

**АО «Медицинская Академия Астана»**

УДК: 616.379:616.831-005:577.124.8

МПК: G01N33/00

**Байсалова Асем Мейрбековна**

**ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ  
ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У  
БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

**6М110100-Медицина**

Диссертация на присуждение академической степени  
магистра медицинских наук

Научный руководитель: \_\_\_\_\_ к.м.н., доцент Базарова А.В.

Официальный оппонент: \_\_\_\_\_ д.м.н. Дурманова А.К.

Астана 2018

## СОДЕРЖАНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ .....	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ .....	5
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ .....	6
ВВЕДЕНИЕ .....	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ .....	12
1.1 Эпидемиология сахарного диабета и нарушений мозгового кровообращения. ....	12
1.2 Патофизиологические особенности острого нарушения мозгового кровообращения при сахарном диабете. ....	14
1.3 Клинические особенности инсульта при сахарном диабете. ....	18
1.4 Влияние сахароснижающей терапии на течение сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. ....	19
1.5 Особенности лечения пациентов с сахарным диабетом и инсультом. ...	23
1.6 Управление гликемией в острой фазе инсульта. ....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....	29
ГЛАВА 3. Результаты исследования. ....	31
3.1 Характеристика групп пациентов. ....	31
3.2 Оценка нарушений углеводного обмена у пациентов перенесших ОНМК. ....	32
3.3 Оценка вариабельности гликемии у пациентов с СД2 и ВСД2 типа на фоне лечения различных типов сахароснижающей терапии. ....	38
3.4 Клинические случаи. ....	44
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	49
Выводы .....	50
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	51
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	52

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. «Типовые правила проведения текущего контроля успеваемости, промежуточной и итоговой аттестации обучающихся в высших учебных заведениях» - приказ МОН РК от 18.03.2008г. №125.
2. Закон РК «Об образовании»;
3. «Инструкция по оформлению диссертации и автореферата» - приказ председателя ВАК МОН Республики Казахстан №377-Зж от 28.09.2004г.
4. ГОСО РК-7.09.108–2009г. Утвержден приказом МЗ РК №261 от 17.06.2011г. Послевузовское образование. Магистратура.
5. МС ISO 9000:2005. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь;
6. МС ISO 9001:2008. Системы менеджмента качества. Требования;
7. МС ISO 27001:2005. Системы менеджмента информационной безопасности. Требования;
8. МС ISO 26000:2010. Руководство по социальной ответственности;
9. СУ-МУА-01. Стандарт университета. Общие требования к содержанию, изложению и оформлению документации интегрированной системы менеджмента;
10. СУ-МУА-02. Стандарт университета. Управление документацией;
11. СУ-МУА-03. Стандарт университета. Управление записями;
12. СУ-МУА-04. Стандарт университета. Термины и определения;

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями.

*Сахарный диабет 2 типа (СД2 типа)* – форма сахарного диабета, обусловленная резистентностью к инсулину и/или его недостаточностью.

*Гипергликемия* – состояние организма, при котором уровень глюкозы в крови превышает нормальные значения (3,5-5,5 ммоль/л).

*Инсулинорезистентность* – это патологическое состояние при котором снижается чувствительность инсулиночувствительных тканей (соединительная ткань, жировая ткань, мышцы, отчасти печень) к нормальному или повышенному уровню инсулина.

*Инсульт* – быстро развивающееся очаговое или глобальное нарушение функции мозга, длящееся более 24 часов или приводящее к смерти, при исключении другой причины заболевания.

*Ишемический инсульт* – характеризуется внезапной потерей кровообращения в области мозга, что приводит к соответствующей потере неврологической функции. Острый ишемический инсульт вызван тромботической или эмболической окклюзией мозговой артерии.

*Геморрагический инсульт* - инсульт, вызванный разрывом кровеносного сосуда в или на поверхности мозга с кровоизлиянием в окружающие ткани.

