

Cerebral Microbleeds and Cognitive Impairment in Patients with Diabetes Mellitus or Hypertension

Gritsopoulou Zoi, Doskas Triantafylos

Neurology Department
Athens Naval Hospital, Greece
zgrit@hotmail.com

Abstract

Cerebral microbleeds (CMBs) are increasingly recognized neuroimaging findings that have been associated with cerebrovascular disease and subsequent hemorrhagic and ischemic stroke. They have also been recently linked with an increased risk of cognitive impairment and dementia. Arterial Hypertension (AH) is an established risk factor for CMBs, while the role of diabetes mellitus (DM) is still not fully elucidated. The aim of this review is to evaluate the relationship between hypertension and diabetes with the presence of CMBs and to further explore the connection between CMBs and cognitive impairment in these patients. For that purpose, a search on PubMed was made, using the following terms: «cerebral microbleeds and hypertension», «cerebral microbleeds and diabetes» and «cognitive impairment and diabetes». Additional papers were extracted from the literature mentioned in the papers found with the above criteria. Hypertension, aging and APOE (Apolipoprotein E) genotype have been strongly associated with CMBs. AH typically affects deep penetrating arterioles, causing microbleeds in deep brain and infratentorial regions. The presence of CMBs seems to be related with cognitive impairment in patients with hypertension. DM is also a known risk factor for cerebral small vessel disease (SVD) but its relationship with CMBs differs among the studies. DM type 2 may increase the risk of CMBs but there are limited data concerning the role of CMBs in the diabetes-related cognitive impairment. DM type 1 may also be associated with an increased risk for CMBs but there are not enough studies supporting this relationship.

Keywords: cerebral microbleeds, hypertension, diabetes, small vessel disease, cognitive impairment

JEL classifications: I10

Εγκεφαλικές Μικροαιμορραγίες και Νοητική Έκπτωση στο Σακχαρώδη Διαβήτη και την Αρτηριακή Υπέρταση

Γριτσοπούλου Ζωή, Ντόσκας Τριαντάφυλλος
Νευρολογική Κλινική Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών
zgrit@hotmail.com

Περίληψη

Οι εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες (CMBS) είναι ένα όλο και πιο συχνά αναγνωριζόμενο νευροαπεικονιστικό εύρημα, που έχει συσχετιστεί με την αγγειακή εγκεφαλική νόσο και επακόλουθα αιμορραγικά και ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ). Πρόσφατα, οι CMBS συσχετίστηκαν και με την εμφάνιση νοητικής έκπτωσης έως και άνοιας. Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση CMBS, ενώ η συμβολή του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) παραμένει αμφιλεγόμενη. Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης, στόχος είναι η αξιολόγηση της σχέσης της ΑΥ και του ΣΔ με την εμφάνιση CMBS και η διερεύνηση της συσχέτισης των CMBS με την εμφάνιση νοητικής έκπτωσης σε αυτούς τους ασθενείς. Έγινε αναζήτηση στο PubMed χρησιμοποιώντας τους όρους «cerebral microbleeds and hypertension», «cerebral microbleeds and diabetes» και «cognitive impairment and diabetes». Έγινε επίσης έλεγχος των βιβλιογραφιών των σχετικών άρθρων που βρέθηκαν για ανεύρεση περαιτέρω πληροφοριών. Από τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση CMBS, την πιο σταθερή συσχέτιση παρουσιάζουν η ΑΥ, η ηλικία και ο γονότυπος της APOE (απολιποπρωτεΐνη E). Η ΑΥ προκαλώντας βλάβη σε μικρά αγγεία σε εν τω βάθει εγκεφαλικές δομές, οδηγεί σε εμφάνιση εν τω βάθει και υποσκληνιδιακών CMBS και η παρουσία των CMBS φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση νοητικής έκπτωσης σε υπερτασικούς ασθενείς. Ο ΣΔ είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση εγκεφαλικής νόσου μικρών αγγείων (SVD), αλλά η σχέση του με τις CMBS διαφέρει στις έρευνες. Ο ΣΔ τύπου 2 έχει αναφερθεί ως πιθανός παράγων κινδύνου για εμφάνιση CMBS, αλλά δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την επίδραση των CMBS στην διαταραχή των νοητικών λειτουργιών σε αυτούς τους ασθενείς. Ο ΣΔ1 πιθανώς συνδέεται και αυτός με αυξημένη συχνότητα CMBS αλλά ο αριθμός των ερευνών είναι περιορισμένος.

