.59)	..
T3 vs T1	2332/7083 (32.9%)	1598/4843 (33.0%)	1.81 (1.57 to 2.10)	..	1.88 (1.57 to 2.25)	..
T2 + T3 vs T1	25.1% (19.4 to 31.9)	..	29.2% (21.9 to 37.7)
Composite PAR for all ten risk factors	90.6% (88.0 to 92.7)	..	90.6% (87.1 to 93.3)

A Wald test was used to test for interaction between risk factor \times sex for all stroke, and $p_{\text{interaction}}$ was significant ($p < 0.01$) for waist-to-hip ratio, and cardiac causes using logistic regression. Apo=apolipoprotein. mAHEI=modified Alternative Healthy Eating Index. OR=odds ratio. PAR=population attributable risk. T=tertile.

Table 3: Risk factors for all stroke (ischaemic and intracerebral haemorrhage) in men and women

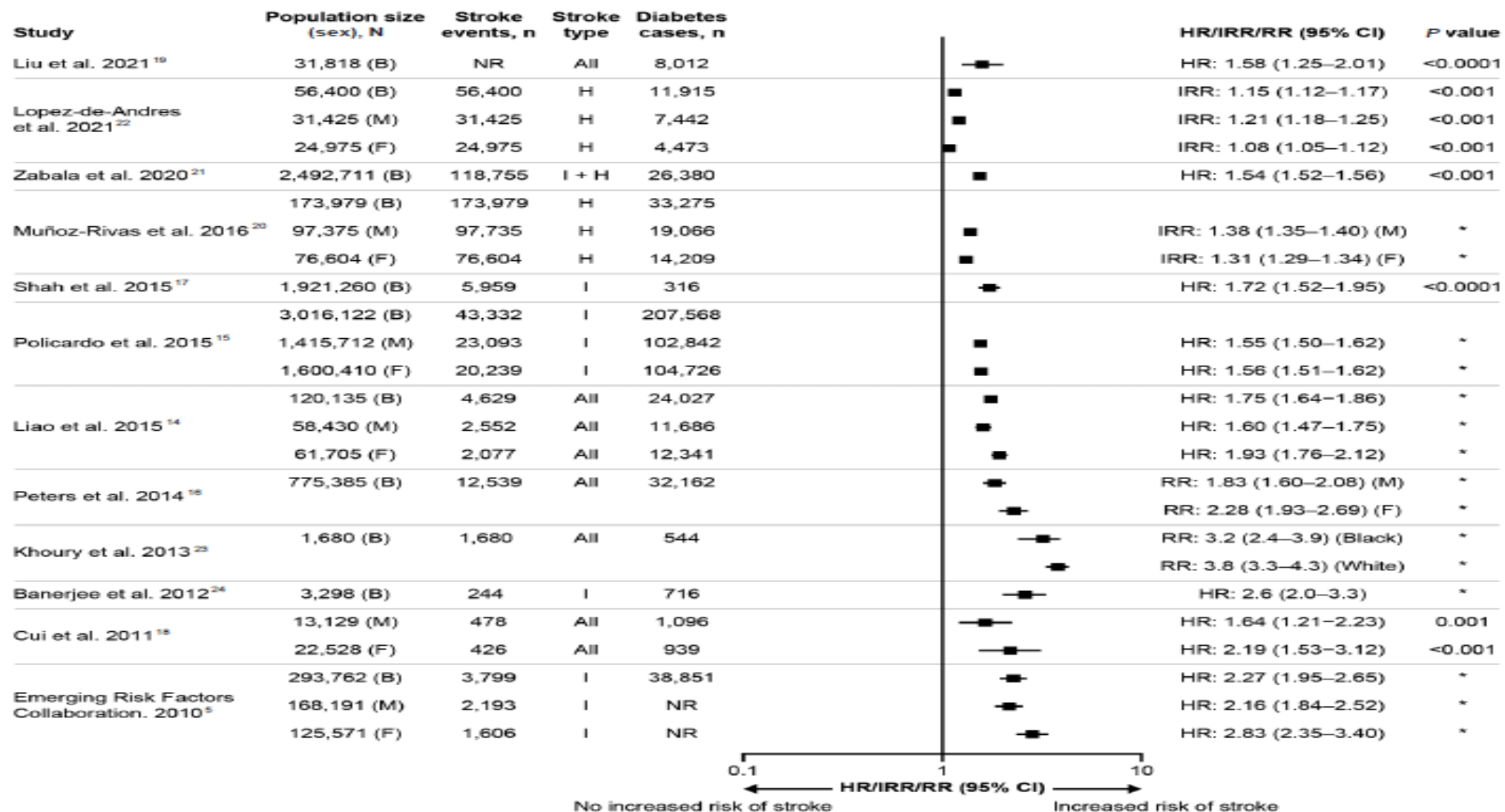


Figure 1. Risk of stroke in people with diabetes compared with those without diabetes (studies between 2010 and 2022 with N>1,000). B, both; CI, confidence interval; F, females; H, hemorrhagic; HR, hazard ratio; I, ischemic; IRR, incidence risk ratio; M, males; NR, not reported; RR, relative risk. *No P value available.

Συσχέτιση ΑΕΕ και ΣΔ

Στους ασθενείς με ΑΕΕ ο επιπολασμός του διαβήτη είναι τριπλάσιος σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό.

Ο ΣΔ αυξάνει τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μέχρι και 3-4 φορές.

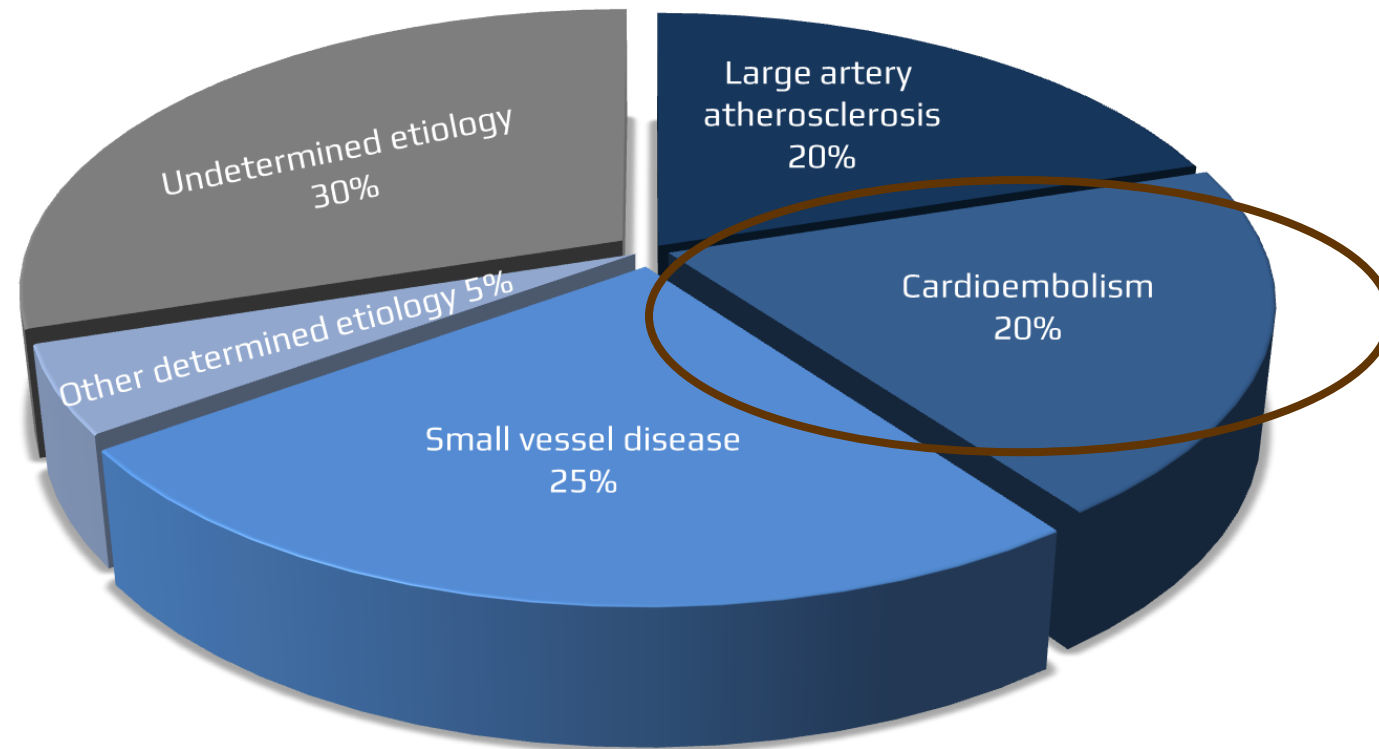
Αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ & τον κίνδυνο θανάτου από ΑΕΕ περισσότερο στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες.

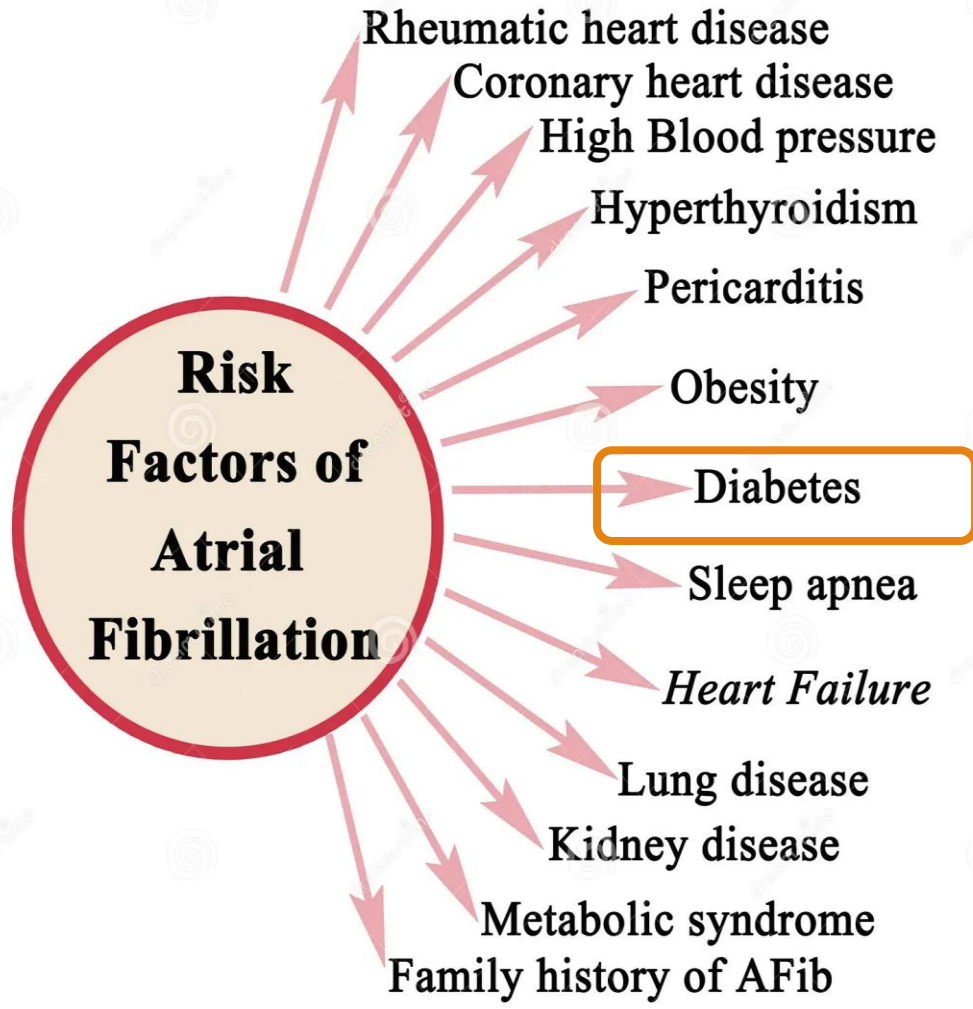
Επίσης ο ΣΔ μειώνει την ηλικία εκδήλωσης ΑΕΕ, με αποτέλεσμα σε άτομα κάτω των 55 ετών, ιδίως σε άνδρες έως και να πενταπλασιάζει τον κίνδυνο!

- ✓ Μακρά διάρκεια του διαβήτη
- ✓ Συνύπαρξη λοιπών παραγόντων κινδύνου (κυρίως ΑΥ, κάπνισμα)
- ✓ Συνύπαρξη περιφερικής αρτηριοπάθειας (& καρωτιδικής ν.)
- ✓ Συνύπαρξη νευροπάθειας αυτονόμου ΝΣ
- ✓ Ανεπαρκής γλυκαιμική ρύθμιση ($HbA1c > 7\%$)

Jorgensen H,1994; Cohen JA,2003; Naess,2003;
Araki,2004

Κατάταξη TOAST





Aggressive Risk Factor Management

Weight Management and Exercise

- Educate for permanent lifestyle change
- Diet Plan
- Initial target: >10% weight loss. Final target: BMI <27 kg/m²
- Avoid weight fluctuation
- Exercise: 30 minutes for 3-4x per week
- Increase type and duration of activity up to 250 minutes per week

Hyperlipidaemia

Obstructive Sleep Apnea

Hypertension

Diabetes

Smoking Cessation & Alcohol Abstinence (or reduction to 30g per week)

- Initial lifestyle measures
- At 3 months: start statins if LDL >100 mg/dl
- Add fibrates if TG >200 mg/dl
- Start fibrates if TG >500 mg/dl

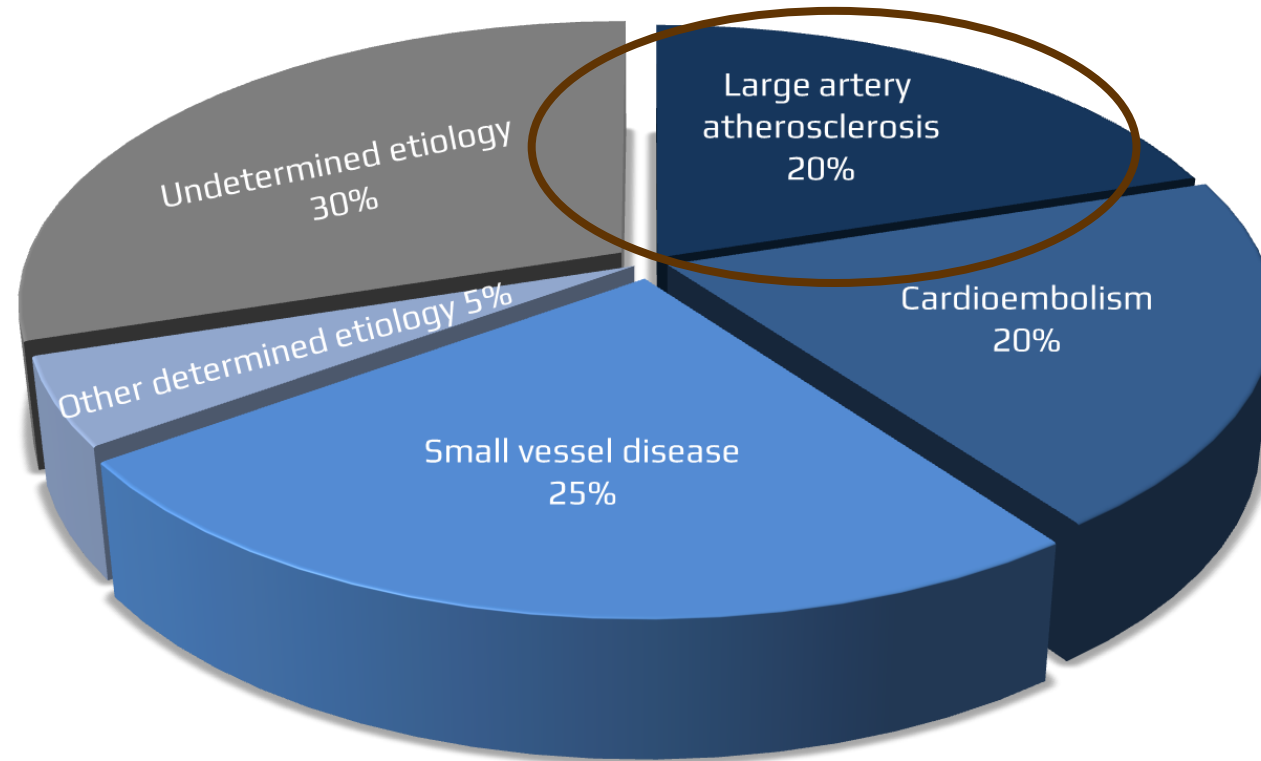
- Overnight sleep study
- CPAP if AHI ≥30; or ≥20/h with resistant HT or daytime somnolence
- Check adherence: regular CPAP machine data download