## **ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

АГ - артериальная гипертензия  
АД - артериальная давление  
АТ - антиагрегантная терапия  
ГВ - гликемическая вариабельность  
ГГ - гипергликемия  
ГИ - геморрагический инсульт  
ДАД - диастолическое давление  
ДН - дыхательная недостаточность  
ИБС - ишемическая болезнь сердца  
ИИ - ишемический инсульт  
ИМ - инфаркт миокарда  
ИМТ - индекс массы тела  
ИР - инсулинорезистентность  
МАУ - микральбуминурия  
МС - метаболический синдром  
МФ – метформин  
НТГ - нарушение толерантности к глюкозе  
НТТГ - нарушение теста толерантности к глюкозе  
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности  
ОИ - острый инсульт  
ОКС - острый коронарный синдром  
ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения  
САД - систолическое артериальное давление  
СД1 - сахарный диабет 1 типа  
СД2 - сахарный диабет 2 типа  
СЖК - свободные жирные кислоты  
СМ - сульфонилмочевина  
СРБ - С-реактивный белок  
СН - сердечная недостаточность  
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания  
ССС - сердечно-сосудистая система  
ТГ - триглицериды  
ХГГ - хроническая гипергликемия  
ФП - фибрилляция предсердий  
ROS - реактивный вид кислорода

## СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1 - Показания и расчет инсулинотерапии в острый период инсульта.	24
Таблица 2 – Распространение нарушений углеводного обмена у пациентов, госпитализированных с диагнозом ОНМК. ....	31
Таблица 3 - Характеристика пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом. ....	32
Таблица 4 - Клинические характеристики пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом. ....	32
Таблица 5 - Характеристики пациентов, выписанных живыми с ишемическим и геморрагическим инсультом. ....	34
Таблица 6 - Клинические характеристики пациентов, выписанных живыми с ишемическим и геморрагическим инсультом. ....	34
Таблица 7 - Характеристики умерших пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом. ....	35
Таблица 8 - Клинические характеристики умерших пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом. ....	35
Таблица 9 - Клинические характеристики пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом. ....	37
Рисунок 1- Зарегистрированное и расчетное число больных с СД в Республике Казахстан. ....	12
Рисунок 2 - Риск инсульта при сахарном диабете из разных исследуемых популяций. ....	14
Рисунок 3 - Проспективные исследования, показывающие характер инсульта и факторы риска, выявленные у пациентов с СД. ....	19
Рисунок 4 - Влияние сахароснижающих препаратов на уровень глюкозы, сердечно-сосудистые факторы риска и ишемический инсульт. ....	20
Рисунок 5 - Протокол плана подкожного и внутривенного лечение в исследовании SHINE. ....	25
Рисунок 6 - Гликемический статус всех пациентов перенесших ишемический и геморрагический инсульт. ....	33
Рисунок 7 - Зарегистрированные нарушения углеводного обмена у живых пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом. ....	34
Рисунок 8 - Зарегистрированные нарушения углеводного обмена у умерших пациентов с ИИ и ГИ. ....	36
Рисунок 9 - Показатели средней гликемии и коэффициента вариабельности гликемии у живых пациентов на фоне острой стадии ОНМК. ....	39
Рисунок 10 - Показатели средней гликемии и коэффициента вариабельности гликемии у умерших пациентов на фоне острой стадии ОНМК. ....	39
Рисунок 11 - Распределение пациентов с СД2 и ВСД в зависимости от типа сахароснижающей терапии. ....	40
Рисунок 12 - Диаграмма размаха показателей гликемии для двух групп пациентов с ПССП и инсулином. ....	41
Рисунок 13 - Данные суточной гликемии пациента 1. ....	43
Рисунок 14 - Средние значения гликемии и коэффициент вариабельности с	

целевым уровнем стандартного отклонения.....	44
Рисунок 15 - Данные суточной гликемии пациента 2.....	45
Рисунок 16 - Средние значения гликемии и коэффициент вариабельности с целевым уровнем стандартного отклонения.....	45