Λέξεις-Κλειδιά: εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες, αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης, εγκεφαλική νόσος μικρών αγγείων, νοητική έκπτωση

Κωδικοποίηση JEL: I10

Εισαγωγή

Οι εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες (CMBs) είναι ένα όλο και πιο συχνά αναγνωριζόμενο νευροαπεικονιστικό εύρημα, που έχει ανιχνευθεί σε περίπου 5% των υγιών ηλικιωμένων ατόμων, χωρίς κάποια γνωστή νευρολογική διαταραχή. Παλαιότερα, οι CMBs θεωρούνταν ασυμπτωματικές εστίες, με τυχαία ανεύρεση σε MRI ακολουθίες. Ωστόσο, πλέον αποτελούν βιοδείκτη για την εγκεφαλική νόσο μικρών αγγείων (SVD), μαζί με τα κenoχωριώδη έμφρακτα (LI), τις αλλοιώσεις της λευκής ουσίας (WMH) και τη διεύρυνση των περιαγγειακών χώρων (EPS). Πέρα από τη σχέση τους με την αγγειακή εγκεφαλική νόσο και επακόλουθα αιμορραγικά και ισχαιμικά ΑΕΕ, έχουν επίσης συσχετιστεί με νοητική έκπτωση, έως και άνοια. Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης, στόχος είναι η αξιολόγηση της σχέσης της ΑΥ και του ΣΔ με την εμφάνιση CMBs και η διερεύνηση της συσχέτισης των CMBs με την εμφάνιση νοητικής έκπτωσης σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι CMBs απεικονίζονται ως μικρές εστίες χαμηλού σήματος, με στρογγυλό ή ελλειπτικό σχήμα και μέγεθος 2-10χιλ., ορατές αποκλειστικά σε T2* Gradient-Recall Echo (GRE) ή Susceptibility Weighted Imaging (SWI) MRI ακολουθίες, με τις τελευταίες να εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην απεικόνιση τους. Ιστοπαθολογικά, οι CMBs αντιστοιχούν σε εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης στον περιαγγειακό χώρο, ως αποτέλεσμα βλάβης μικρών εγκεφαλικών αγγείων, λόγω υπερτασικής ή αμυλοειδικής αγγειοπάθειας. Η προκαλούμενη βλάβη των μικρών εγκεφαλικών αγγείων οδηγεί σε εξαγγείωση αίματος και εμφάνιση CMBs, με διαφορετική εντόπιση αναλόγως της υποκείμενης αγγειακής νόσου.

Η εμφάνιση CMBs έχει συσχετιστεί με τη γήρανση, πιθανώς αντανακλώντας την αύξηση της επίπτωσης της ΑΥ και της αμυλοειδικής εγκεφαλικής αγγειακής νόσου (CAA) στους ηλικιωμένους. Πέρα από τη γήρανση, γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση CMBs είναι η ΑΥ και ο γονότυπος της ΑΡΟΕ. Έχουν επίσης, συσχετιστεί με την εμφάνισή τους το κάπνισμα, ο ΣΔ και τα επίπεδα χοληστερόλης, αλλά με αντικρουόμενα αποτελέσματα στις έρευνες. Από τους παράγοντες κινδύνου, την πιο σταθερή συσχέτιση με την εμφάνιση των CMBs, έχουν η γήρανση, η ΑΥ και ο ΑΡΟΕ γονότυπος. Από αυτό, συμπεραίνουμε τη σημασία της κατανόησης του ρόλου της ΑΥ στην πρόκληση μικροαιμορραγιών, καθώς αυτή αποτελεί το μοναδικό μείζων τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου.

Εγκεφαλικές Μικροαιμορραγίες και Αρτηριακή Υπέρταση

Η ΑΥ όπως αναφέρθηκε, αποτελεί μαζί με την CAA, γνωστό μείζονα παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση CMBs. Μηχανισμός πρόκλησης των CMBs σε υπερτασικούς ασθενείς, είναι η βλάβη σε μικρές διατιτραίνουσες αρτηρίες που τροφοδοτούν τις εν τω βάθει εγκεφαλικές δομές, στις οποίες περιλαμβάνονται το στέλεχος, η παρεγκεφαλίδα, τα βασικά γάγγλια και ο θάλαμος. Αντίθετα, η CAA προκαλεί βλάβη σε μικρά εγκεφαλικά αγγεία σε φλοιώδεις ή υποφλοιώδεις εγκεφαλικές περιοχές, με αποτέλεσμα την εμφάνιση CMBs με λοβώδη εντόπιση.

Η εντόπιση λοιπόν, των CMBs μπορεί να αποτελεί ένδειξη της υποκείμενης αγγειακής νόσου. Οι εν τω βάθει ή υποσκληνδιακές και οι μεικτές μικροαιμορραγίες (σε εν τω βάθει και λοβώδεις περιοχές) σχετίζονται με ΑΥ, ενώ οι αποκλειστικά λοβώδεις CMBs με CAA. Η στενή

συσχέτιση μεταξύ των τελευταίων και του αλληλίου ε4 της APOE μπορεί να εξηγηθεί από την γνωστή σχέση μεταξύ του αλληλομόρφου και της αμυλοειδικής αγγειακής νόσου. Πολλαπλές έρευνες έχουν αναδείξει τη σχέση μεταξύ της εντόπισης των CMBs και των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου. Η μελέτη Rotterdam scan (Poels et al, 2010), μια προοπτική μελέτη πληθυσμού σε άτομα 45 ετών και άνω (n=3979), έδειξε και αυτή ότι η ΑΥ σχετίζεται με εμφάνιση εν τω βάθει ή υποσκηνιδιακών CMBs, ενώ το αλληλόμορφο ε4 και ο γονότυπος ε2/ε2 της APOE σχετίζονται με CMBs με λοβώδη εντόπιση. Η παρουσία των άλλων δεικτών της SVD (LI, WMH) φάνηκε επίσης να συνδέεται με την εμφάνιση εν τω βάθει μικροαιμορραγιών.