- Home BP diary 2-3 x daily
- Reduce salt
- Start ACEI or ARB
- Target: <130/80 mmHg (at rest) & <200/100 mmHg (at peak exercise)

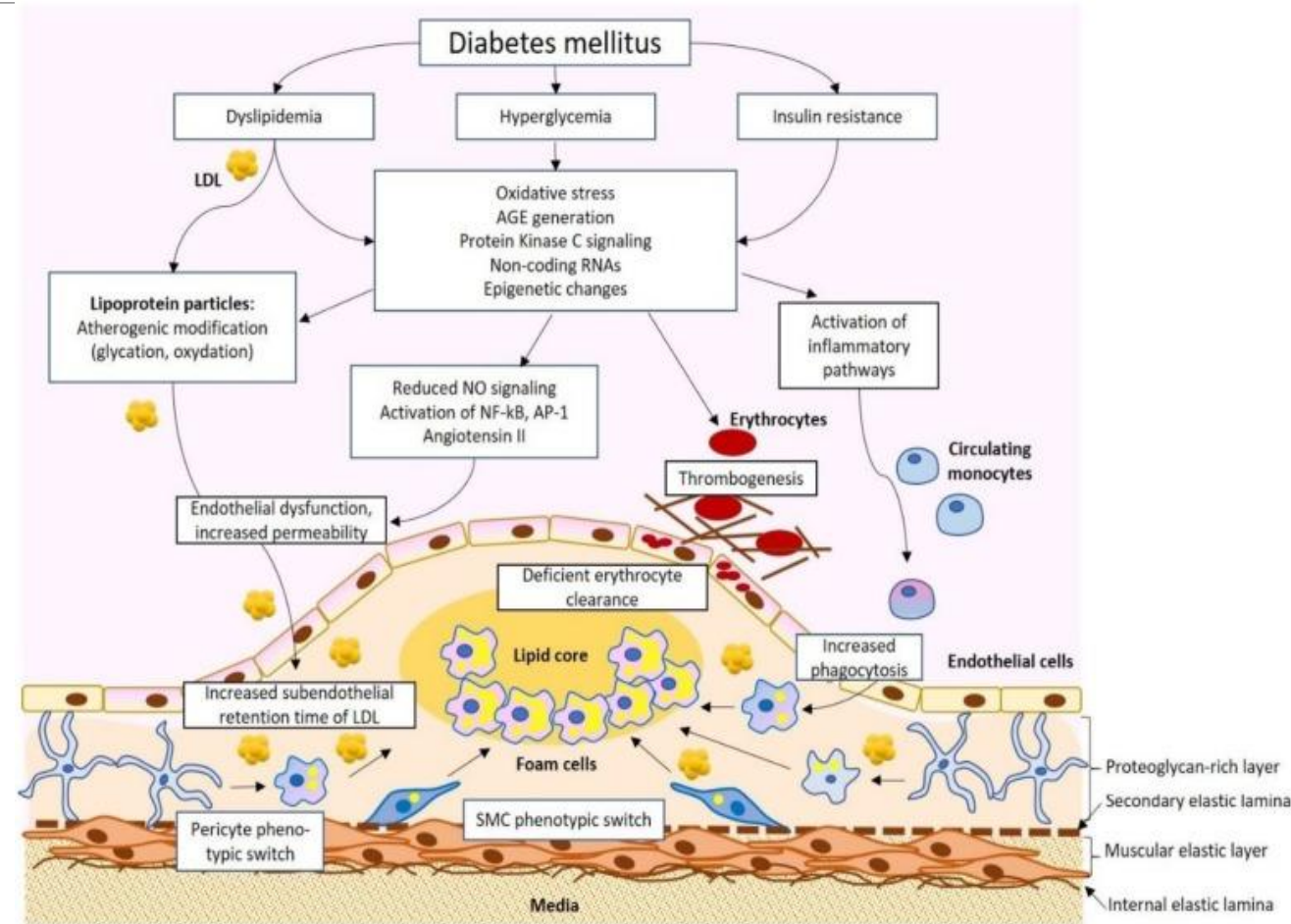
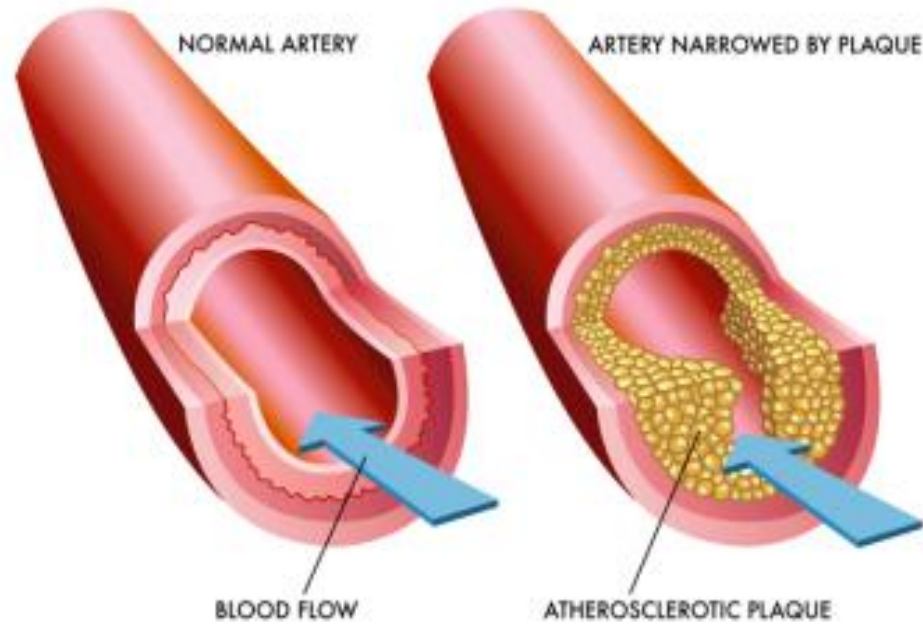
- Glucose tolerance test
- Lifestyle measures
- At 3 months: Metformin if HbA1c >6.5%
- Diabetes clinic

	CHA ₂ DS ₂ -VASc risk factor	Points
C	Congestive heart failure	+1
H	Hypertension	+1
A₂	Age 75 years or older	+2
D	Diabetes mellitus	+1
S₂	Previous stroke, transient ischaemic attack or thromboembolism	+2
V	Vascular disease	+1
A	Age 65–74 years	+1
Sc	Sex category (female)	+1

Κατάταξη TOAST

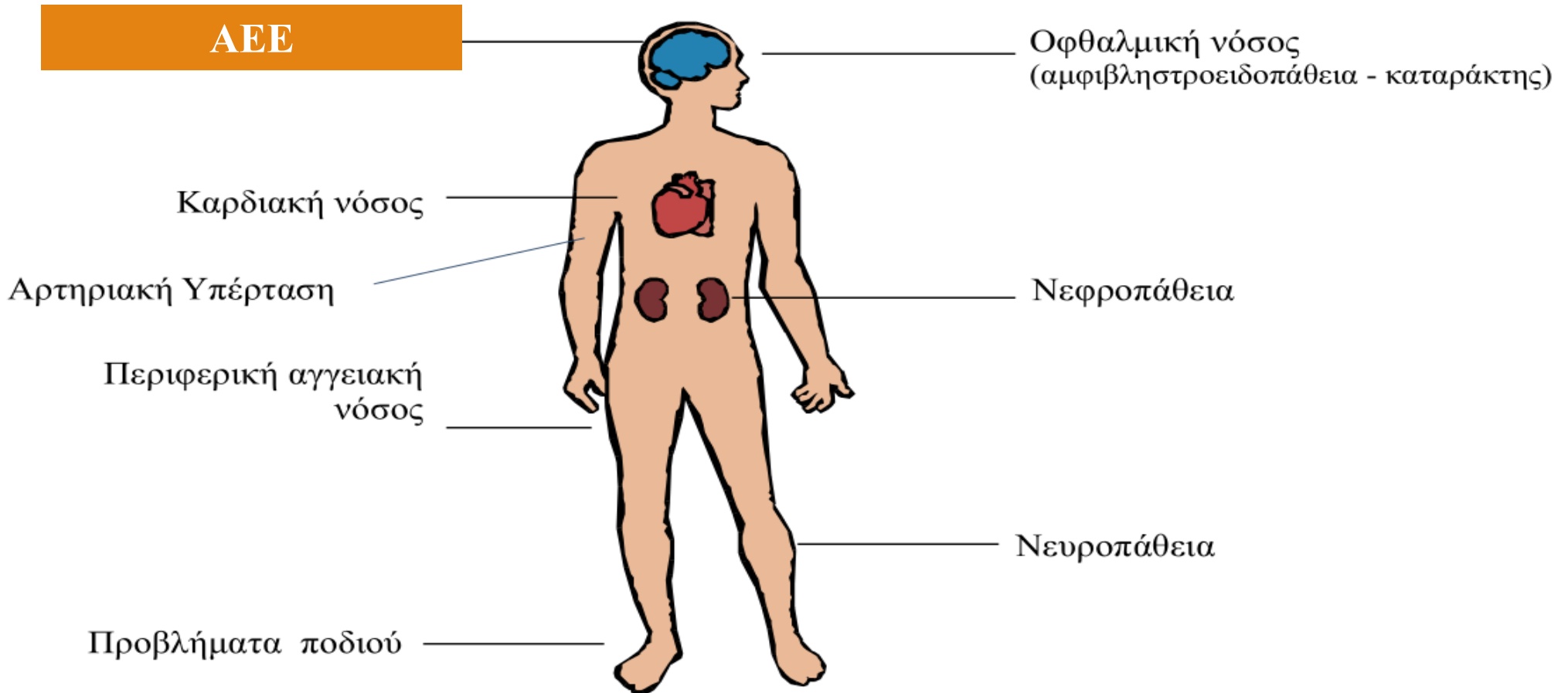


ΣΔ και αθηροσκλήρωση

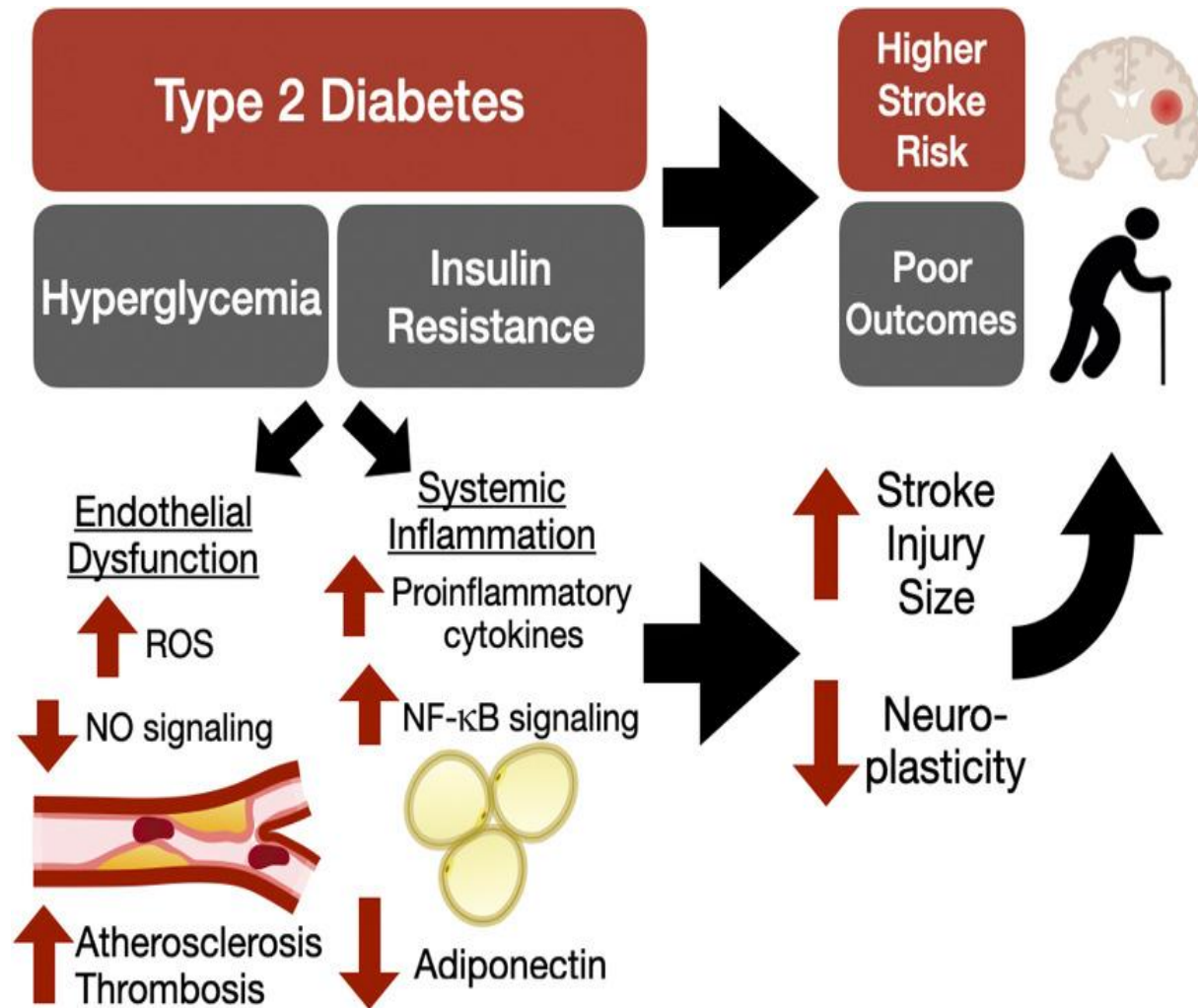


Μακροαγγειακές

Μικροαγγειακές



Παθοφυσιολογία αγγειακής βλάβης στο ΣΔ



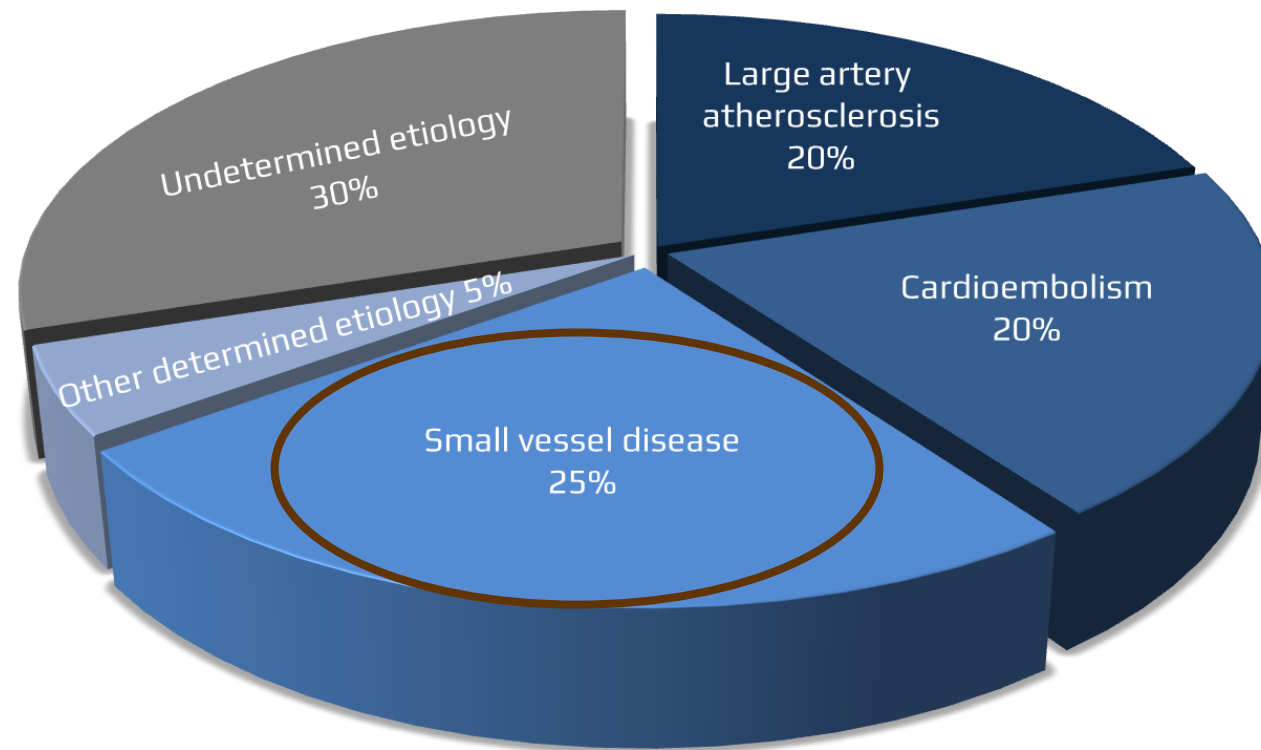
Κύριοι Παθογενετικοί μηχανισμοί

- οξειδωτικό στρες
- ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
- γλυκοξείδωση πρωτεϊνών βασικής μεμβράνης: αυξημένη παραγωγή ROS & παραγωγή/εναπόθεση προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs)
- διέγερση ΣΝΣ & ΣΡΑ, υπερπλασία αγγειακών ΛΜΙ, αύξηση TGF-β: ίνωση/σκλήρυνση
- χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση – υπερπηκτικότητα – εναπόθεση μορίων LDL –χοληστερόλης