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность:** Сахарный диабет (СД) является одним из самых быстрорастущих заболеваний в мире. Согласно экспертам Международной Диабетической Федерации (IDF), в 2017 году число живущих с диабетом в возрасте от 20 до 79 лет, составило 8.8% от всей популяции, а ожидаемый рост числа больных к 2045 году составляет 16% для стран Европы, для стран Юго-Восточной Азии – 84%, для стран Африки – 156% [1].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – являются основной причиной смерти во всем мире. Среди пациентов с СД 70% причин смерти зависит от ССЗ. Пациенты с СД также имеют 5-кратный риск для первого инфаркта миокарда (ИМ) и 2-кратный риск для рецидивирующего ИМ, по сравнению с больными, которые ранее имели ИМ, но не имеют диабета [2].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 году смертность от ССЗ составляла 17,5 миллиона человек, причем 7,4 миллиона из них были связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и 6,7 миллион человек - с инсультом. Согласно прогнозам, к 2030 году смертность от ССЗ достигнет 23,6 миллиона человек [3].

Наличие дополнительных факторов риска, таких как ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП) увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф [4].

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), является актуальной проблемой здравоохранения вследствие массовой распространенности, высокой смертности и часто неблагоприятным реабилитационным прогнозом для этой категории больных. ОНМК является не только одной из ведущих причин смерти, но и одной из главных причин инвалидности взрослых во всем мире [5].

Риск развития ишемического инсульта (ИИ) и геморрагического инсульта (ГИ) у пациентов с СД2 выше чем у пациентов без СД в 2,3 и в 1,6 раза соответственно [5]. Этот риск особенно выражен у молодых людей и женщин, он может быть снижен благодаря контролю гликемии и эффективной сахароснижающей и сопутствующей терапии [8]. Для СД2 характерен более высокий риск развития ИИ [8]. У пациентов с СД2, перенесших ИИ более худший прогноз как по функциональным исходам, так и по риску развития деменции, повторного инсульта и смерти [6]. В ряде клинических исследований выявлено, что наличие СД приводит к повышению внутрибольничной летальности у пациентов с ИИ и ГИ [12].

На фоне терапии ОНМК, наличие у пациентов СД2 или ГГ считается предиктором неблагоприятного исхода [9]. Это связано с тем, что наличие некомпенсированной гипергликемии (ГГ) приводит к нарушению стимулированного инсулином глюкозного и липидного обмена, способствует активации неферментного гликозилирования и изменению окислительных процессов липопротеидов, формируя феномен ускоренного старения кровеносных сосудов на фоне эндотелиальной дисфункции и ДЛП [5].



С другой стороны развитие острой ишемии мозговой ткани способствует активации контринсулярных гормонов (катехоламинов, кортизола), что в свою очередь приводит к декомпенсации ранее выявленного СД2 или манифестации впервые выявленного СД2 типа [10].

Влияние терапии СД2 типа на профилактику неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов неоднозначно. Так, в исследовании ACCORD в 2008г. активная компенсация до нормогликемии способствовала увеличению риска ОНМК [11].

В Казахстане ранее не проводились исследования частоты нарушений углеводного обмена у лиц с ОНМК. В клинической практике используются протоколы ведения больных с СД без учета наличия поражения ЦНС.

### **Цель исследования:**

Оценка распространенности нарушений углеводного обмена при ОНМК и изучение влияния гликемического статуса и сахароснижающей терапии у больных с СД на клинические исходы при остром нарушении мозгового кровообращения.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов перенесших ОНМК, находящихся на лечении в неврологическом («инсультном») отделении.
2. Оценить вариабельность гликемии в «острый» период ОНМК у больных с сахарным диабетом.
3. Оценить влияния сахароснижающей терапии на показатели углеводного обмена и клинические исходы ОНМК.
4. Разработать диагностические и лечебные рекомендации для ведения пациентов с СД в период развития ОНМК.

### **Научная новизна:**

1. Впервые в Казахстане исследована распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с ОНМК.
2. Впервые проведена оценка колебаний уровня гликемии и степени вариабельности гликемии для клинического исхода ОНМК.