Η βλάβη του Αίματο-Εγκεφαλικού Φραγμού (ΑΕΦ) φαίνεται να παίζει κύριο ρόλο στην πρόκληση CMBs, τόσο στην υπερτασική, όσο και στην αμυλοειδική αγγειακή βλάβη, αν και δεν υπάρχουν για την ώρα επαρκή αποδεικτικά δεδομένα. Η βλάβη του ΑΕΦ μπορεί να σχετίζεται και με την εμφάνιση των ισχαιμικών αλλοιώσεων της SVD (WMH, LI) και θα μπορούσε να εξηγεί τη συχνή συσχέτιση των μικρο-αιμορραγικών εκδηλώσεων της νόσου και των ισχαιμικών. Στην υπερτασική αγγειακή εγκεφαλική νόσο, η αρτηριοσκλήρυνση ενοχοποιείται για την δυσλειτουργία του ΑΕΦ, ενώ στην αμυλοειδική ενοχοποιούνται οι εναποθέσεις β-αμυλοειδούς στο αγγειακό τοίχωμα. Οι υπερτασικής αιτιολογίας CMBs είναι πιθανό να εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, σε αντίθεση με τις CMBs λόγω CAA που επικρατούν κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με Νόσο Alzheimer (NA). Οι δύο αγγειοπάθειες μπορεί και να συνυπάρχουν, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Η ΑΥ είναι γνωστό ότι ενεργοποιεί τον καταρράκτη φλεγμονής, οδηγώντας σε δυσλειτουργία των αγγειακών τοιχωμάτων. Έρευνες έχουν δείξει ότι σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα της κυτοκίνης Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α), η οποία εκκρίνεται κυρίως από μακροφάγα/μικρογλοία και έχει βρεθεί σε ζωικά μοντέλα ότι μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του ΑΕΦ και αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας. Σε συγχρονική έρευνα (Shoamanesal et al, 2015), βασιζόμενη στη μελέτη Framingham Offspring Cohort (n=1763), έγινε διερεύνηση της σχέσης μεταξύ κυκλοφορούντων δεικτών φλεγμονής και απεικονιστικών δεικτών SVD. Παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα υποδοχέα τύπου 2 του TNF (TNF-R2) και μυελοϋπεροξειδάσης (MPO) σε ασθενείς με μικροαιμορραγίες (Odds Ratio [OR] 2.2, 95% CI: 1.1-4.1 και [OR] 1.5, 95% CI: 1.1-2.0, αντίστοιχα). Η σχέση αυτή παρατηρήθηκε κυρίως σε εν τω βάθει και μεικτές CMBs, γεγονός που θεωρήθηκε συνέπεια της υπερτασικής αιτιολογίας τους. Ο TNF-R2 φαίνεται να διαμεσολαβεί στην προκαλούμενη από τη κυτοκίνη TNF-α αγγειακή βλάβη και έτσι να προωθεί την εμφάνιση CMBs. Η MPO σχετίζεται επίσης με τη δυσλειτουργία του ΑΕΦ. Τα αποτελέσματα της έρευνας υποδηλώνουν την ενεργοποίηση διαφορετικών φλεγμονωδών οδών, αναλόγως της υποκείμενης αγγειακής νόσου. Επίσης, η αυξημένη κυκλοφορία δεικτών φλεγμονής σε άτομα με CMBs υποστηρίζει την υπόθεση ότι η ενδοθηλιακή βλάβη παίζει ρόλο στην παθόγνεση τους.

Υψηλές τιμές νυχτερινής ΑΠ έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σε συγχρονική έρευνα σε ασθενείς με ΑΥ και ισχαιμικό ΑΕΕ (Kwon et al, 2014), βρέθηκε ότι οι CMBs σχετίζονται ανεξάρτητα με το φαινόμενο reverse dipping στην 24ωρη μέτρηση της ΑΠ, καθώς άτομα με νυχτερινή υπέρταση είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για παρουσία CMBs (Odds Ratio [OR] 3.81, 95% CI: 1.36-10.65, p=0.01). Πιθανή εξήγηση του φαινομένου είναι η παρατεταμένη έκθεση του

αγγειακού ενδοθηλίου σε στρες λόγω των αυξημένων τιμών της ΑΠ, που συνεχίζεται και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Συνολικά, ανιχνεύθηκαν μικροαιμορραγίες σε 40.1% των ασθενών, στην πλειοψηφία με εν τω βάθει εντόπιση. Τα αποτελέσματα της έρευνας υποδηλώνουν ότι χρειάζεται προσοχή στην παρουσία νυχτερινής υπέρτασης, η οποία μπορεί να διαλάβει της προσοχής των ασθενών ή και των κλινικών ιατρών και να συμβάλει στην εμφάνιση CMBS.