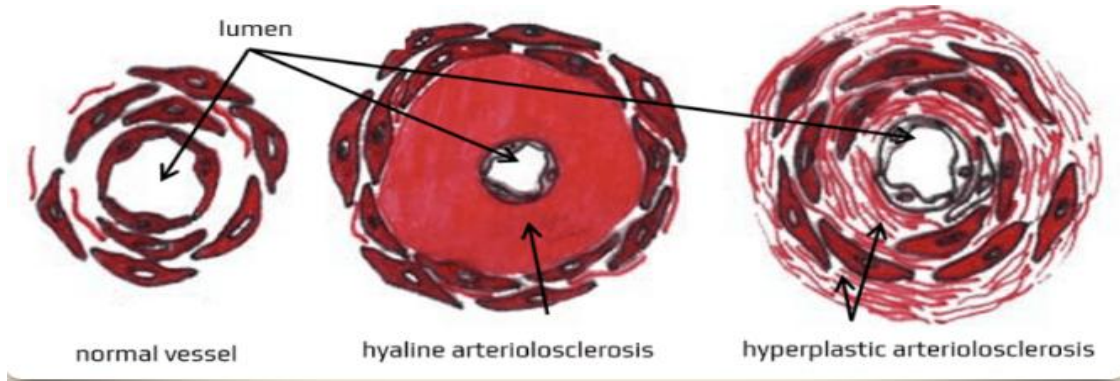
Η αθηρωμάτωση στον ΣΔ είναι **πιο διάχυτη**, επεκτείνεται σε **περιφερικά αγγεία** και συνοδεύεται από **διαταραχές της μικροκυκλοφορίας**

Επίσης, στους διαβητικούς οι **αθηρωματικές πλάκες είναι πιο ασταθείς** & πιο επιρρεπείς για ρήξη με επακόλουθη θρόμβωση & απόφραξη του αγγείου

Κατάταξη TOAST



Lacunar Strokes



Risk factors	Crude OR	95% CI	p value
Hypertension	1.15	0.79-1.68	0.763
Diabetes mellitus	1.50	1.16-2.01	0.003
Dyslipidaemia	1.01	0.76-1.35	0.970
Atrial Fibrillation	1.27	0.87-1.86	0.065
Smoking	1.26	0.90-1.74	0.175
Family history	1.22	0.75-1.97	0.569
Ischaemic heart disease	1.28	0.85-1.92	0.089
Male	1.03	0.69-1.54	0.879
Age(years)	0.99	0.97-1.01	0.226
Past history of stroke	0.97	0.70-1.35	0.850
Malay [#]	1.08	0.82-1.43	0.574

Risk factors	*Adjusted OR	95% CI	p value
Diabetes mellitus	1.55	1.17-2.05	0.002

*Adjusted OR: adjusted odds ratio for other risk factors (hypertension, dyslipidaemia, atrial fibrillation, smoking, family history ischaemic heart disease, age, gender, ethnic and past history of stroke); Forward LR Multiple Logistic Regression model was applied, no multicollinearity and model fitness was checked. [#] compared with non-Malay. [Chinese; crude OR=1.05(95%CI 0.78-1.41), Indian; crude OR=0.98(95%CI 0.58-1.64), others ethnic; crude OR=5.23(95%CI 1.18,23.24)].

High prevalence of diabetes in stroke patients and its association with lacunar infarction. Neurology Asia. 20. 121 – 127.

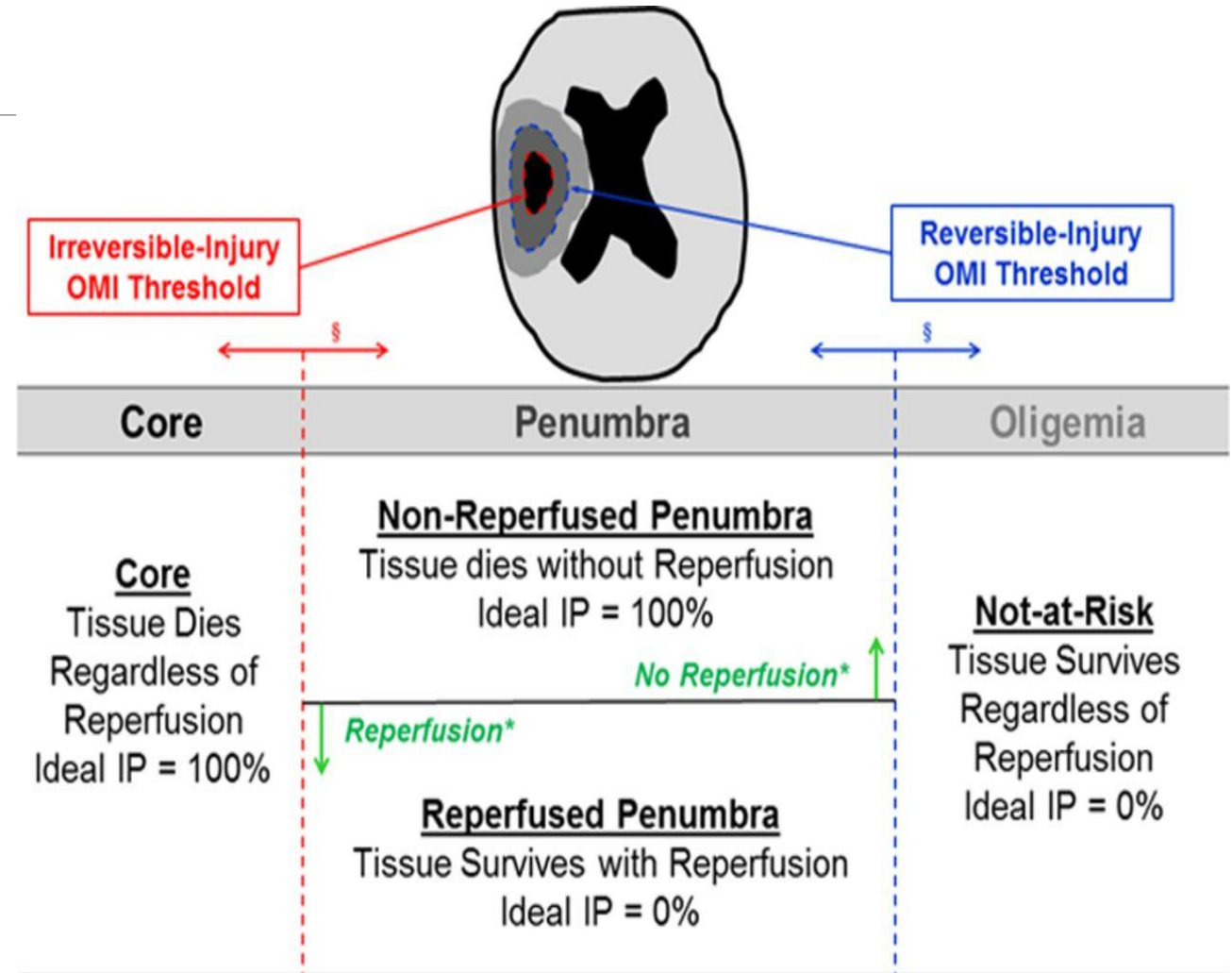
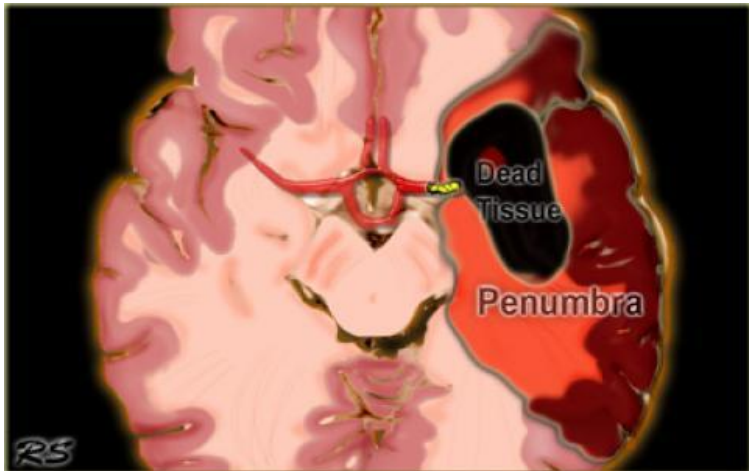


Πρωτογενής Πρόληψη

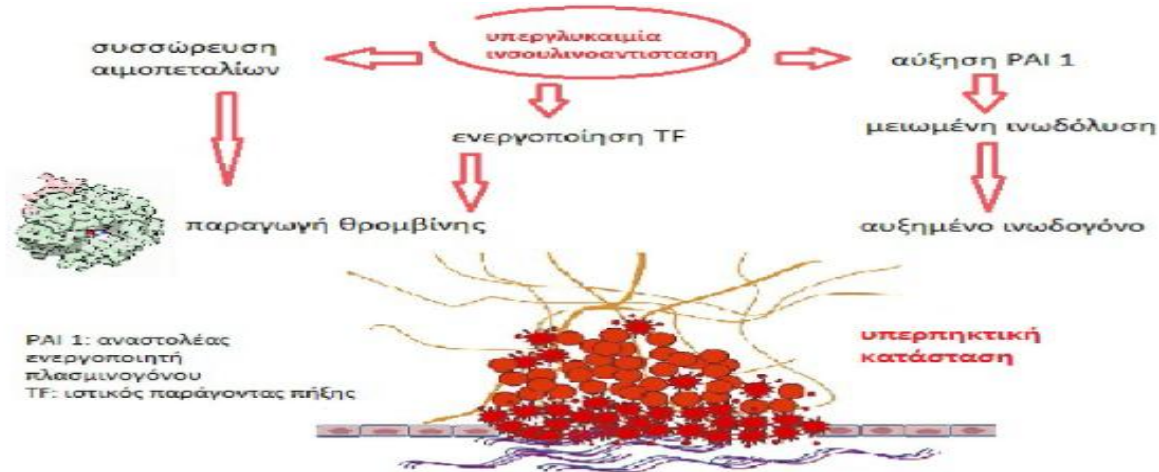
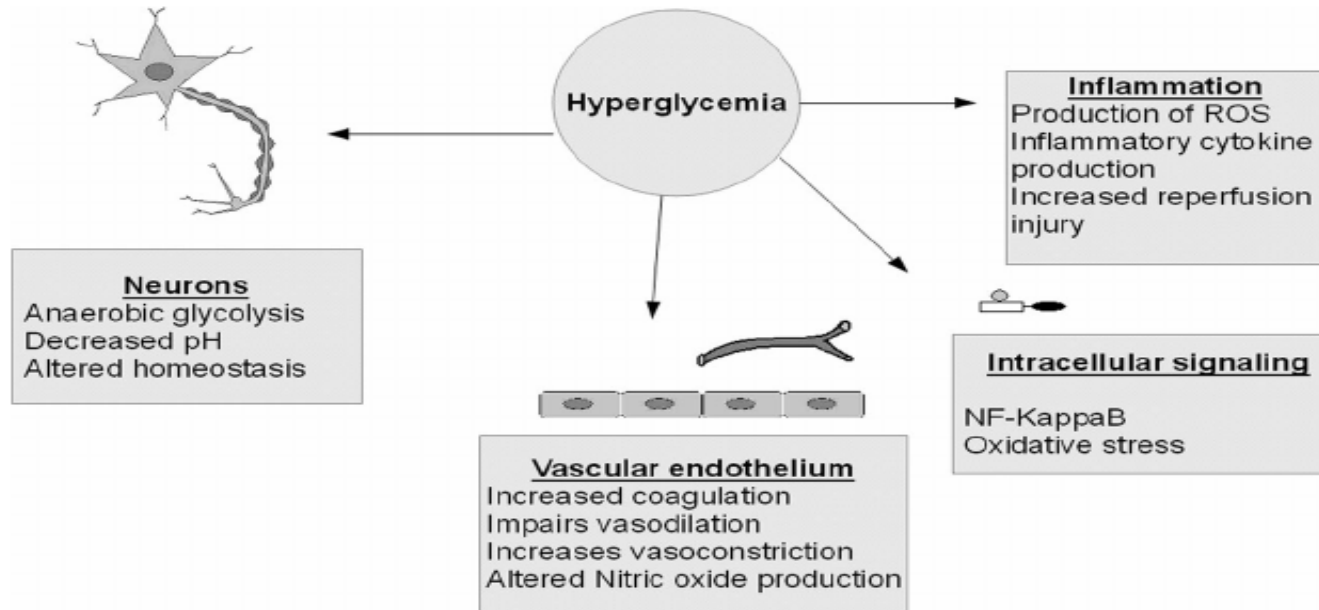
Οξεία-Υποξεία Φάση