### **Теоретическая и практическая значимость:**

Разработаны диагностические и лечебные рекомендации по ведению пациентов с СД при развитии ОНМК.

### **Материалы исследования:**

Исследование проводилось на базе ГКП на ПХВ «Городская больница №1» г.Астана, в «инсультном центре», за период с сентября 2016 г. до марта 2018 г.

На первом этапе проведен анализ историй болезни пациентов перенесших ОНМК. Анализировались данные пациентов с ранее установленным сахарным

диабетом (СД), пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом (ВСД), пациентов с транзиторной гипергликемией, в сравнении с пациентами без выявленных нарушений углеводного обмена. Всего проанализировано 665 историй болезни.

Для оценки клинических исходов ОНМК у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от степени вариабельности гликемии и типа сахароснижающей терапии было проведено обследование 42 пациентов с СД2 и ВСД, контрольную группу составили пациенты без клинических признаков сахарного диабета. Всем больным проводилось обследование и лечение согласно клиническим протоколам РК.

### **Методы исследования:**

Оценивались рутинные клинические показатели ИМТ, САД, ДАД.

Использовались следующие методы оценки углеводного обмена:

- Гематологические исследования: определение гликемического профиля (SBGM).

- Оценка колебаний гликемии в течение суток.

Общеклинические лабораторные исследования (креатинин, холестерин, ЛПНП),

- Тип инсульта верифицировался данными магниторезонансной или компьютерной томографии.

### **Основные положения выносимые на защиту:**

1. Показатели нарушения углеводного обмена у пациентов с ОНМК одинаково распространены среди ИИ и ГИ, регистрируются достоверно чаще среди умерших пациентов.
2. ИИ достоверно чаще выявляется у больных с ранее установленным диагнозом СД2, при ГИ чаще регистрируется ВСД и ГГ.
3. Для коррекции углеводных нарушений у пациентов с ОНМК в острый период необходимо учитывать не только целевые показатели гликемии но и степень вариабельности гликемии.

### **Выводы**

1. Среди пациентов, госпитализированных по поводу ОНМК, нарушенный углеводный обмен зарегистрирован у 62% больных с ИИ и у 63% больных с ГИ.
2. Среди умерших пациентов с ИИ нарушенный углеводный обмен зарегистрирован в 93% случаев в сравнении с 59% случаев у выживших больных.
3. Среди умерших пациентов с ГИ нарушенный углеводный обмен зарегистрирован в 90% случаев, в сравнении с 55% случаев у выживших больных.
4. ИИ достоверно чаще выявляется у больных с ранее установленным диагнозом СД2, при ГИ чаще регистрируется ВСД и ГГ.

5. Наиболее высокий уровень вариабельности гликемии выявлен у пациентов с СД и ВСД на фоне инфузионной инсулинотерапии.

#### **Практические рекомендации:**

1. В клинической практике врача эндокринолога, невролога, реаниматолога при ведении больных с СД и ОНМК необходимо внедрение определения глюкозы в крови не менее 4-х раз в течение суток.
2. Целевые показатели среднего уровня гликемии у больных с СД в остром периоде ОНМК рекомендовано поддерживать на уровне 7.7–9.92 ммоль/л. При оценке суточного колебания гликемии рекомендовано оценивать коэффициент вариабельности с целевым уровнем стандартного отклонения 1.25 – 1.50.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающегося 143 литературных источников, 3 на русском языке и 140 на иностранных языках, приложения. Диссертация изложена на 61 страницах машинописного текста, иллюстрирована 8 таблицами, 15 рисунками.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.

## 1.1 Эпидемиология сахарного диабета и нарушений мозгового кровообращения.

Сахарный диабет (СД) представляет собой группу заболеваний, основным проявлением которых, является хроническая гипергликемия вследствие дефектов секреции инсулина и/или нарушений механизма действия инсулина. [13].