Όσον αφορά τη σχέση των CMBS και την εμφάνιση νοητικής έκπτωσης, η επίδραση τους στις νοητικές λειτουργίες άρχισε να διερευνάται τα τελευταία χρόνια. Αυτό, έρχεται σε αντίθεση με το γεγονός, ότι οι ισχαιμικές βλάβες της SVD (LI, WMH), αποτελούν κλασσικό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση αγγειακής νοητικής έκπτωσης. Η πρώτη συσχέτιση των CMBS με την εμφάνιση νοητικής δυσλειτουργίας έγινε σε έρευνα από αναδρομική ανάλυση δεδομένων ασθενών που είχαν διερευνηθεί για πιθανό ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ) (Werring, 2004). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διαταραχή των επιτελικών λειτουργιών ήταν συχνότερη σε ασθενείς με CMBS (n=25), σε σχέση με ασθενείς χωρίς CMBS (n=30) (60% VS 30%, p=0,03), οδηγώντας στο συμπέρασμα, ότι οι CMBS επιδρούν στις νοητικές λειτουργίες ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου. Επίσης, οι CMBS είχαν συχνότερα εντόπιση στα βασικά γάγγλια και τον μετωπιαίο λοβό, περιοχές που έχουν συσχετιστεί με τις επιτελικές λειτουργίες, δηλώνοντας πιθανή ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της κατανομής των CMBS και των νοητικών λειτουργιών που επηρεάζονται.

Από τότε, πολλαπλές σύγχρονες έρευνες έχουν δείξει ότι οι CMBS αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα εμφάνισης νοητικής έκπτωσης. Σε συγχρονική μελέτη σε υπερτασικούς ασθενείς (n=983, ≥50 ετών) χωρίς ιστορικό ΑΕΕ ή ΠΙΕ (Zhang et al, 2018), αξιολογήθηκε η σχέση του αριθμού και της εντόπισης των CMBS με την εμφάνιση ήπιας νοητικής δυσλειτουργίας (HND) σε αυτούς τους ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η παρουσία, ο αριθμός και η κατανομή των CMBS ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΑΥ και HND (p<0,001) και ότι η παρουσία 5 ή περισσότερων CMBS σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα στην κλίμακα Montreal Cognitive Assessment (MoCA) και μεγαλύτερα νοητικά ελλείμματα στη σφαιρική νοητική λειτουργία και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. Συμπερασματικά, η παρουσία και ο μεγαλύτερος αριθμός των CMBS φαίνεται να σχετίζεται ανεξάρτητα με την εμφάνιση HND σε υπερτασικούς ασθενείς, χωρίς ιστορικό ΑΕΕ ή ΠΙΕ.

Στην έρευνα AGES-Reykjavik (Ding et al, 2017), μία διαχρονική μελέτη πληθυσμού τρίτης ηλικίας χωρίς άνοια (n=2602), αξιολογήθηκε η σχέση των CMBS με την εμφάνιση νοητικής έκπτωσης σε ηλικιωμένους. Βρέθηκε ότι η παρουσία 3 ή περισσότερων μικροαιμορραγιών σχετίζεται με μεγαλύτερα ελλείμματα στη σφαιρική νοητική λειτουργία, την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και τη λεκτική μνήμη, αλλά και μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης άνοιας. Οι μεικτές CMBS εμφάνισαν την πιο ισχυρή συσχέτιση με τις διαταραχές στη σφαιρική νόηση και τη μνήμη, σε σχέση με τις αποκλειστικά λοβώδεις ή εν τω βάθει μικροαιμορραγίες. Το συμπέρασμα της έρευνας ήταν ότι ο μεγαλύτερος αριθμός και η μεικτή εντόπιση των μικροαιμορραγιών σχετίζεται με επιτάχυνση της νοητικής έκπτωσης στους ηλικιωμένους. Τα ευρήματα υπογραμμίζουν την αλληλεπίδραση της υπερτασικής και της αμυλοειδικής αγγειακής εγκεφαλικής νόσου στην παθογένεση της νοητικής έκπτωσης.