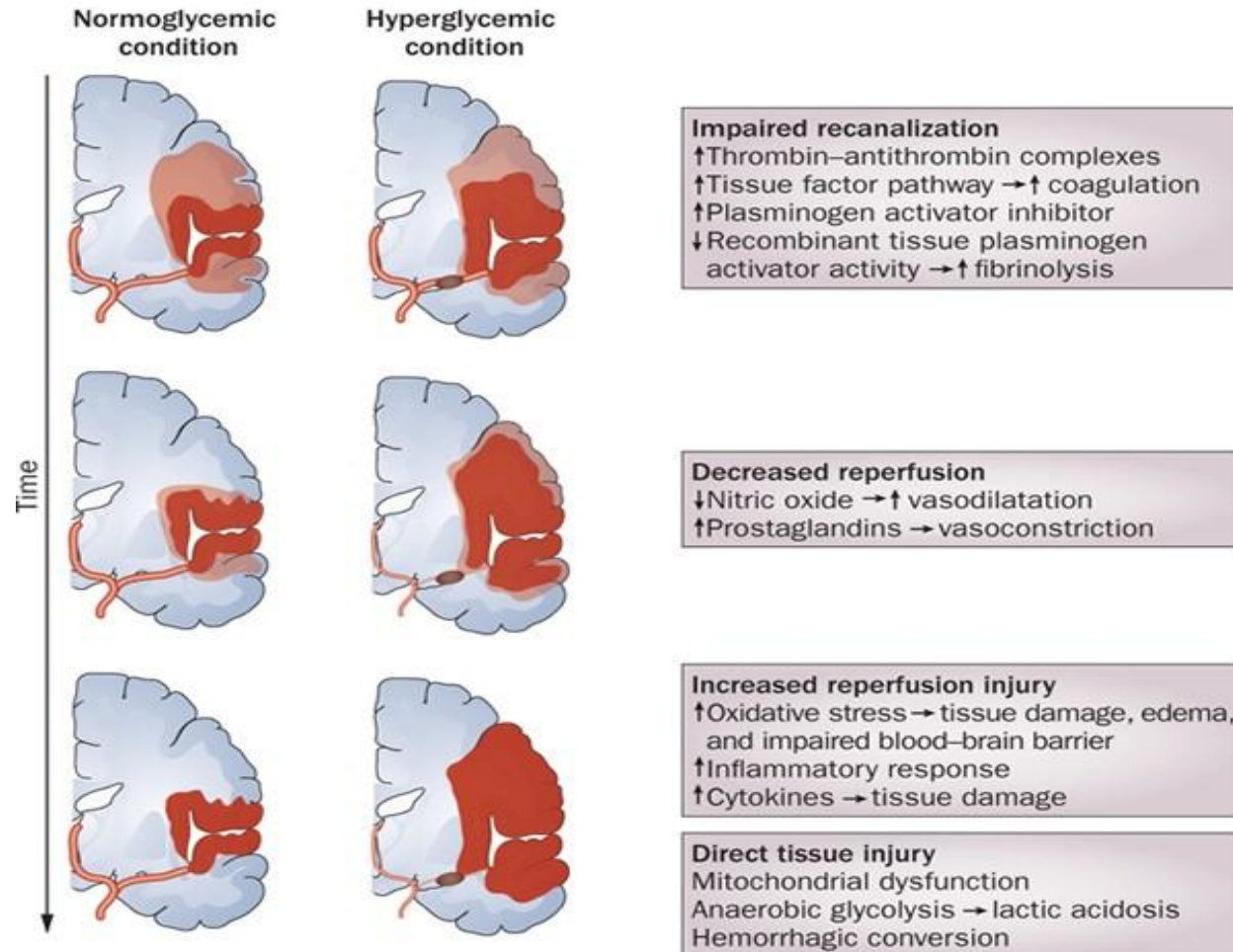
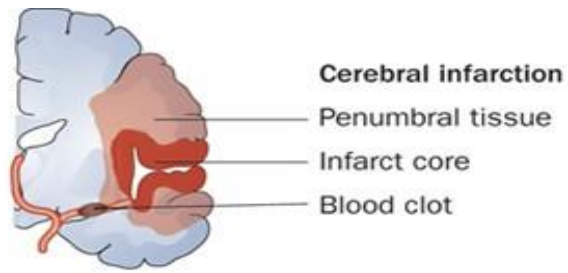
ΑΕΕ μια οξεία κατάσταση!!



Υπεργλυκαιμία = Αγγειακή και Νευρωνική βλάβη



- 1. Νευροτοξική δράση.** Ο αναερόβιος μεταβολισμός της γλυκόζης οδηγεί σε συσσώρευση γαλακτικού οξέος, σε ενδοκυττάρια οξέωση, συσσώρευση Ca κυτταρικό θάνατο
- 2. Φλεγμονή.** Το οξειδωτικό στρες και η αυξημένη φλεγμονώδης απάντηση με τη διαταραχή της παραγωγής των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, την αυξημένη παραγωγή κυτοκινών και τη διήθηση του εγκεφαλικού ιστού από φλεγμονώδη κύτταρα διαταράσσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και προκαλούν το λεγόμενο κυτταροτοξικό οίδημα στα κύτταρα του εγκεφαλικού ιστού.
- 3. Αιμοδυναμικές διαταραχές και ενδοθηλιακή βλάβη.** Η υπεργλυκαιμία και το επαγόμενο οξειδωτικό stress μειώνει την αγγειοδιασπαστική δράση του NO και αυξάνει την παραγωγή αγγειοσυσπαστικών προσταγλανδινών που περιορίζουν περαιτέρω την αιματική ροή μέσω της διαταραχής του αγγειακού ενδοθηλίου και του αγγειακού τόνου
- 4. Διαταραχές πήξης/επαναιμάτωσης.** Η υπεργλυκαιμία προάγει την πήξη αυξάνοντας την παραγωγή των συμπλεγμάτων θρομβίνης-αντιθρομβίνης και διεγείροντας την οδό του ιστικού παράγοντα, ενώ αυξάνει την παραγωγή του αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου, δυσχεραίνοντας τη διαδικασία της επαναιμάτωσης.



❖ Η υπεργλυκαιμία επιδεινώνει την ισχαιμία στο οξύ ΑΕΕ

Τις πρώτες 72 h αποτελεί **δείκτη βαρύτητας του ΑΕΕ** & συνδέεται με:

- εκτεταμένα έμφρακτα
- μείωση διασωθείσας penumbra
- αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικής μετατροπής
- παράταση νοσηλείας
- χειρότερη κλινική έκβαση

Καλή η θεωρία, όμως στην πράξη??



Suspected Stroke Algorithm: Goals for Management of Stroke

ACLS Training Center
ACLS Online Since 1998

Identify Signs and Symptoms of Possible Stroke
Active Emergency Response

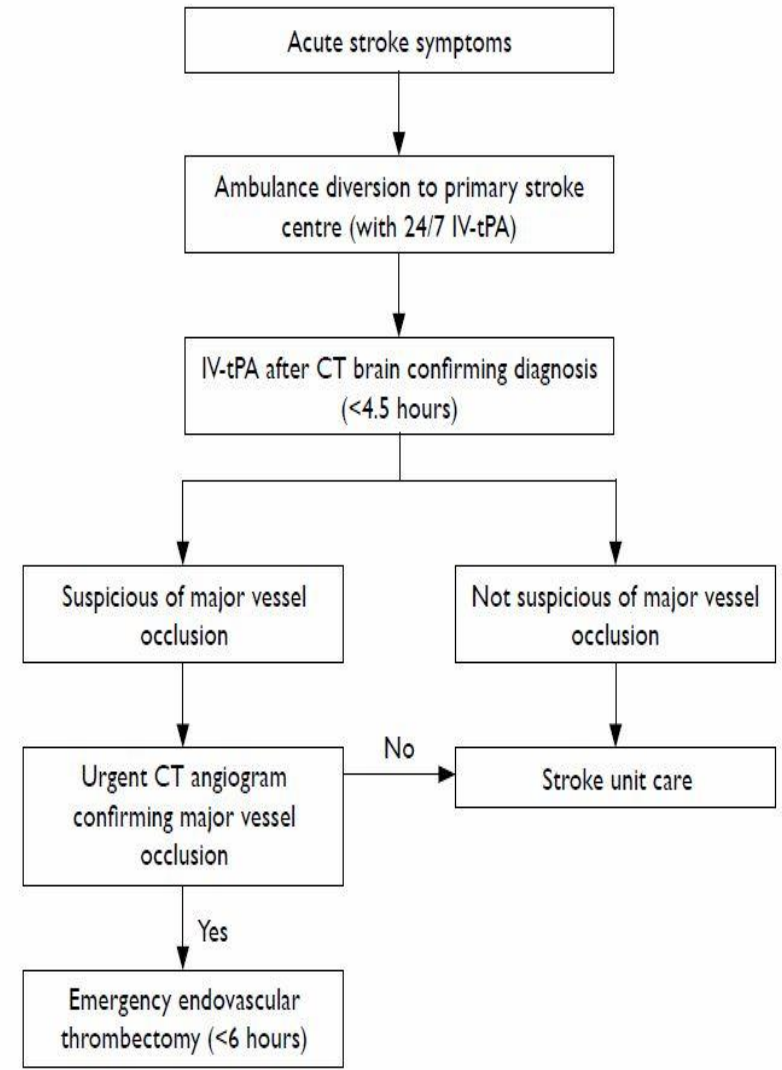
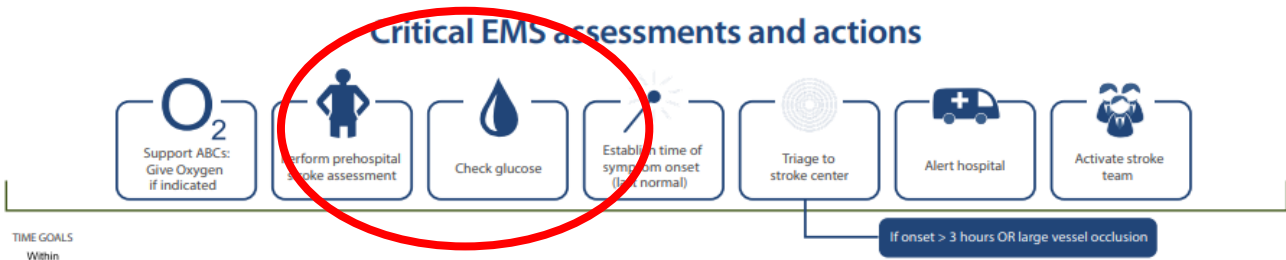


FIG 3. Treatment algorithm for patients with acute ischaemic stroke
Abbreviations: CT = computed tomography; IV-tPA = intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator

Διαχείριση διαταραχών γλυκόζης στο οξύ ΑΕΕ

- Υπογλυκαμία **ΠΡΟΣΟΧΗ!!! Stroke mimic**
- Ευγλυκαιμία
- Υπεργλυκαιμία
 - Σε ασθενείς με διαγνωσμένο ΣΔ
 - Σε ασθενείς με μη διαγνωσμένο ΣΔ ή διαταραχές καμπύλης γλυκόζης
 - Παροδική λόγω του stress σε μη διαβητικούς ασθενείς

> 50% των ασθενών με ΑΕΕ έχουν αυξημένη τιμή γλυκόζης (110 - 144 mg/dl ακόμη και 72h μετά το ΑΕΕ) κατά την είσοδό τους στο νοσοκομείο
Το 80% αυτών χωρίς γνωστό ΣΔ: 70% παροδική υπεργλυκαιμία λόγω stress κυρίως σε προδιαβήτη & προχωρημένη ηλικία + 10% λόγω υφιστάμενου μη διαγνωσθέντος ΣΔ

❖ Αντιμετωπίζονται όλοι το ίδιο??

AHA/ASA GUIDELINE

Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

3.4. Blood Glucose	COR	LOE	New, Revised, or Unchanged
<p>1. Hypoglycemia (blood glucose <60 mg/dL) should be treated in patients with AIS.</p>	I	C-LD	<p>Recommendation and COR unchanged from 2013 AIS Guidelines. LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System.</p>
<p>2. Evidence indicates that persistent in-hospital hyperglycemia during the first 24 hours after AIS is associated with worse outcomes than normoglycemia, and thus, it is reasonable to treat hyperglycemia to achieve blood glucose levels in a range of 140 to 180 mg/dL and to closely monitor to prevent hypoglycemia in patients with AIS.</p>	IIa	C-LD	<p>Recommendation and COR unchanged from 2013 AIS Guidelines. LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System.</p>

Διαχείριση διαταραχών γλυκόζης στο οξύ ΑΕΕ

- Υπογλυκαμία **ΠΡΟΣΟΧΗ!!! Stroke mimic**
- Ευγλυκαιμία
- Υπεργλυκαιμία
 - Σε ασθενείς με διαγνωσμένο ΣΔ
 - Σε ασθενείς με μη διαγνωσμένο ΣΔ ή διαταραχές καμπύλης γλυκόζης
 - Παροδική λόγω του stress σε μη διαβητικούς ασθενείς

> 50% των ασθενών με ΑΕΕ έχουν αυξημένη τιμή γλυκόζης (110 - 144 mg/dl ακόμη και 72h μετά το ΑΕΕ) κατά την είσοδό τους στο νοσοκομείο
Το 80% αυτών χωρίς γνωστό ΣΔ: 70% παροδική υπεργλυκαιμία λόγω stress κυρίως σε προδιαβήτη & προχωρημένη ηλικία + 10% λόγω υφιστάμενου μη διαγνωσθέντος ΣΔ

❖ Αντιμετωπίζονται όλοι το ίδιο??

AHA/ASA GUIDELINE

Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

3.4. Blood Glucose	COR	LOE	New, Revised, or Unchanged
1. Hypoglycemia (blood glucose <60 mg/dL) should be treated in patients with AIS.	I	C-LD	Recommendation and COR unchanged from 2013 AIS Guidelines. LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System.
2. Evidence indicates that persistent in-hospital hyperglycemia during the first 24 hours after AIS is associated with worse outcomes than normoglycemia, and thus, it is reasonable to treat hyperglycemia to achieve blood glucose levels in a range of 140 to 180 mg/dL and to closely monitor to prevent hypoglycemia in patients with AIS.	IIa	C-LD	Recommendation and COR unchanged from 2013 AIS Guidelines. LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System.

AHA/ASA GUIDELINE

Indications (COR I)	
Within 3 h*	IV alteplase (0.9 mg/kg, maximum dose 90 mg over 60 min with initial 10% of dose given as bolus over 1 min) is recommended for selected patients who may be treated within 3 h of ischemic stroke symptom onset or patient last known well or at baseline state. Physicians should review the criteria outlined in this table to determine patient eligibility.† (COR I; LOE A)
Within 3 h–Age	For otherwise medically eligible patients ≥18 y of age, IV alteplase administration within 3 h is equally recommended for patients ≤80 and >80 y of age.† (COR I; LOE A)
Within 3 h–Severe stroke	For severe stroke, IV alteplase is indicated within 3 h from symptom onset of ischemic stroke. Despite increased risk of hemorrhagic transformation, there is still proven clinical benefit for patients with severe stroke symptoms.† (COR I; LOE A)
Within 3 h–Mild disabling stroke	For otherwise eligible patients with mild but disabling stroke symptoms, IV alteplase is recommended for patients who can be treated within 3 h of ischemic stroke symptom onset or patient last known well or at baseline state (COR I; LOE B–R)‡
3–4.5 h*	IV alteplase (0.9 mg/kg, maximum dose 90 mg over 60 min with initial 10% of dose given as bolus over 1 min) is also recommended for selected patients who can be treated within 3 and 4.5 h of ischemic stroke symptom onset or patient last known well. Physicians should review the criteria outlined in this table to determine patient eligibility.† (COR I; LOE B–R)§
3–4.5 h–Age	IV alteplase treatment in the 3- to 4.5-h time window is recommended for those patients ≤80 y of age, without a history of <u>both diabetes mellitus and prior stroke</u> , NIHSS score ≤25, not taking any OACs, and without <u>imaging evidence of ischemic injury involving more than one-third of the MCA territory</u> .† (COR I; LOE B–R)§
Urgency	Treatment should be initiated as quickly as possible within the above-listed time frames because time to treatment is strongly associated with outcomes.† (COR I; LOE A)
BP	IV alteplase is recommended in patients with BP <185/110 mm Hg and in those patients whose BP can be lowered safely to this level with antihypertensive agents, with the physician assessing the stability of the BP before starting IV alteplase.† (COR I; LOE B–NR)§
Blood glucose	IV alteplase is recommended in otherwise eligible patients with initial glucose levels >50 mg/dL.† (COR I; LOE A)
CT	IV alteplase administration is recommended in the setting of early ischemic changes on NCCT of mild to moderate extent