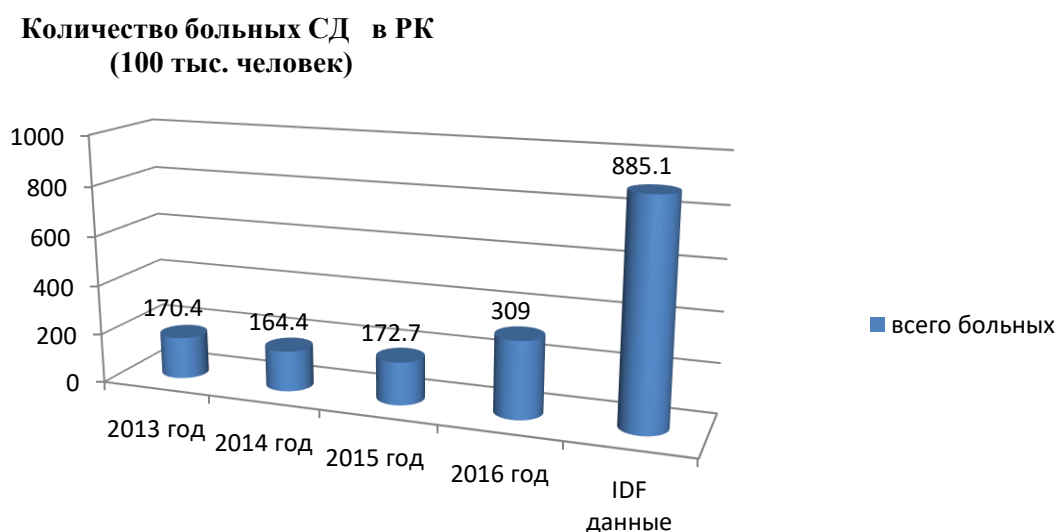
Сахарный диабет это гетерогенное заболевание, выделяется сахарный диабет 1 типа (СД1), сахарный диабета 2 типа (СД2), другие специфические типы диабета и гестационный диабет (ГД) [14]. СД2 обычно составляет более 90% всех случаев сахарного диабета [1].

По данным экспертов Международной Диабетической Федерации (IDF) 2017 года [1], в мире насчитывается 425 миллиона человек, живущих с диабетом в возрасте от 20 до 79 лет, что составляет 8.8% от всей популяции, а к 2045 году это число увеличится до 629 миллионов и будет составлять 9.9% [1].

В Казахстане официально в 2016 году зарегистрировано 309 000 больных с СД [Данные национального регистра СД РК, 2016 год] (рисунок 1), при этом более 92% случаев приходится на сахарный диабет 2 типа (СД2). (Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2016 г. Статистический сборник. Астана, 2016 г).

Однако, по расчетам экспертов IDF в 2017 количество больных сахарным диабетом в Казахстане только среди возрастной группы 20 -79 лет составляет 818.2 тысяч человек, что соответствует распространенности 7% [1]. В Казахстане при обследовании 14 948 человек в возрасте 20-79 лет (NOMAD) выявлено, что распространенность СД2 достигает 8.2% [15].

Рисунок 1- Зарегистрированное и расчетное число больных с СД в Республике Казахстан.



Распространенность установленного СД2 у пациентов с острым инсультом (ОИ) составляет от 8 до 20%, но от 6 до 42% пациентов могут иметь не диагностированный СД2 перед дебютом ОИ [16].

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является третьей ведущей причиной смерти во всем мире, после ССЗ и рака [17].

Инсульт уже достиг эпидемических масштабов. 1 из 6 человек во всем мире будет иметь перенесенный инсульт. 15 миллионов человек во всем мире страдают от инсульта каждый год, и 5.8 миллиона человек умирают от него и еще 5 миллионов являются инвалидами [18].

Распространенность церебрального инсульта в РК составляет 314.2 на 100 тысяч населения [19].

Наличие СД, как сложного метаболического синдром со значительным влиянием на системные и мозговые сосуды, выражается в повышении частоты ИИ, а исход инсульта сложнее. Более 1/3 пациентов, госпитализированных с ОИ имеют гипергликемию (ГГ) в дебюте заболевания.