Η σχέση της εντόπισης των CMBS με την εμφάνιση νοητικής έκπτωσης παραμένει αμφιλεγόμενη καθώς τα αποτελέσματα των ερευνών είναι αντικρουόμενα. Σε ιαπωνική συγχρονική μελέτη (Yakushiji et al, 2012) σε ενήλικες χωρίς υποκείμενη νευρολογική νόσο (n=1.279, μέση ηλικία 59 έτη), οι εν τω βάθει CMBS συνδέθηκαν με παθολογικά χαμηλά Mini-Mental State Examination (MMSE) scores <27 (OR, 2.79; 95% CI, 1.14-6.79). Η συσχέτιση αυτή δεν παρατηρήθηκε σε άτομα με αποκλειστικά λοβώδεις ή μεικτές CMBS. Βάσει αυτής της έρευνας λοιπόν, η σχετιζόμενη με τις μικροαιμορραγίες νοητική έκπτωση, φαίνεται να συμβαίνει στο έδαφος υπερτασικής και όχι αμυλοειδικής αγγειοπάθειας. Αντίθετα, στη συγχρονική μελέτη πληθυσμού Rotterdam (Poels et al, 2012) (n=3979, μέση ηλικία 60,3), παρατηρήθηκαν χαμηλότερα MMSE scores κυρίως σε άτομα με αποκλειστικά λοβώδεις μικροαιμορραγίες, ως συνέπεια CAA. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των ερευνών πιθανώς σχετίζονται με τη διαφορά εθνικότητας (Asian VS not Asian).

Οι CMBS πιθανώς σχετίζονται και με την εμφάνιση άνοιας. Στη μελέτη Rotterdam (Akoudad et al, 2016), η παρουσία CMBS βρέθηκε ότι αυξάνει τον κίνδυνο για άνοια, συμπεριλαμβανομένης και της νόσου Alzheimer, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και το μορφωτικό επίπεδο (Hazard Ratio, 2.02; 95% CI). Στη Framingham Heart μελέτη (Romero et al, 2017) επίσης συσχετίστηκαν οι μικροαιμορραγίες με την εμφάνιση άνοιας, αλλά η σχέση αφορούσε μόνο τις εν τω βάθει και μεικτές CMBS, και όχι τις αποκλειστικά λοβώδεις. Συγκεκριμένα, οι εν τω βάθει/μεικτές CMBS φάνηκε ότι τριπλασιάζουν τον κίνδυνο για εμφάνιση άνοιας, ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη MRI δεικτών ισχαιμίας (Hazard Ratio [HR] 2.99, 95% CI). Τα ευρήματα της έρευνας υποστηρίζουν τον ρόλο της υπερτασικής αγγειακής εγκεφαλικής νόσου και της αλληλεπίδρασης της αμυλοειδικής και υπερτασικής αγγειοπάθειας στην παθογένεση της άνοιας. Επιπροσθέτως, υποδηλώνουν τη πιθανή χρήση των CMBS ως μέσο εντοπισμού ατόμων με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής μορφής νοητικής έκπτωσης έως και άνοιας.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι CMBS επηρεάζουν τις νοητικές λειτουργίες δεν έχουν ακόμα πλήρως διευκρινιστεί. Εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες με «στρατηγική» εντόπιση μπορεί να προκαλούν δομικές ή λειτουργικές διαταραχές σε παρακείμενες εγκεφαλικές δομές, με αποτέλεσμα την άμεση πρόκληση βλάβης σε νευρολογικές οδούς που διαμεσολαβούν στις νοητικές λειτουργίες ή/και οι CMBS μπορεί να αποτελούν δείκτη βαρύτητας της συνυπάρχουσας SVD και να σχετίζονται εμμέσως με την νοητική έκπτωση. Όπως βρέθηκε στη συγχρονική μελέτη The Taizhou Imaging Study (Wang et al, 2019), πιθανός μηχανισμός της σχετιζόμενης με τις CMBS νοητικής έκπτωσης μπορεί να είναι η βλάβη σε θαλαμοφλοιώδεις οδούς. Συγκεκριμένα, οι εν τω βάθει και μεικτές CMBS συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση σοβαρής μορφής σφαιρικής νοητικής δυσλειτουργίας, αλλά και με μειωμένο θαλαμικό όγκο και μειωμένες τιμές Fractional Anisotropy (FA) της πρόσθιας θαλαμικής ακτινοβολίας αμφοτερόπλευρα. Τα ευρήματα της έρευνας δείχνουν ότι ο θάλαμος μπορεί να εμπλέκεται στη νοητική έκπτωση που παρατηρείται στις υπερτασικής αιτιολογίας εν τω βάθει ή μεικτές μικροαιμορραγίες.

Δεν υπάρχει κάποια αποδεδειγμένη θεραπεία για ασθενείς με CMBS αλλά η αντιμετώπιση της ΑΥ μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της εξέλιξης και εμφάνισης των επιπλοκών τους. Ειδικότερα, η χρήση αντιυπερτασικών μειώνει τον κίνδυνο για τις εν τω βάθει αλλά και λοβώδεις

αιμορραγίες. Εκτός αυτού, η ρύθμιση της ΑΠ έχει βρεθεί ότι μειώνει και τον κίνδυνο εξέλιξης της βαρύτητας των WMH σε ασθενείς με SVD (Clancy et al, 2020). Επίσης, χρειάζεται προσοχή στη θεραπεία συννοσηροτήτων, καθώς η παρουσία των CMBs πιθανώς σχετίζεται με την εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών στη μακροχρόνια χρήση αντιθρομβωτικών, όπως επί κολπικής μαρμαρυγής.