AHA/ASA GUIDELINE

Additional recommendations for treatment with IV alteplase for patients with AIS (COR IIa)	And (COR IIb)
3 to 4.5 h–Age	For patients >80 y of age presenting in the 3- to 4.5-h window, IV alteplase is safe and can be as effective as in younger patients. † (COR IIa; LOE B-NR)§
3 to 4.5 h–Diabetes mellitus and prior stroke	In AIS patients with prior stroke and diabetes mellitus presenting in the 3- to 4.5- h window, <u>IV alteplase may be as effective as treatment in the 0- to 3-h window and may be a reasonable option.</u> † (COR IIb; LOE B-NR)§
3 to 4.5 h–Severe stroke	The benefit of IV alteplase between 3 and 4.5 h from symptom onset for patients with very severe stroke symptoms (NIHSS score >25) is uncertain. † (COR IIb; LOE C-LD)§
3 to 4.5 h–Mild disabling stroke	For otherwise eligible patients with mild disabling stroke, IV alteplase may be reasonable for patients who can be treated within 3 and 4.5 h of ischemic stroke symptom onset or patient last known well or at baseline state. (COR IIb; LOE B-NR)‡

6.4. Glucose	COR	LOE	New, Revised, or Unchanged
<p>1. After AIS, it is reasonable to screen all patients for diabetes mellitus with testing of fasting plasma glucose, hemoglobin A_{1c}, or an oral glucose tolerance test. Choice of test and timing should be guided by clinical judgment and recognition that acute illness may temporarily perturb measures of plasma glucose. In general, hemoglobin A_{1c} may be more accurate than other screening tests in the immediate postevent period.</p>	IIa	C-EO	<p>Recommendation wording modified from 2014 Secondary Prevention to match COR IIa stratifications and reworded for clarity. COR unchanged. LOE amended to conform with ACC/AHA 2015 Recommendation Classification System.</p> <p>See Table XCV in online Data Supplement 1 for original wording.</p>

Πότε θα παρέμβουμε;

Όταν η γλυκόζη αίματος:

- >180 mg/dl σύμφωνα με European Stroke Initiative (EUSI)
 - >198 mg/dl σύμφωνα με American Stroke Association (ASA)
- Σε γλυκόζη νηστείας >140 mg/dl ή σε τυχαία δείγματα κατά την υπεροξεία φάση >180 mg/dl, **επίπεδα στόχος 140-180 mg/dl (ADA)**

Στόχος <140 mg/dl, επιθυμητός σε ασθενείς με προηγούμενα καλά ρυθμισμένο ΣΔ, απουσία ιστορικού ΣΔ πριν το ΑΕΕ και μικρό κίνδυνο υπογλυκαιμίας

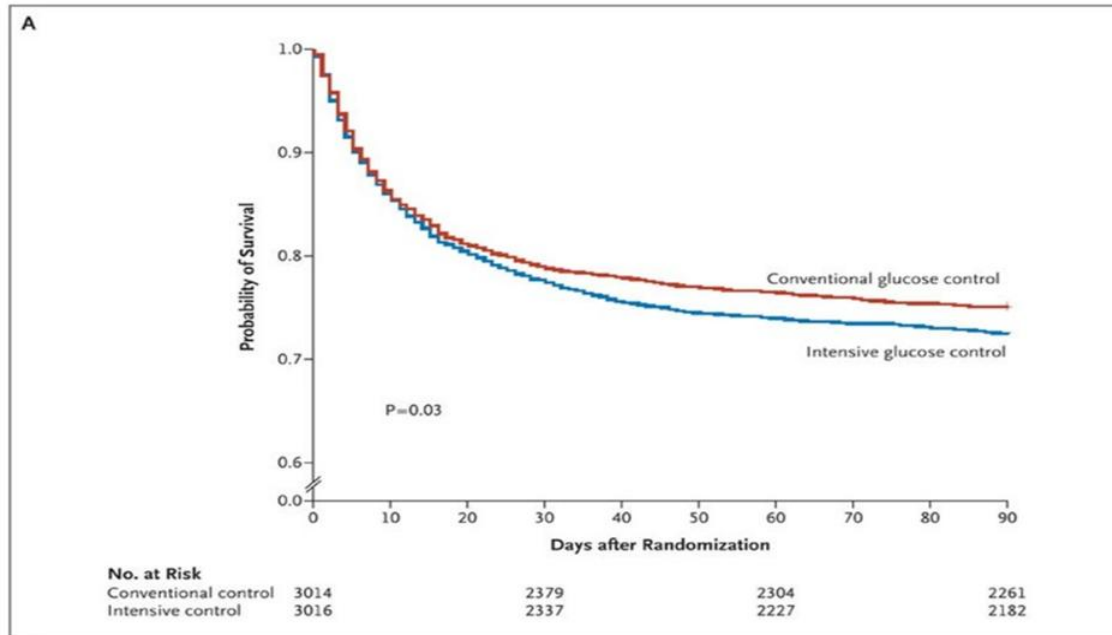
Η διατήρηση ευγλυκαιμίας ή τιμών <140-160mg/dl, αυξάνει το όφελος της θρομβόλυσης .

Γιατί στόχοι 140-180 mg/dl ?



✓ Η δραστική μείωση της γλυκόζης στο οξύ I-AEE δεν βελτιώνει την έκβαση ή αντίθετα συνδέεται με δυσμενή έκβαση (NICE-SUGAR Study).

Figure 3. Probability of Survival and Odds Ratios for Death, According to Treatment Group.



Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients

PARALLEL-GROUP, RANDOMIZED, MULTI-CENTER CONTROLLED TRIAL

Intensive Control Group
target blood glucose range:
81 to 108 mg/dl
N = 3054



Conventional Glucose Control
target blood sugar range:
180 mg/dl or less
N = 3050



27.5%

MORTALITY AT 90 DAYS

OR 1.14; 95% CI, 1.02 to 1.28; P=0.02

24.9%

22.3%

MORTALITY AT 28 DAYS

OR 1.09; 95% CI, 0.96 to 1.23; P=0.17

20.8%

6.8%

SEVERE HYPOGLYCEMIA BLOOD GLUCOSE LEVEL, ≤ 40 MG

OR 1.14; 95% CI, 1.02 to 1.28; P=0.02

0.5%

N Engl J Med 2009; 360:1283-1297

NICE-SUGAR Study Investigators, visualmed.org

C. Savopoulos, A.I. Hatzitolios, et al. J Endocrinol Invest 2016, Lancet Neurol. 2007; 6(5):397.
N Engl J Med 2009; 360: 1283-97. Stroke 2008; 39:384-9, ESO, Cerebrovasc Dis 2008;25:457-507

Τι θεραπεία συνιστάται στην οξεία φάση?



✓ Κατά το 1^ο 24ωρο , παρά το γεγονός ότι στην ουσία βλάπτει η υπεργλυκαιμία και όχι η γλυκόζη των ορών, συνήθη τακτική αποτελεί η αποφυγή σακχαρούχων ορών και η έγχυση αλατούχων ορών, που φαίνεται αποτελεσματική στην μείωση των επιπέδων γλυκόζης

✓ in έγχυση σακχαρούχου ορού-ινσουλίνης-K⁺ vs αλατούχων ορών (Glucose Insulin in Stroke Trial - GIST), δεν έδειξε όφελος στην έκβαση σε ασθενείς ενώ συνδέθηκε με επεισόδια υπογλυκαιμίας

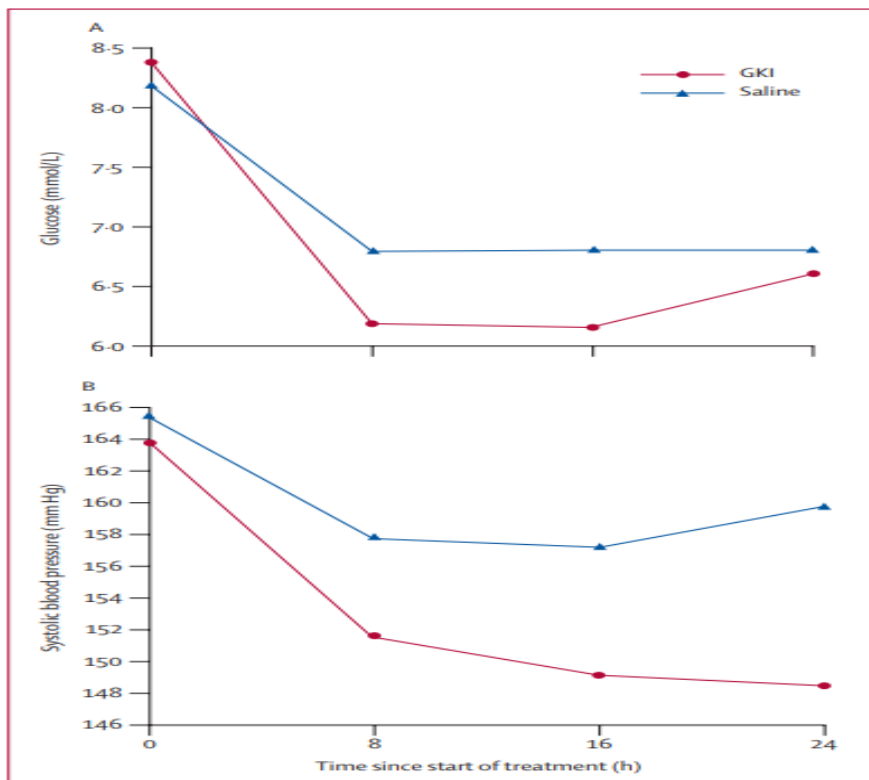


Figure 4: Mean plasma glucose concentration and systolic blood pressure at baseline, 8 h, 16 h, and 24 h

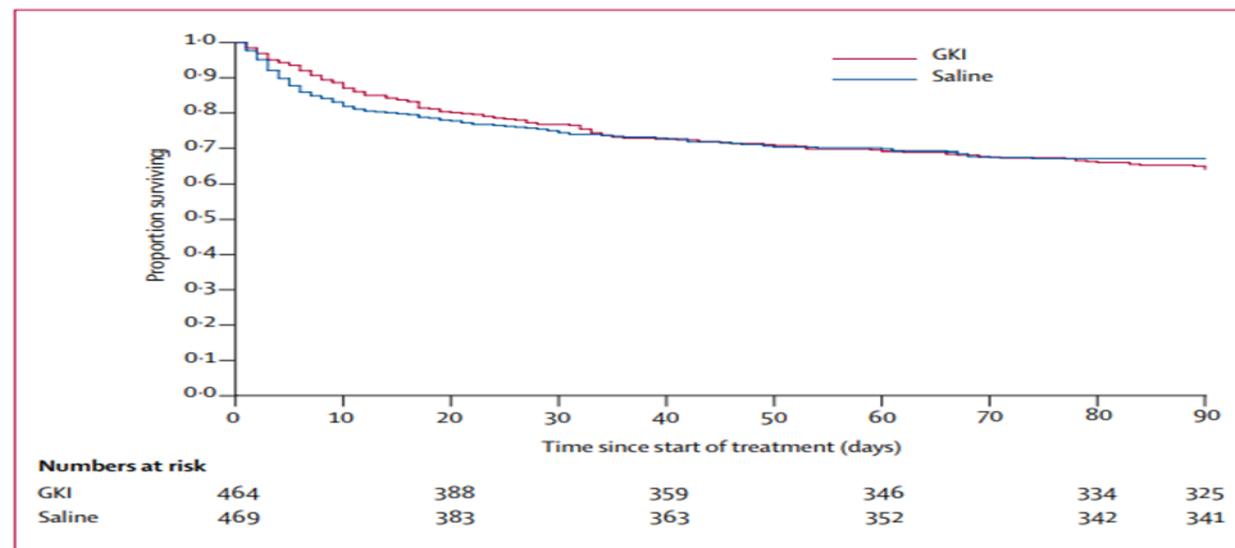


Figure 6: Kaplan-Meier survival curves to 90 days for glucose-potassium-insulin (GKI) and saline treatment groups
GKI=glucose-potassium-insulin.

C. Savopoulos, A.I. Hatzitolios, et al. J Endocrinol Invest 2016, Lancet Neurol. 2007; 6(5):397. N Engl J Med 2009; 360: 1283-97. Stroke 2008; 39:384-9, ESO , Cerebrovasc Dis 2008;25:457-507

Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial

JAMA

Author: Johnston, Karen C.; Bruno, Askiel

Publication: JAMA

Publisher: American Medical Association

Date: Jul 23, 2019

Table 2. Primary Outcome, Secondary Outcomes, and Adverse Events

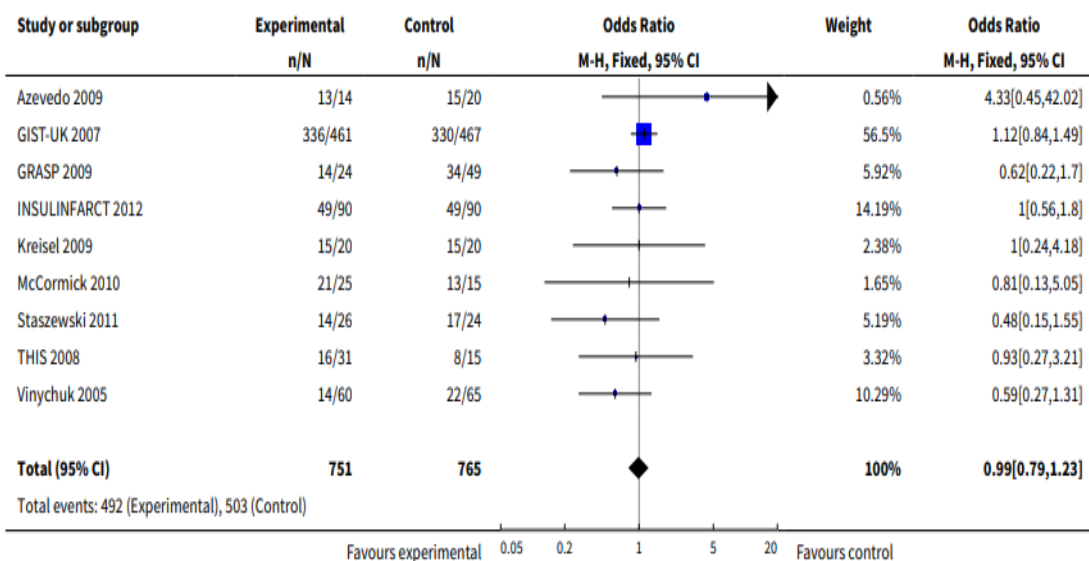
	Treatment of Hyperglycemia		Unadjusted Risk Difference (95% CI), %	Relative Risk (95% CI)		P Value
	Intensive (n = 581)	Standard (n = 570)		Unadjusted	Adjusted ^a	
Primary Outcome						
Favorable 90-d modified Rankin Scale score, No. (%) ^b	119 (20.5)	123 (21.6)	-0.83 (-5.72 to 4.06)	0.96 (0.77 to 1.20)	0.97 (0.87 to 1.08)	.55 ^c
Secondary Outcomes^d						
Favorable 90-d NIHSS score, No./total No. (%) ^e	152/348 (43.7)	166/371 (44.7)	-1.07 (-8.33 to 6.20)	0.98 (0.83 to 1.15)	1.00 (0.93 to 1.08)	.77 ^f
Favorable 90-d Barthel Index score, No./total No. (%) ^g	271/491 (55.2)	261/477 (54.7)	0.48 (-5.79 to 6.75)	1.01 (0.90 to 1.13)	1.00 (0.95 to 1.05)	.88 ^f
90-d Stroke Specific Quality of Life score ^h						
No. of patients	442	432				
Median (IQR)	3.75 (2.98 to 4.40)	3.69 (3.02 to 4.46)	0.06 (-0.13 to 0.25)			.74 ⁱ
Adverse Events						
Severe hypoglycemia (glucose level <40 mg/dL), No. (%)	15 (2.6)	0	2.58 (1.29 to 3.87)			<.001 ^j
Death, No. (%)	54 (9.3)	65 (11.4)	-2.11 (-5.63 to 1.41)	0.82 (0.58 to 1.15)		.24 ^f



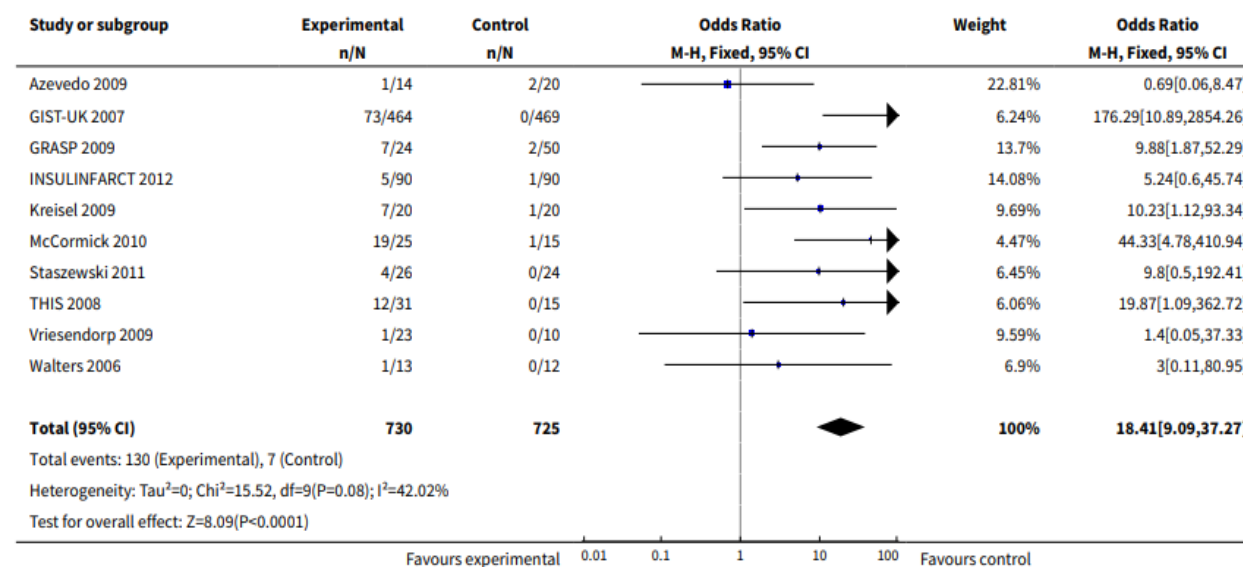
Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke (Review)

Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L

Analysis 1.1. Comparison 1 Dependency or death, Outcome 1 Dependency or death at the end of the follow-up.