Известен тот факт, что СД является независимым фактором риска во всех возрастах [20] для инсульта; риск у пациентов с СД до 2-4 раз больше [21].

СД также является фактором риска внезапной и возможной смерти от инсульта [22] и пациенты с СД и у которых есть инсульт, имеют более тяжелый неврологический дефицит и инвалидность [23], более худший долгосрочный прогноз, и более высокую частоту рецидива инсульта, чем пациенты без СД [24].

Как и при ССЗ, наличие СД негативно влияет на цереброваскулярное кровообращение, увеличивая риск развития внутричерепного и экстракраниального (например, атеросклероза сонных артерий) атеросклероза [25]. Как и в других осложнениях, связанных с СД, гипергликемия, является значительным фактором инсульта. Гипергликемия является значимым предиктором фатальных и нефатальных инсультов [26] и смерти от инсульта [27].

СД является важным независимым фактором, приводящим к ИИ. Количество пациентов с ИИ составляет более 90% среди страдающих СД2. Ги, преимущественно встречается у пациентов с СД1 типа [28].

СД2 не только повышает риск ишемического инсульта (ИИ) в 2-4 раза, но и отрицательно влияет на прогноз [29].

Как гипер-, так и гипогликемия в условиях острой гипоксии при ОНМК самостоятельно усиливают множественные сосудистые осложнения, приводя к эндотелиальной дисфункции и тромбозу. Гипергликемия (ГГ) может вызывать различные изменения в эндотелиальных клетках мозга в течение нескольких часов [30]. Установлено, что пациенты с СД и ОНМК имели худшие остаточные и функциональные результаты по сравнению с пациентами без СД. Кроме того ГГ, зарегистрированная у 1/3 пациентов с острым ИИ без СД, была связана с высокой смертностью независимо от возраста и тяжести инсульта [31].

Таким образом, данные многочисленных исследований показывают, что СД2 тесно связан с риском развития ССЗ, ОНМК и ИИ.

## 1.2 Патологические особенности острого нарушения мозгового кровообращения при сахарном диабете.

Учеными всего мира были сделаны многочисленные попытки, для того чтобы различить основные механизмы, с помощью которых СД повышает риск инсульта. Эти исследования базируются на связи ССЗ и метаболического синдрома (гипертония и гиперлипидемия), которые способствовали развитию ССЗ [33].

В статье обобщены результаты соответствующих проспективных исследований, демонстрирующих относительный риск ИИ в различных популяциях СД по всему миру (рисунок 2). Как видно наличие СД увеличивает риск развития инсульта от 2.25 до 5.8 у женщин и 1.36 до 4.1 у мужчин в Шведском исследовании, включающего 241000 человек в возрасте 34-74 лет [34].

Рисунок 2 - Риск инсульта при сахарном диабете из разных исследуемых популяций.

**Table 1**

Risk of stroke in diabetes mellitus from different study populations

Study population	Follow-up (yr)	Relative risk (95%CI), gender
Framingham study, 5209 persons, 30-62 years old[10]	20	2.5 (M) 3.6 (F)
Honolulu Heart Program, 7598 men, 45-70 years old[11]	12	2.0 (1.4-3.0)
United States, Nurse Study, 116177 women, 30-55 years old[12]	8	3.0 (1.6-5.7)
Finland, 1298 persons, 65-74 years old[13]	3.5	1.36 (0.44-4.18) M 2.25 (1.65-3.06) F
Sweden, 241000 persons, 35-74 years old[14]	8	4.1 (95%CI: 3.2-5.2) M 5.8 (95%CI: 3.7-6.9) F
United States (ARIC), 15792 persons, 45-64 years old[15]	6-8	2.22 (1.5-3.2)
United Kingdom, 7735 men, 40-59 years old[16]	16.8	2.27 (1.23-4.20)
Renfrew/Paisley, Scotland, 15406 person, 45-64 years old[17]	20	1.52 (0.72-3.21) M 2.83 (1.63-4.90) F
Oldmsted County, Minnesota, 9936 persons, 40-70 years old[18]	15	3.5
United States, Hispanics, 503 persons, 70-90 years old[19]	3.5	3.5 M 5.0 F
Asia, Australia, New Zealand, 161214 persons[20]	5.4	2.09
		2.49 Asian population

M: Male; F: Female.