Εγκεφαλικές Μικροαιμορραγίες και Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα εμφάνισης νοητικής δυσλειτουργίας μέσω πολλαπλών μηχανισμών, όπως η χρόνια υπογλυκαιμία, η μικροαγγειακή νόσος και η υποτροπιάζουσα σοβαρή υπεργλυκαιμία. Οι εκδηλώσεις και η πρόγνωση της σχετιζόμενης με το διαβήτη νοητικής έκπτωσης διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο ΣΔ και την ηλικία, με τις πιο σοβαρές μορφές της νοητικής δυσλειτουργίας, δηλαδή την ΗΝΔ και την άνοια, να παρατηρούνται κυρίως σε διαβητικούς άνω των 65 ετών. Επίσης, ο ΣΔ αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση SVD, λιγότερο σημαντικό βέβαια από την ΑΥ, αλλά η σχέση του με τις μικροαιμορραγίες παραμένει αντικείμενο έρευνας. Σε ανασκόπηση 54 δημοσιευμένων ερευνών (Moran et al, 2017) βρέθηκε ότι ο ΣΔ, ανεξάρτητα από τον τύπο του, σχετίζεται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο για εμφάνιση CMBs (OR 2.2, 95%CI 1.2- 4.2).

Ειδικότερα για το ΣΔ τύπου 2, έχει βρεθεί ότι συνδέεται με εγκεφαλική ατροφία και αυξημένη συχνότητα WMH και LI, αλλά η συσχέτιση του με την εμφάνιση CMBs διαφέρει αναλόγως της έρευνας. Σε μελέτη ασθενών/μαρτύρων σε μη ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔ2 χωρίς άνοια (Fang et al, 2021), βρέθηκε ότι η συχνότητα των μικροαιμορραγιών και το ολικό φορτίο SVD ήταν μεγαλύτερο σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στους διαβητικούς ασθενείς (n=106) σε σχέση με τα άτομα ελέγχου (n=74). Επιπροσθέτως, η παρουσία διαβητικής περιφερικής πολυνευροπάθειας, φάνηκε ότι αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο για CMBs στην ομάδα των διαβητικών. Έχει επίσης αναφερθεί ότι ασθενείς με τύπου 2 ΣΔ και αμφιβληστροειδοπάθεια είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν CMBs, σε σχέση με ασθενείς χωρίς προσβολή του αμφιβληστροειδούς. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι ασθενείς με αμφιβληστροειδικές αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες ή μικροανευρύσματα/αιμορραγίες εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για CMBs (odds ratio 2.47 [95% CI 1.42-4.31, odds ratio 2.28 [1.24-4.18] αντίστοιχα), πιθανώς στα πλαίσια γενικευμένης μικροαγγειακής νόσου (Qiu et al, 2008).

Ωστόσο, κάποιες έρευνες απέτυχαν να αποδείξουν τη σχέση του ΣΔ2 με την εμφάνιση των CMBs, αλλά και τη συμβολή των CMBs στη νοητική έκπτωση σε αυτούς τους ασθενείς. Σε μικρή μελέτη (Brundel et al, 2014) σε ασθενείς με τύπου 2 ΣΔ (n=48) και άτομα ελέγχου (n=49), η συχνότητα των CMBs δεν εμφάνισε σχέση με την παρουσία του ΣΔ και ούτε η παρουσία, ούτε ο αριθμός των μικροαιμορραγιών συνδέθηκε με την εμφάνιση νοητικής έκπτωσης. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν σε αναδρομική μελέτη σε 523 ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ, όπου δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ του ΣΔ2 και της εμφάνισης μικροαιμορραγιών (Kim et al, 2008). Η AGES-Reykjavik συγχρονική έρευνα (Qiu et al, 2014), με 4.206 συμμετέχοντες άνω των 65 ετών, έδειξε ότι τα LI και οι WMH διαμεσολαβούν ανεξάρτητα στη νοητική έκπτωση σε ασθενείς με ΣΔ2, στις λειτουργίες της μνήμης, της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και στις επιτελικές λειτουργίες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε τέτοια σχέση όσον αφορά τις

μικροαιμορραγίες, αν και βρέθηκε υψηλότερη συχνότητα πολλαπλών CMBS (≥ 2) στους διαβητικούς ($p=0,02$).