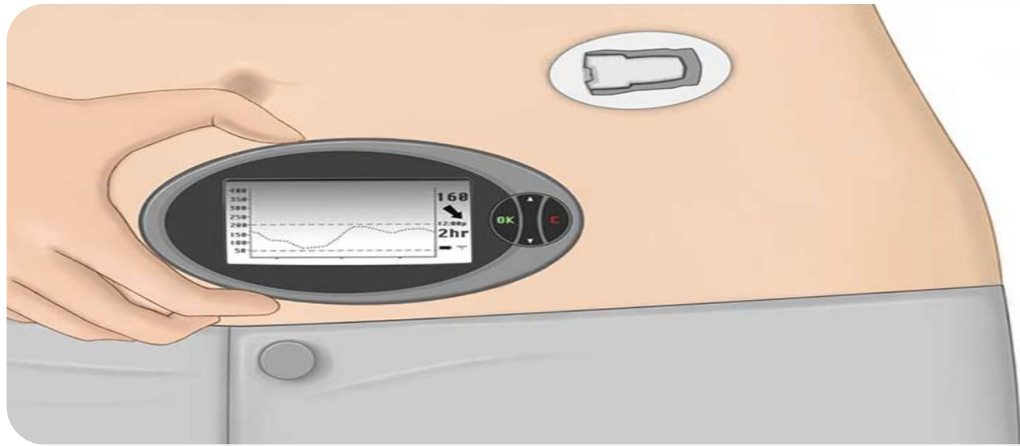
Analysis 3.2. Comparison 3 Hypoglycaemia, Outcome 2 Hypoglycaemia (with or without symptoms).



✓ Έτσι η iv έγχυση ινσουλίνης αποτελεί την ενδεδειγμένη πρακτική μείωσης σε τιμές **>180 mg/dl** σε μονάδες ΑΕΕ (με δυνατότητα συνεχούς παρακολούθησης κάθε 2 h) και η επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα **σταδιακή, ιδίως στους διαβητικούς**, προς **αποφυγή ενδοκυττάριου νευρωνικού οιδήματος**

✓ **Standard of care with Basal insulin or basal plus bolus insulin για τους νοσηλευόμενους ασθενείς με ΣΔ και οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ**

Νεότερα συστήματα συνεχούς καταγραφή γλυκόζης



(A)

(B)

sevenPLUS



(C)



(D)



(F)



(G)

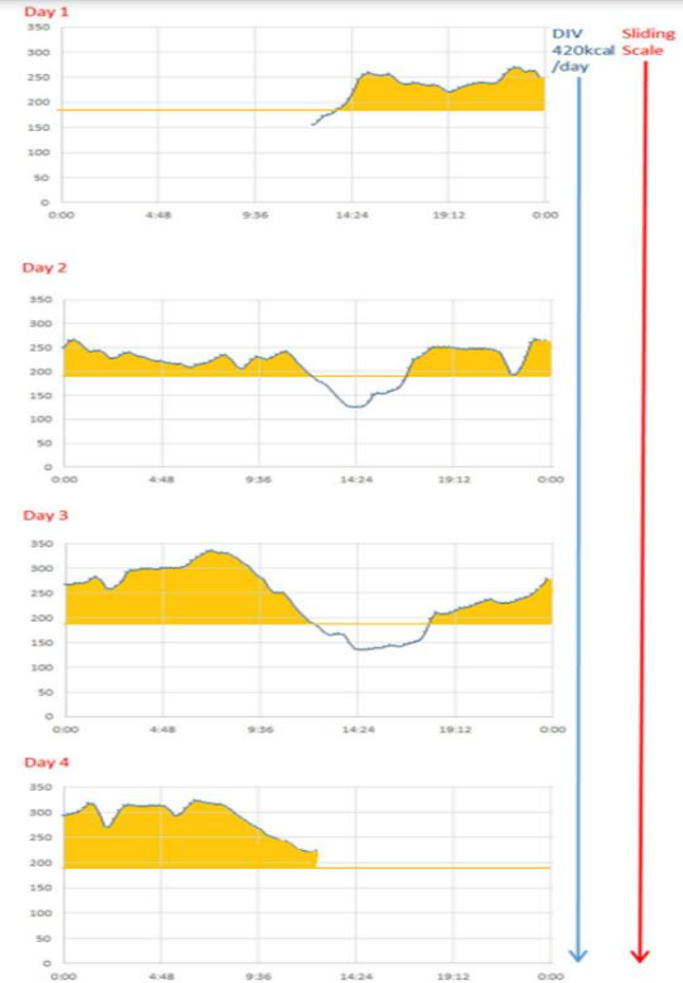


Figure 2. Continuous glucose monitoring showing hyperglycemic events. A CGM chart of a 70-year-old woman with acute ischemic stroke (NIHSS score, 38; BMI 21.7 kg/m²; time from onset, 21.5 hours; blood glucose at admission, 236 mg/dL; HbA1c 5.9%). She had a history of diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia. She had a cardioembolic stroke with large hemispheric infarction caused by left internal carotid occlusion. The patient received peripheral parenteral nutrition only. Since the patient presented with high blood glucose levels at admission, insulin therapy using the sliding scale method was started, targeting a blood glucose level of 140-180 mg/dL as per guidelines. However, hyperglycemic events (>180 mg/dL) are observed (yellow areas) during the 72-hour CGM mon-

Συνεχής καταγραφή γλυκόζης σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ

ORIGINAL RESEARCH



Outcome Prediction in Acute Stroke Patients by Continuous Glucose Monitoring

Shinichi Wada, MD; Sohei Yoshimura, MD, PhD; Manabu Inoue, MD, PhD, FESO, FAHA; Takayuki Matsuki, MD; Shoji Arihiro, MD; Masatoshi Koga, MD, PhD; Takanari Kitazono, MD, PhD; Hisashi Makino, MD, PhD; Kiminori Hosoda, MD, PhD; Masafumi Ihara, MD, PhD, FACP, FAHA; Kazunori Toyoda, MD, PhD, FESO, FAHA

 *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*

Glycemic variability of acute stroke patients and clinical outcomes: a continuous glucose monitoring study

Lina Palaiodimou , Vasileios-Arsenios Lioutas, Vaia Lambadiari, Aikaterini Theodorou, Marios Themistocleous, Laura Aponte, Georgia Papagiannopoulou, Aikaterini Foska, Eleni Bakola, Rodrigo Quispe, Laura Mendez, Magdy Selim, Vera Novak, Elias Tzavellas, Panagiotis Halvatsiotis, Konstantinos Voumvourakis and Georgios Tsivgoulis 

Observational Study > *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Dec;28(12):104346.

doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104346. Epub 2019 Sep 21.

Risk of Hyperglycemia and Hypoglycemia in Patients with Acute Ischemic Stroke Based on Continuous Glucose Monitoring

Saki Nukui ¹, Hisanao Akiyama ², Kaima Soga ¹, Naoki Takao ¹, Yoko Tsuchihashi ¹, Naoki Iijima ¹, Yasuhiro Hasegawa ¹



Αντιδιαβητικά δισκία και οξύ ΑΕΕ

Εκκριταγωγά (σουλφονουλουρίες)

- κίνδυνος παρατεταμένης υπογλυκαιμίας σε νοσηλευόμενους με μειωμένη πρόσληψη θερμίδων
- δεν επιτρέπουν γρήγορες αναπροσαρμογές της δόσης τους
- πολλοί από τους νοσηλευόμενους αντενδείξεις (διαταραχές νεφρικής, ηπατικής λειτουργίας, οξεία νόσηση - όπως το ίδιο το ΑΕΕ, σοβαρή λοίμωξη)

Ινσουλινοευαισθητοποιητικά

Μετφορμίνη

- πολλοί νοσηλευόμενοι αντενδείξεις (ιστική υποξία, ΣΚΑ, αναπνευστική, νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια, ηλικιωμένοι, αφυδάτωση, βαρεία λοίμωξη)
- τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες: ναυτία, διάρροια και ανορεξία, δημιουργούν επιπρόσθετα προβλήματα σε οξεία νόσο

Θειαζολιδινεδιόνες (πιογλιταζόνη)

- βραδεία έναρξη δράσης για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου
- ανεπιθύμητες ενέργειες - αντενδείξεις: Κατακράτηση υγρών - ↑ διαπερατότητας πνευμονικής μικροκυκλοφορίας : ↑ κίνδυνος για ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια



Πρωτογενής Πρόληψη

Οξεία-Υποξεία Φάση

Δευτερογενής Πρόληψη

Κίνδυνος επανεμφάνισης ΑΕΕ

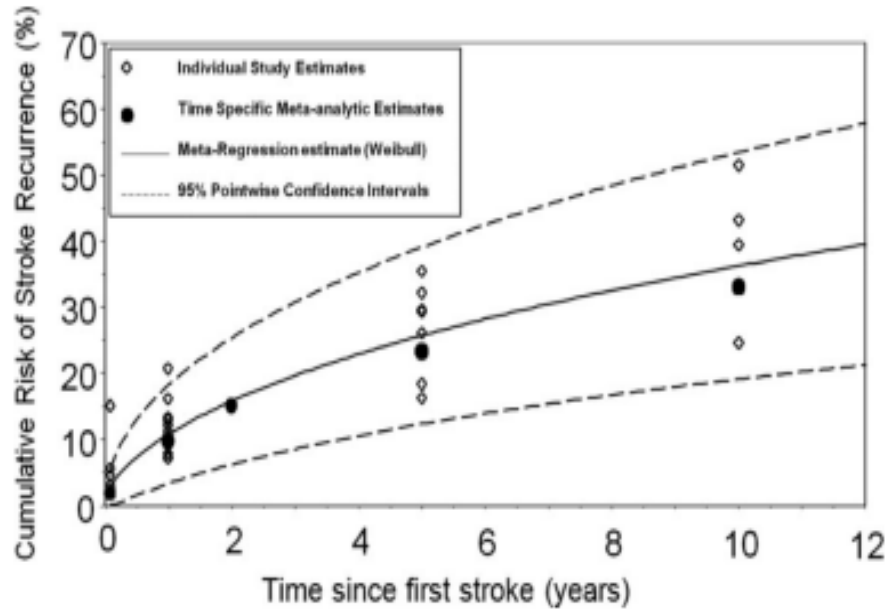


Table 4: Distribution of risk factors

	Patients without stroke recurrence (n=710)	Patients with single recurrent stroke (n=185)	Patients with multiple recurrent strokes (n=32)	P	OR with CI (95%)
Atrial fibrillation	183 (25.8)	47 (25.4)	11 (34.4)	NS	
Hypertension	471 (66.3)	136 (73.5)	18 (56.3)	NS	
Coronary artery disease	209 (29.4)	68 (36.8)	10 (31.3)	NS	
Congestive heart disease	155 (21.8)	59 (31.9)	9 (28.1)	0.004 ^a	1.68 (1.17-2.40)
Diabetes mellitus	209 (29.4)	73 (39.5)	15 (46.9)	0.009 ^a 0.036 ^b	1.56 (1.12-2.19) 2.16 (1.04-4.31)
Hyperlipidemia	301 (42.4)	85 (45.9)	16 (50.0)	NS	
Smoking	252 (35.5)	65 (35.1)	14 (43.8)	NS	
Alcohol usage	21 (3.0)	6 (3.2)	2 (6.3)	NS	
OSAS	1 (0.1)	0	0	NS	
Patent foramen ovale	11 (1.5)	0	0	NS	

^aBetween without recurrence and single recurrence, ^bBetween without recurrence and multiple recurrences. Kruskal-Wallis test, *post hoc* analyses with Mann-Whitney test, and crosstabs test for OR and CI. NS: Not significant, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, OSAS: Obstructive sleep apnea syndrome

Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2011 May;42(5):

Risk factors for multiple recurrent ischemic strokes. Brain Circ. 2023 Mar 24;9(1):21-24.

Αντιδιαβητική αγωγή μετά την έξοδο από το νοσοκομείο

➤ Προσοχή: αλλαγή διατροφής, κινητικότητας-φυσικής δραστηριότητας, stress.

+ τακτική παρακολούθηση σακχάρου

➤ Ασθενείς που χρήζουν συνέχιση της ινσουλίνης:

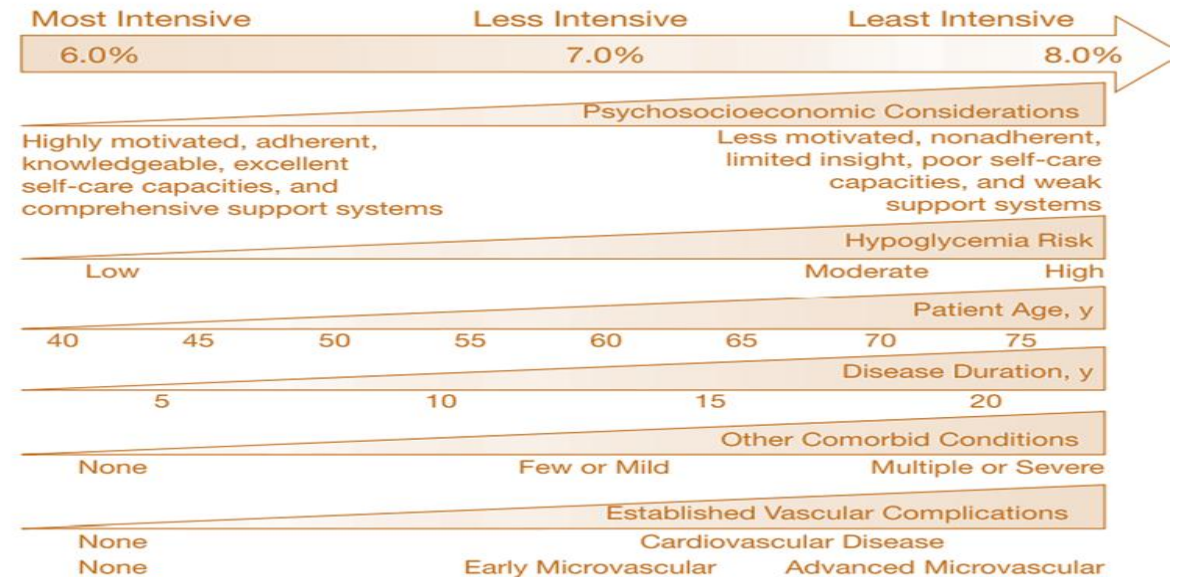
➤ το απλούστερο δοσολογικό σχήμα που μπορεί να

ελέγξει την υπεργλυκαιμία με τον **μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας**

- **βασική**: 20% ΣΒ ή 10 μονάδες και τιτλοποίηση με προσθήκη 2-4 μονάδων ανάλογα με τα πρωϊνά σάκχαρα
- + 1, 2 ή 3 **ταχείας δράσης** ανάλογα & με την **μεταγευματική γλυκόζη <180mg/dl**: 4 μονάδες με αύξηση 2 μονάδες κάθε 3 ημέρες

➤ Ασθενείς υπό **ινσουλίνη < 20 U**: αλλαγή σε αντιδιαβητικά δισκία αλλά:

Αλλαγή αγωγής τουλάχιστον 24 ώρες πριν την έξοδο



The American Diabetes Association Releases the Standards of Care in Diabetes—2024

Healthy lifestyle behaviors, self-management education/support and social determinants of health should be considered in all patients.