Основными факторами риска ОНМК являются гипертония, диабет, курение и дислипидемия. СД является общепризнанным фактором риска инсульта. Как правило, к инсульту приводят патологические изменения в кровеносных сосудах [132].

В первую очередь это связано с характерными для СД дисфункцией эндотелия, повышением артериальной жесткости, системным воспалением и утолщением капиллярной базальной мембраны [32]. Функция эндотелия сосудов имеет решающее значение для поддержания структурной и функциональной

целостности стенок сосудов, а также для вазомоторного контроля. Оксид азота (NO) опосредует вазодилатацию, и его снижение может вызвать эндотелиальную дисфункцию и вызвать каскад атеросклероза. Например, NO-зависимая вазодилатация повреждена у пациентов с СД, это приводит к снижению активности NO и уменьшению реактивности мышц. Пациенты с СД2 имеют более жесткие артерии и меньшую эластичность по сравнению с пациентами с нормальным уровнем глюкозы. СД1 чаще ассоциируется с ранним структурным нарушением общей сонной артерии, что обычно проявляется в виде увеличения толщины интима-медиа, и считается ранним признаком атеросклероза. Повышенная воспалительная реакция часто наблюдается у лиц с СД, воспаление играет важную роль в развитии атеросклеротической бляшки. С-реактивный белок (СРБ), цитокины и адипонектин являются основными сывороточными маркерами воспаления. СРБ и плазменные уровни этих цитокинов, включая интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  являются независимыми предикторами ССЗ-риска. Адипонектин представляет собой модулятор липидного обмена и системного воспаления. Низкий уровень самого адипонектина также был связан с ССЗ [32].

Кроме того, смертность выше, а постинсультные исходы хуже у пациентов с инсультом с неконтролируемым уровнем глюкозы.

В патогенезе развития инсульта у больных с СД играют роль такие факторы как, ГГ, дислипидемия, возраст, избыточный вес, ССЗ. Многочисленные исследования описывают действия ГГ и продуктов воспаления на строение и функцию эндотелия, развития атеросклеротической бляшки, роли СРБ. Также, немаловажную роль играет нарушение не только углеводного, но, и жирового обмена. При СД происходит расстройство метаболизма жиров, ускорение атеросклероза и повышение вязкости крови, которые приводят к ухудшению функции тромбоцитов и антикоагулянтного эффекта, а также изменения компонентов крови, тем самым вызывая ИИ [35].

Гипергликемия. Хроническая гипергликемия (ХГГ) играет основную роль в инициации диабетических сосудистых осложнений через многие метаболические и структурные нарушения, в том числе по производству конечных продуктов гликирования, активацию сигнальных каскадов (протеинкиназы С), повышенной продукции активных форм кислорода (АФК, кислород-содержащие молекулы, которые могут взаимодействовать с другими биомолекулами, в результате повреждения), и аномальная стимуляция гемодинамического регулирования системы (РАС) [16].

При СД происходят как микрососудистые, так и с макроvasкулярные осложнения, включая ретинопатию, нефропатию и невропатию (микрососудистое) и ИБС, заболевания периферических сосудов и цереброваскулярные заболевания (макроvasкулярные), приводящие к повреждению органов и тканей примерно у 1/3 людей с СД [29].

ГГ является распространенным явлением, на ранней стадии острого инсульта. Это может быть связано с реакцией на стресс, с проявлением нарушения углеводного обмена. Инсульт вызывает генерализованную стрессовую реакцию, включающую активацию гипоталамо-гипофизарно-

надпочечниковой системы, что впоследствии приводит к повышению уровня сывороточных глюкокортикоидов, активации симпатической вегетативной нервной системы (СВНС) и увеличению выброса катехоламина. Повышенные уровни гормонов стресса повышают скорость аэробного гликолиза, способствуют высвобождению глюкозы путем глюконеогенеза и гликогенолиза и ингибируют инсулин-опосредованный гликогенез. Начальный уровень глюкозы в плазме сильно коррелирует с плохими исходами после инсульта. Острая ГГ увеличивает продукцию лактата мозга, тем самым увеличивая размер инфаркта [36].