Όσον αφορά το ΣΔ τύπου 1, και σε αυτόν υπάρχουν αντικρουόμενες έρευνες για τη σχέση του με τις μικροαιμορραγίες. Τα αποτελέσματα πρόσφατης έρευνας ασθενών/μαρτύρων (Thorn et al, 2018) υποστηρίζουν ότι οι CMBS και η SVD γενικότερα, είναι συχνότερα σε ασθενείς με ΣΔ1. Συγκεκριμένα, ασθενείς με ΣΔ1 ($n=191$, μέσης ηλικίας 40 έτη), σε σχέση με υγιή άτομα ελέγχου ($n=30$), είχαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης CMBS (24 vs 3.3%, $p=0.008$) και μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ενός οποιοδήποτε βιοδείκτη της SVD (35% vs 10%, $p=0.005$). Επίσης, οι μικροαιμορραγίες συσχετίστηκαν με την παρουσία πρωτεϊνουρίας, πιθανώς λόγω της συνυπάρχουσας γενικευμένης μικροαγγειοπάθειας ($p=0.021$). Η συχνότητα λοιπόν των CMBS, φαίνεται ότι αυξάνει και στον τύπου 1 ΣΔ, ακόμα και σε νέους ενήλικες, αλλά σε αυτό φαίνεται να παίζει ρόλο και η συνύπαρξη άλλων αγγειακών παραγόντων κινδύνου. Σε παλαιότερη έρευνα (Woerdeman et al, 2013), έχει επίσης αναφερθεί και στο ΣΔ1, μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης μικροαιμορραγιών σε ασθενείς με παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ($p<0,05$), πιθανώς αντανακλώντας τη βαρύτητα της υποκείμενης μικροαγγειακής νόσου. Ωστόσο, οι SVD δείκτες δεν είναι γενικά σύνηθες εύρημα σε νέα άτομα και βάσει των υπάρχοντων δεδομένων, δεν φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην σχετιζόμενη με το διαβήτη γνωστική δυσλειτουργία σε νέους ενήλικες με ΣΔ1.

Συμπεράσματα

Οι εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες αποτελούν πλέον έναν βιοδείκτη της εγκεφαλικής νόσου μικρών αγγείων, που αναγνωρίζεται με αυξημένη συχνότητα στους ηλικιωμένους. Η παρουσία εν τω βάθει/υποσκληνιδιακών ή μεικτών CMBS υποδηλώνει υπερτασική αγγειακή εγκεφαλική νόσο, σε αντίθεση με τις αποκλειστικά λοβώδεις μικροαιμορραγίες που στρέφουν τη διάγνωση προς την αμυλοειδική αγγειοπάθεια. Οι CMBS σχετίζονται με τη νοητική έκπτωση σε υπερτασικούς ασθενείς, αν και οι επηρεαζόμενες νοητικές λειτουργίες και οι μηχανισμοί νοητικής δυσλειτουργίας δεν έχουν ακόμα πλήρως διευκρινιστεί. Η σημασία της κατανόησης του ρόλου της ΑΥ στην εμφάνιση των CMBS και των επακόλουθων επιπλοκών τους, υπογραμμίζεται από το γεγονός ότι η ΑΥ είναι ο μοναδικός μείζονας τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου. Η καθιέρωση μίας μεθόδου πρώιμης ανίχνευσης της νοητικής έκπτωσης σε υπερτασικούς ασθενείς, μπορεί πιθανώς να βοηθήσει στην πρόληψη της επιδείνωσης και εξέλιξης σε άνοια. Χρειάζονται περισσότερες έρευνες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων για την αξιολόγηση της σχέσης του ΣΔ και της εμφάνισης CMBS αλλά και για τη διερεύνηση του ρόλου των μικροαιμορραγιών στη γνωστική δυσλειτουργία που παρατηρείται σε διαβητικούς.

Βιβλιογραφία

- Akoudad, S., Wolters, F., Viswanathan, A., de Bruijn, R., van der Lugt, A., Hofman, A., . . . Koudstaal, P. (2016). Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurology*, 73(8), 934. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1017
- Biessels, G., & Reijmer, Y. (2014). Brain Changes Underlying Cognitive Dysfunction in Diabetes: What Can We Learn From MRI?. *Diabetes*, 63(7), 2244-2252. doi: 10.2337/db14-0348
- Brundel, M., Reijmer, Y., van Veluw, S., Kuijff, H., Luijten, P., Kappelle, L., & Biessels, G. (2014). Cerebral Microvascular Lesions on High-Resolution 7-Tesla MRI in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 63(10), 3523-3529.
- Cerebral microbleeds: detection, mechanisms and clinical challenges | Future Neurology. (2021). Retrieved from <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fnl.11.42>
- Clancy, U., Appleton, J., Arteaga, C., Doubal, F., Bath, P., & Wardlaw, J. (2020). Clinical management of cerebral small vessel disease: a call for a holistic approach. *Chinese Medical Journal*, 134(2), 127-142.
- Ding, J., Sigurðsson, S., Jónsson, P., Eiriksdóttir, G., Meirelles, O., Kjartansson, O., . . . Lopez, O. L. (2017). Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community. *Neurology*, 88(22), 2089-2097. doi: 10.1212/wnl.0000000000003983
- Fang, F., Cao, R., Luo, Q., Ge, R., Lai, M., Yang, J., . . . Peng, Y. (2021). The silent occurrence of cerebral small vessel disease in nonelderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal Of Diabetes*, 13(9), 735-743. doi: 10.1111/1753-0407.13164
- Jia, Z., Mohammed, W., Qiu, Y., Hong, X., & Shi, H. (2014). Hypertension Increases the Risk of Cerebral Microbleed in the Territory of Posterior Cerebral Artery: A Study of the Association of Microbleeds Categorized on a Basis of Vascular Territories and Cardiovascular Risk Factors. *Journal Of Stroke And Cerebrovascular Diseases*, 23(1), e5-e11. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.12.016
- Kim, B., Lee, S., Kang, B., Yoon, B., & Roh, J. (2008). Diabetes increases large artery diseases, but not small artery diseases in the brain. *Journal Of Neurology*, 255(8), 1176-1181. doi: 10.1007/s00415-008-0864-0
- Kwon, H., Lim, J., Kim, Y., Moon, J., Park, H., & Kim, H., . . . Lim, Y. (2014). Cerebral microbleeds are associated with nocturnal reverse dipping in hypertensive patients with ischemic stroke. *BMC Neurology*, 14(1). doi: 10.1186/1471-2377-14-8
- McCrimmon, R., Ryan, C., & Frier, B. (2012). Diabetes and cognitive dysfunction. *The Lancet*, 379(9833), 2291-2299. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60360-2
- Moran, C., Beare, R., Phan, T., Starkstein, S., Bruce, D., Romina, M., & Srikanth, V. (2017). Neuroimaging and its Relevance to Understanding Pathways Linking Diabetes and Cognitive Dysfunction. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 59(2), 405-419.
- Poels, M., Ikram, M., van der Lugt, A., Hofman, A., Niessen, W., Krestin, G., . . . Breteler, M. (2012). Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: The Rotterdam Scan Study. *Neurology*, 78(5), 326-333. doi: 10.1212/wnl.0b013e3182452928
- Poels, M., Vernooij, M., Ikram, M., Hofman, A., Krestin, G., van der Lugt, A., & Breteler, M. (2010). Prevalence and Risk Factors of Cerebral Microbleeds: An Update of the Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 41(10, Supplement 1), S103-S106.