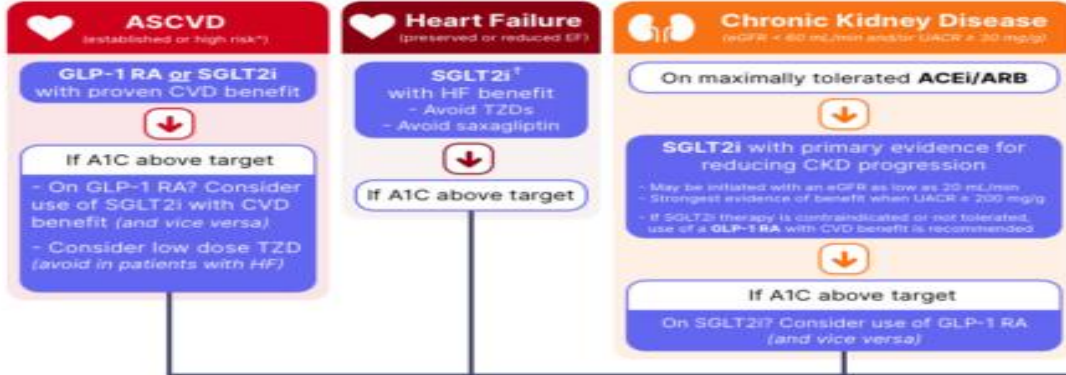
First-line pharmacotherapy (metformin or other agents) should be selected based upon **patient-specific factors** (e.g., glycemic goals, cardiorenal risk, comorbidities, cost and access). Consider **combination pharmacotherapy at initiation** if A1C $\geq 1.5\%$ above target goal.

Consider **early insulin initiation** with extreme hyperglycemia:
 - BG ≥ 300 mg/dL
 - A1C $> 10\%$
 - Signs of catabolism

Reassess treatment plan every **3-6 months** and modify if appropriate

Established/High-Risk of ASCVD, Heart Failure, or Chronic Kidney Disease? No

Recommended independent of baseline A1C, target A1C goal, or use of metformin



* High-risk for ASCVD: Typically age ≥ 55 years plus two or more risk factors (e.g., hypertension, obesity, smoking, dyslipidemia, albuminuria)
[†] SGLT2i or SGLT1/2; with proven benefit in patients with heart failure (please note: sotagliflozin is not FDA-approved for glycemic control)

CLASS	ASCVD	HEART FAILURE	RENAL
SGLT2is	FDA approved CVD benefit: • canagliflozin • empagliflozin Neutral: • bexagliflozin* • dapagliflozin • ertugliflozin	FDA approved HF benefit: • dapagliflozin • empagliflozin Evidence for benefit: • canagliflozin • ertugliflozin	FDA approved renal benefit: • canagliflozin (CKD) • dapagliflozin (CKD) • empagliflozin (CKD) Neutral: • bexagliflozin* • ertugliflozin
GLP-1 RAs & GLP-1/GIP RAs	FDA approved CVD benefit: • dulaglutide • liraglutide • semaglutide (SUBQ) Neutral: • exenatide ER • lixisenatide • semaglutide (oral)	Neutral	Evidence for renal benefit: • dulaglutide • liraglutide • semaglutide (SUBQ)

*FDA-approved in 2023; limited data suggests neutral cardiovascular effect.
 NOTE: Labeled indications and evidence for individual agents are subject to frequent change and geographic variability. Last updated 3/2023.

Type 2 Diabetes Pharmacotherapy Treatment Algorithm for Glycemic Control (2024 Update)

References: American Diabetes Association Professional Practice Committee. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes - 2024. Diabetes Care 1 January 2024; 47 (Suppl. 1): S1-S221. Individual FDA Prescribing Information labels.

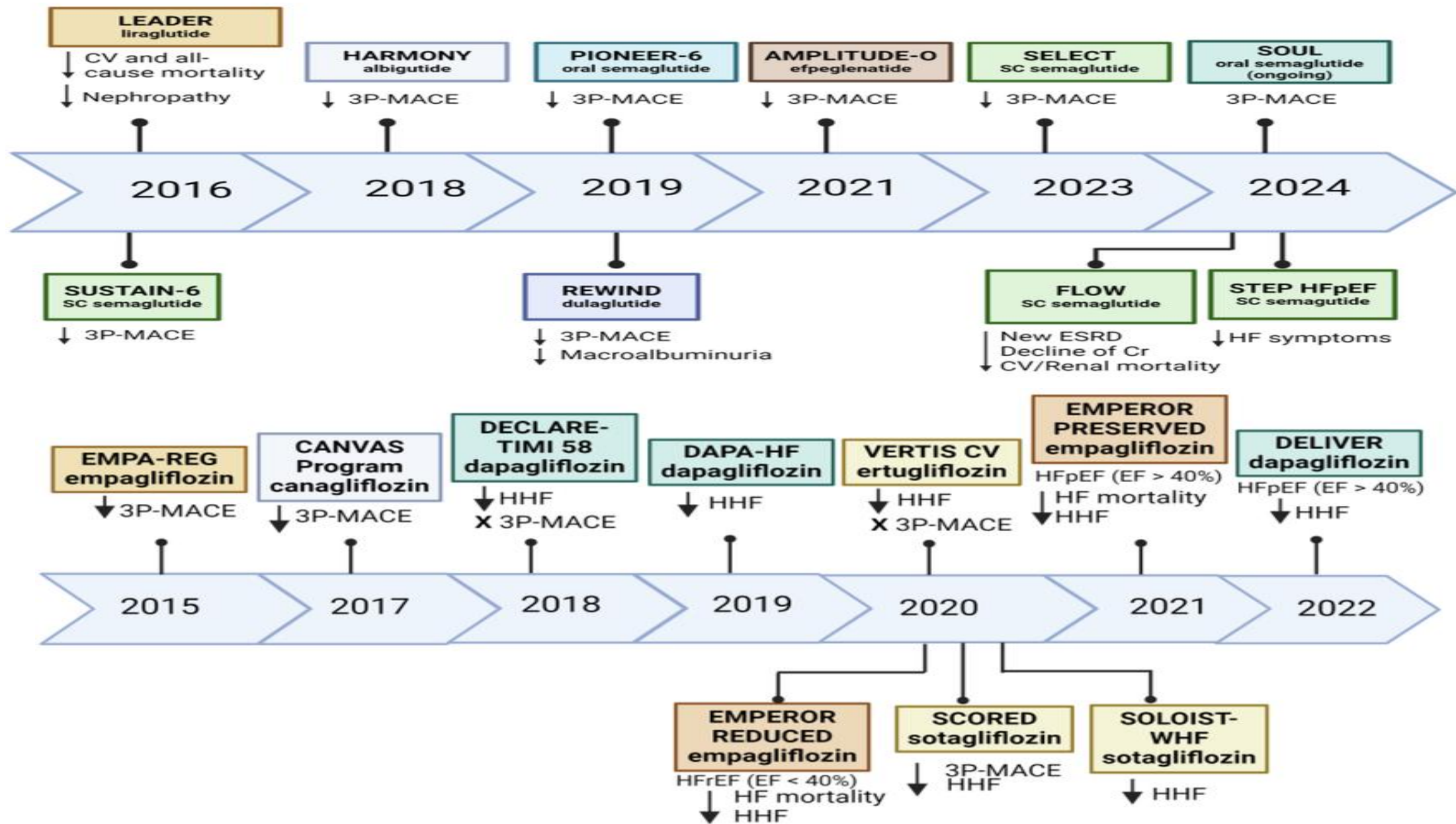
Page 1

Glycemic Treatment Goals	POPULATION	A1C (%)	PREPRANDIAL	2-HR PPG
Treatment goals must be individualized (and periodically reassessed) after taking into consideration comorbid conditions, hypoglycemia risk, and other patient-specific characteristics.	Most patients*	<7.0	80 - 130 mg/dL	<180 mg/dL
	Certain patients**	<6.0	--	--

*More strict goals may be reasonable for certain patients, if achievable without significant hypoglycemia risk.
 **Risk of severe hypoglycemia, limited life expectancy, long duration of DM, prefer a less stringent A1C goal, etc.

Select therapies with **adequate efficacy** to achieve and maintain treatment goals. In patients with concurrent **glycemic management** and **weight management goals**, consider therapies with **high to very high** glucose-lowering and weight-loss efficacy.



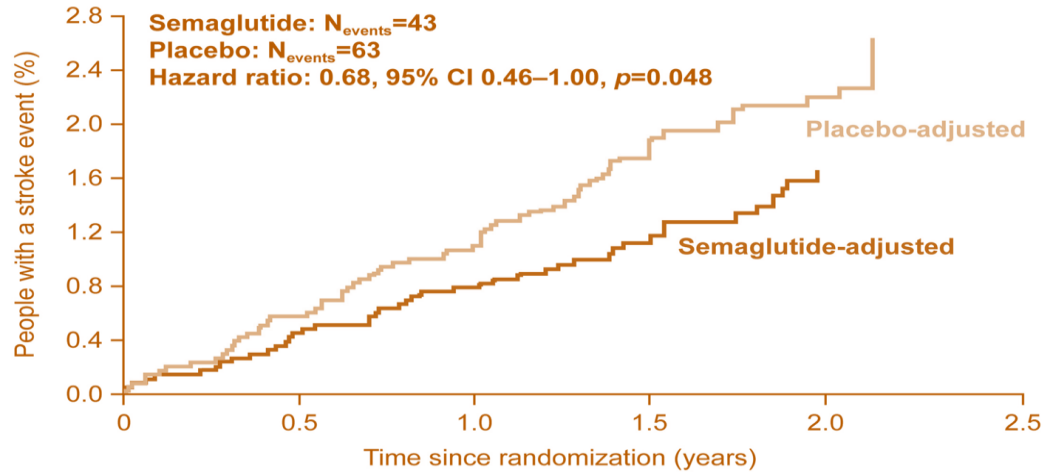


Effects of semaglutide on stroke in type 2 diabetes



A *post hoc* analysis examining the effect of subcutaneous and oral semaglutide versus placebo on stroke, pooling data from the SUSTAIN 6 (NCT01720446) and PIONEER 6 (NCT02692716) trials