- Qiu, C., Cotch, M., Sigurdsson, S., Garcia, M., Klein, R., Jonasson, F., . . . Launer, L. J. (2008). Retinal and Cerebral Microvascular Signs and Diabetes: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Diabetes*, 57(6), 1645-1650. doi: 10.2337/db07-1455
- Qiu, C., Sigurdsson, S., Zhang, Q., Jonsdottir, M., Kjartansson, O., Eiriksdottir, G., . . . Launer, L. J. (2014). Diabetes, markers of brain pathology and cognitive function. *Annals Of Neurology*, 75(1), 138-146. doi: 10.1002/ana.24063
- Romero, J., Beiser, A., Himali, J., Shoamanesh, A., DeCarli, C., & Seshadri, S. (2017). Cerebral microbleeds and risk of incident dementia: the Framingham Heart Study. *Neurobiology Of Aging*, 54, 94-99.
- Shoamanesh, A., Preis, S., Beiser, A., Vasani, R., Benjamin, E., Kase, C., . . . Wolf, P. (2015). Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study. *Neurology*, 84(8), 825-832. doi: 10.1212/wnl.0000000000001279
- Thorn, L., Shams, S., Gordin, D., Liebkind, R., Forsblom, C., Summanen, P., . . . Groop, P. (2018). Clinical and MRI Features of Cerebral Small-Vessel Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 42(2), 327-330. doi: 10.2337/dc18-1302
- Wang, Y., Jiang, Y., Suo, C., Yuan, Z., Xu, K., & Yang, Q., . . . Tang, W. (2019). Deep/mixed cerebral microbleeds are associated with cognitive dysfunction through thalamocortical connectivity disruption: The Taizhou Imaging Study. *Neuroimage: Clinical*, 22, 101749. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101749
- Werring, D. (2004). Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI. *Brain*, 127(10), 2265-2275. doi: 10.1093/brain/awh253
- Werring, D., Gregoire, S., & Cipolotti, L. (2010). Cerebral microbleeds and vascular cognitive impairment. *Journal Of The Neurological Sciences*, 299(1-2), 131-135. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.034
- Woerdeman, J., van Duinkerken, E., Wattjes, M., Barkhof, F., Snoek, F., Moll, A., . . . Diamant, M. (2013). Proliferative Retinopathy in Type 1 Diabetes Is Associated with Cerebral Microbleeds, Which Is Part of Generalized Microangiopathy. *Diabetes Care*, 37(4), 1165-1168. doi: 10.2337/dc13-1586
- Yakushiji, Y., Noguchi, T., Hara, M., Nishihara, M., Eriguchi, M., & Nanri, Y., . . . Nishiyama, M. (2012). Distributional Impact of Brain Microbleeds on Global Cognitive Function in Adults Without Neurological Disorder. *Stroke*, 43(7), 1800-1805. doi: 10.1161/strokeaha.111.647065
- Zhang, J., Liu, L., Sun, H., Li, M., Li, Y., Li, J., . . . Zhao, J. (2018). Cerebral Microbleeds Are Associated With Mild Cognitive Impairment in Patients With Hypertension. *Journal Of The American Heart Association*, 7(11). doi: 10.1161/JAHA.117.008453