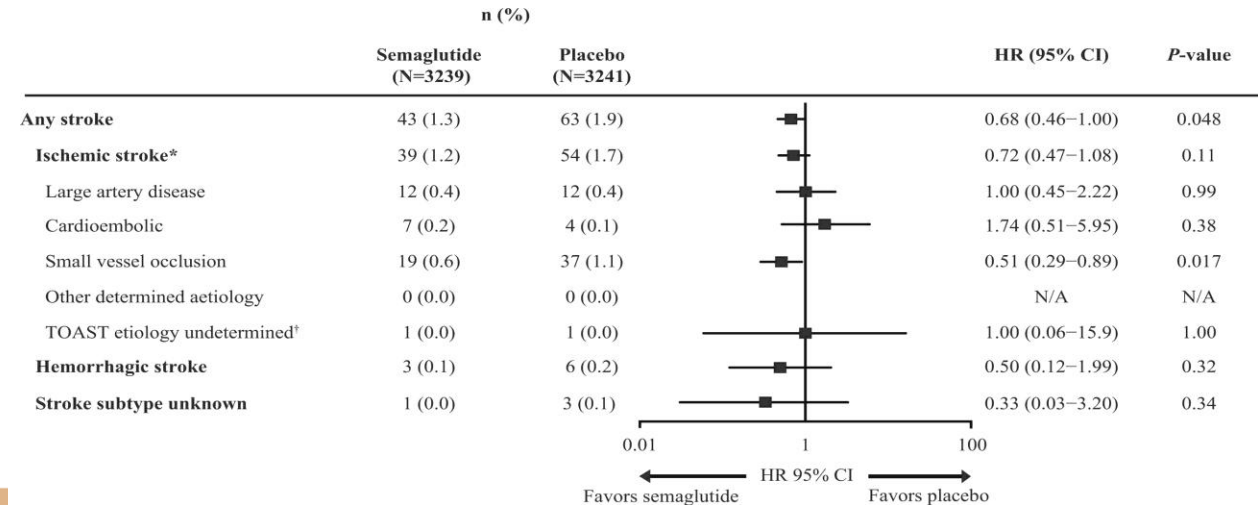
SUSTAIN 6 & PIONEER 6



Conclusion



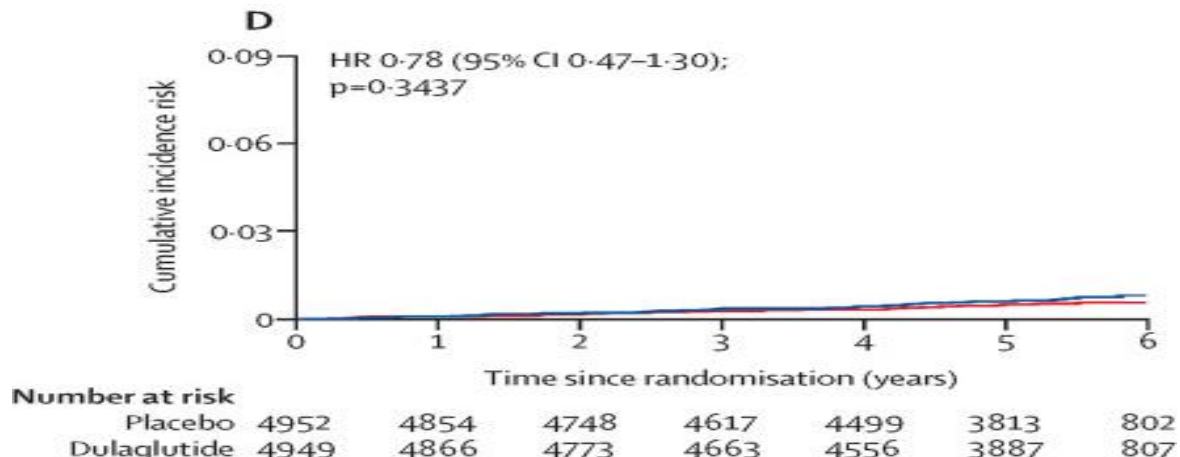
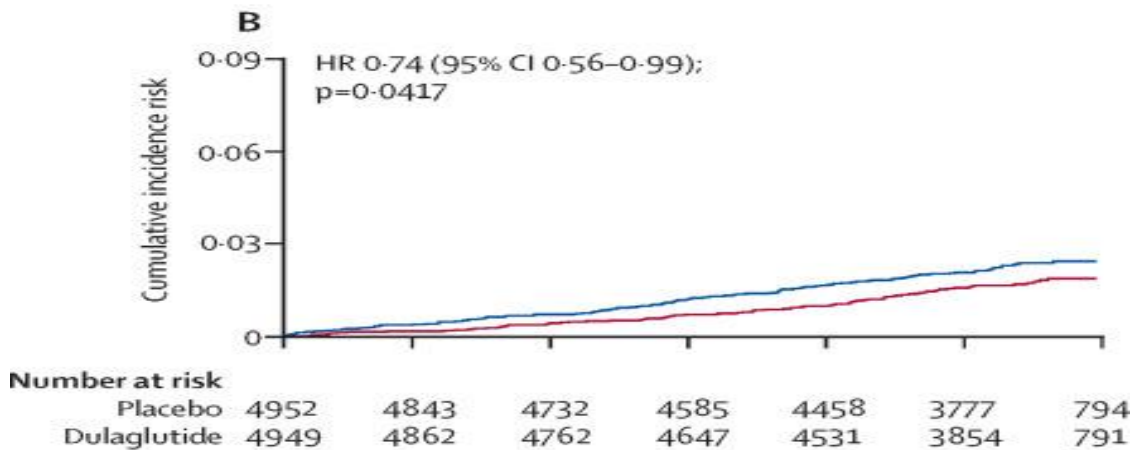
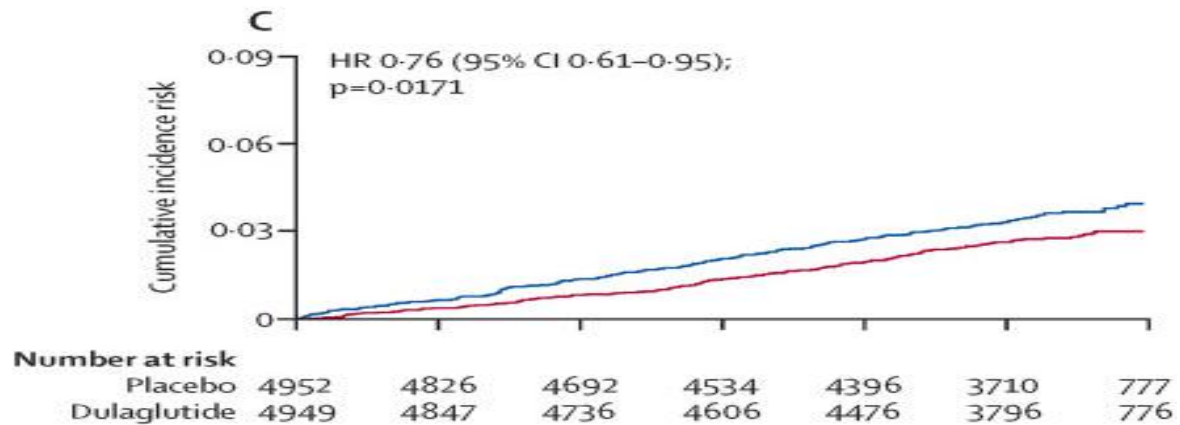
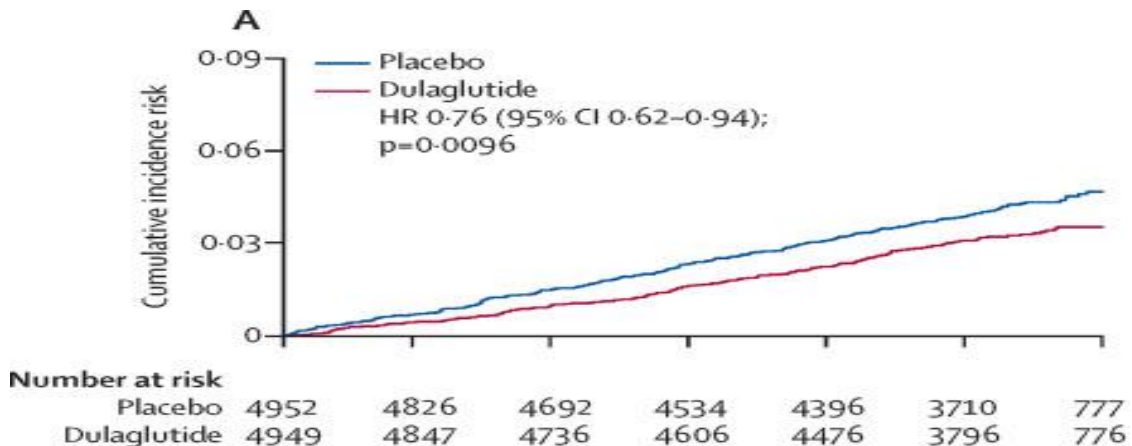
Semaglutide reduced the incidence of any first stroke during the trials versus placebo in people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk



W. David Strain. Stroke. Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6, Volume: 53, Issue: 9, Pages: 2749-2757, DOI: (10.1161/STROKEAHA.121.037775)

The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial

REWIND



ORIGINAL ARTICLE

Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

Authors: Walter N. Kernan, M.D., Catherine M. Viscoli, Ph.D., Karen L. Furie, M.D., M.P.H., Lawrence H. Young, M.D., Silvio E. Inzucchi, M.D., Mark Gorman, M.D., Peter D. Guarino, Ph.D., **+20**, for the IRIS Trial Investigators[†] **Author**
[Info & Affiliations](#)

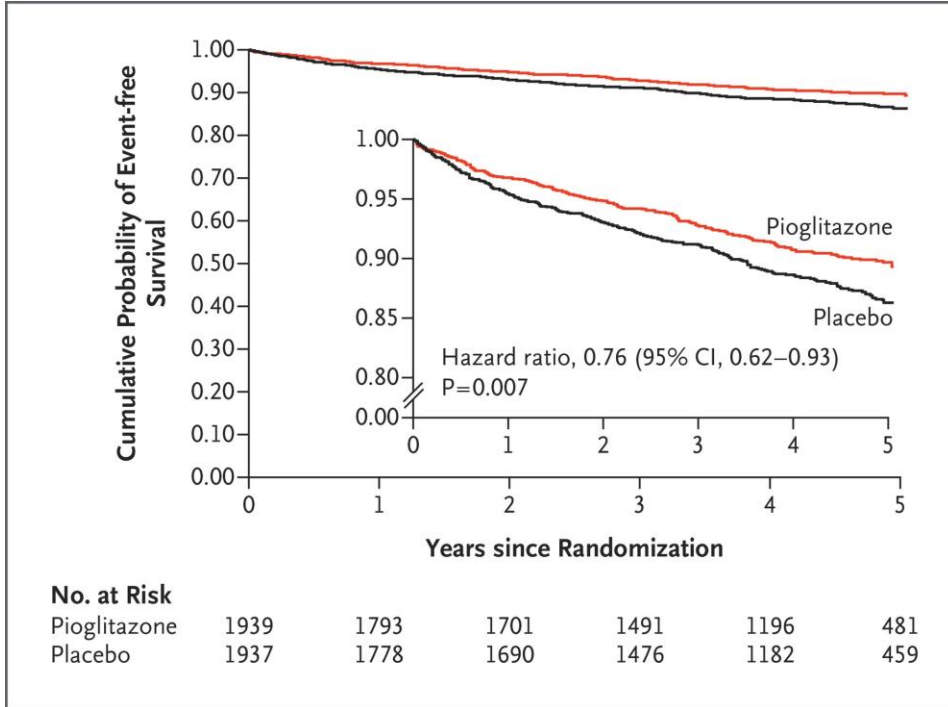


Table 2. Primary and Secondary Outcomes.

Outcome	Pioglitazone (N=1939) no. of patients (%)	Placebo (N=1937)	Hazard Ratio (95% CI)*	Adjusted P Value [†]
Primary outcome				
Stroke or myocardial infarction [‡]	175 (9.0)	228 (11.8)	0.76 (0.62–0.93)	0.007
Stroke				
Fatal	9 (0.5)	13 (0.7)		
Nonfatal	114 (5.9)	137 (7.1)		
Myocardial infarction	52 (2.7)	78 (4.0)		
Fatal	7 (0.4)	14 (0.7)		
Nonfatal	45 (2.3)	64 (3.3)		
Secondary outcomes[§]				
Stroke	127 (6.5)	154 (8.0)	0.82 (0.61–1.10)	0.19
Acute coronary syndrome: myocardial infarction or unstable angina	96 (5.0)	128 (6.6)	0.75 (0.52–1.07)	0.11
Stroke, myocardial infarction, or serious heart failure [¶]	206 (10.6)	249 (12.9)	0.82 (0.65–1.05)	0.11
Diabetes mellitus	73 (3.8)	149 (7.7)	0.48 (0.33–0.69)	<0.001
Death from any cause	136 (7.0)	146 (7.5)	0.93 (0.73–1.17)	0.52

* Hazard ratios were calculated by means of a Cox regression model with corresponding 95% confidence intervals. The confidence interval for the primary outcome was adjusted for interim monitoring; confidence intervals for the secondary outcomes were adjusted for multiple comparisons.

[†] The P value for the primary outcome was adjusted for interim monitoring. P values for the five secondary outcomes were adjusted for multiple comparisons by the Hochberg procedure using an overall familywise type I error of 5%.

[‡] Only the first event, stroke or myocardial infarction, was counted for each patient.

[§] In the composite categories, only the first event was counted for each patient (e.g., a patient with myocardial infarction followed by unstable angina would be counted only as having a myocardial infarction in the category for acute coronary syndrome). More strokes are listed as occurring as a secondary outcome than a primary outcome because the secondary outcome included strokes occurring after myocardial infarction.

[¶] Serious heart failure was defined as an episode resulting in hospitalization or death.

Πρωτογενής (& Δευτερογενής) πρόληψη ΑΕΕ σε Διαβητικούς:
Ταυτόχρονη επιθετική αντιμετώπιση των CV παραγόντων κινδύνου :

Μελέτη Steno -2: Μείωση ΑΕΕ & όλων των CV συμβαμάτων

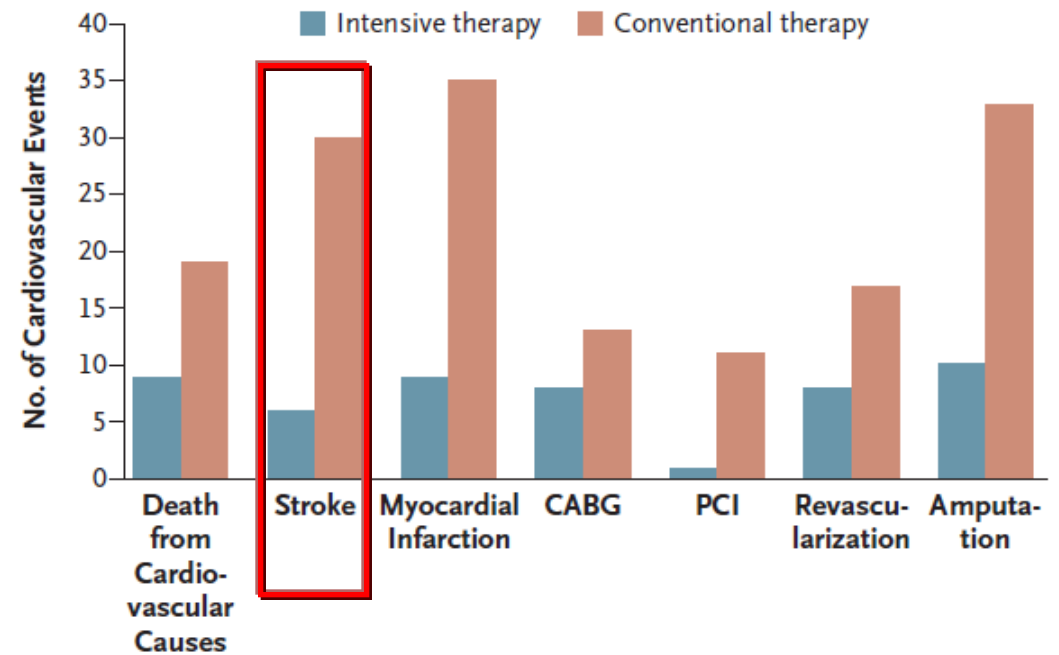
- γλυκαιμικός έλεγχος
- ρύθμιση ΑΠ
- διακοπή καπνίσματος
- μείωση ΒΣ
- αλλαγή διαιτητικών συνηθειών
- άσκηση

vs

της ομάδας συνήθους αγωγής

Gaede P et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 7;358(6):580-91,
Holman RR et al. 10-years follow up of intensive glucose control in type-2 diabetes. NEJM 2008;359:1577-89

↓
53% κινδύνου καρδιαγγειακών επιπλοκών
& έως 63% μικροαγγειακών επιπλοκών





ΑΕΕ: ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ CVD
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ :
ΙΔΙΑΙΤΕΡΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΣΤΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ



✗ Αλλαγή τρόπου ζωής

(μεσογειακή διαίτα, άσκηση, απώλεια ΒΣ, μείωση άλατος, διακοπή καπνίσματος, περιορισμός κατανάλωσης αλκοόλ)

✗ Αρτηριακή Υπέρταση (<140/85 ή 130/80 ή 150/90 (?) mmHg => εξατομίκευση).

Αντιμετώπιση άπνοιας ύπνου (μάσκα CPAP) .

✗ Αντιαιμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά per os (καρδιακή εμβολογόνος v. - KM)

Ασθενείς που έπαθαν ΑΕΕ υπό αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμηθούν για τους παράγοντες κινδύνου & την αντιμετώπισή τους

- **Δυσλιπιδαιμία** (Στατίνες): T-CHO <200, LDL <55 mg/dl & ≥ 50% μείωση αρχικής τιμής (συνδυασμός Εζετιμίμπη εάν δεν επιτυγχάνεται ο στόχος ή μείωση της αρχικής τιμής). Σε υπερτριγλυκεριδαιμία & HDL<40-50 mg/dl φιβράτη, Ω3 λιπαρά (διαβητικοί: αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία).

✗ Σακχαρώδης Διαβήτης (HbA1c <7%). Ρύθμιση χωρίς υπογλυκαιμίες (ιδίως ανεπίγνωστες, εγκεφαλική βλάβη)

DIABETES CARE 2019;38(suppl1):S33-40,

European Heart Journal 2018;39:3021–3104.-ESC/ESH GUIDELINES 2018

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk

ESO guidelines. International Journal of Stroke 2014, Stroke 2011;42:227-76, NEJM 2012; 366:1914-22, Eur Neurol 2012;68:1-7

Take home message

- ✓ Ο ΣΔ αυξάνει τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο **μέχρι 3-4 φορές**.
- ✓ Παραδοσιακά το ΑΕΕ ανήκει στις μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ, αλλά ο ΣΔ εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία όλων των υποτύπων ΑΕΕ
- ✓ 50% των ασθενών με ΑΕΕ έχουν αυξημένη τιμή γλυκόζης (110 - 144 mg/dl ακόμη και 72h μετά το ΑΕΕ (υπεργλυκαιμία του stress)
- ✓ Η Υπεργλυκαιμία είναι δείκτης κλινικής βαρύτητας ΑΕΕ - συνδέεται με εκτεταμένα έμφρακτα, μείωση διασωθείσας *penumbra*, παράταση νοσηλείας, χειρότερη κλινική έκβαση
- ✓ Η διατήρηση ευγλυκαιμίας ή τιμών <140-160mg/dl, αυξάνει το όφελος της θρομβόλυσης
- ✓ Σε τιμές >180 mg/dl επαναφορά στα φυσιολογικά **σταδιακή, ιδίως στους διαβητικούς**, προς αποφυγή ενδοκυττάριου νευρωνικού οιδήματος
- ✓ Στη δευτερογενή πρόληψη θέλουμε να επιτύχουμε στόχους HBA1c<7% και ταυτόχρονη ρύθμιση των λοιπών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου
- ✓ Εξατομικευμένη προσέγγιση στην οξεία φάση αλλά και στη δευτερογενή πρόληψη , εξαρτώμενη από την ηλικία του ασθενούς, την διάρκεια του ΣΔ και το ατομικό ιστορικό για καρδιαγγειακά νοσήματα

Σας ευχαριστώ