ГГ распространена у пациентов с острым инсультом, встречается в общем до 60% пациентов [37], и у пациентов без СД в 12 - 53% случаев с острым инсультом [39]. ГГ прогнозирует более высокую смертность и заболеваемость после ОИ независимо от других неблагоприятных факторов, таких как пожилой возраст, тип и тяжесть инсульта [40].

Есть несколько факторов объясняющих связь между ГГ и плохим прогнозом после ИИ.

ГГ токсична для ишемического мозга. Накопление лактата и внутриклеточного ацидоза в ишемическом мозге (продуцируемое анаэробным церебральным метаболизмом глюкозы) [41] способствует и ускоряет ишемию, усиливая перекисное окисление липидов и образование свободных радикалов [41]. Данные нейротоксические эффекты могут быть особенно важны в ишемической зоне, где нейроны повреждены, но все еще жизнеспособны [42].

ГГ облегчает развитие клеточного ацидоза в ишемической зоне и приводит к увеличению объема инфаркта, способствуя тем самым увеличивая гибель нейронов.

Наличие сочетания ГГ и инсулинорезистентности приводит к нарушению периферической утилизации глюкозы и увеличению циркулирующих СЖК. СЖК могут нарушать эндотелийзависимую вазодилатацию [43].

Также пациенты с нарушением углеводного обмена имеют более высокий риск ССЗ, чем пациенты с нормальным уровнем глюкозы в крови [44]. Пациенты имеющие стрессовую ГГ могут выдержать ишемические повреждения при инфаркте благодаря обширным церебральным васкулопатиям по сравнению с теми, у кого не развивается стрессовая ГГ. ГГ определяет не только изменения в мелких мозговых кровеносных сосудах [45], но и в крупных экстракраниальных сосудах [46] у больных с СД.

Стрессовая ГГ может быть маркером ишемического повреждения у пациентов с инсультом.

У пациентов с острым ИИ как с СД, так и с ГГ наблюдается увеличение агрегации и адгезии тромбоцитов к эндотелию. Исследование, проведенное в Глазго, показало, что ГГ предсказала более плохой прогноз (относительный HR = 1.87; 1.43–2.45) даже после коррекции возраста, тяжести инсульта и подтипа инсульта [47].

Влияние ГГ на пациентов с внутримозговым кровоотечением аналогично влиянию на ИИ. Влияние ГГ, приводящее к плохим исходам, может быть связано с расширением зоны гематомы и отеком перигематомы [48]. Кроме



того, ГГ активизирует симпатическую нервную систему и вызывает гормональные и метаболические изменения.

ГГ может нарушить геморрагический барьер [49] и способствует конверсии ГИ [50]. ГГ связана с более высоким риском геморрагической конверсии инфаркта, с существенным повышением риска при уровнях  $>8.4$  ммоль/л [51].

ГГ ассоциируется с неблагоприятными исходами, Американская Ассоциация Сердца (АНА) рекомендует уровень гликемии в пределах 7.8–10 мм/л во время первых 24 часов после острого ИИ [52].

Исследование проведенное в Корее для сравнения летальности после ИИ показало, что СД ухудшает прогноз при ИИ, и это связано с ГГ, что свидетельствует о том, что чем выше гликозилированный гемоглобин (HgbA1C) и гликозилированный альбумин, тем ниже эффективность и прогноз, увеличивается внутриклеточный анаэробный метаболизм лактата [53].

ГГ во время госпитального лечения сопровождается повышенным риском летальности в течение 30 дней у пациентов, ранее идентифицированных как недиабетические, и диабетическое состояние изменяет влияние уровня глюкозы в крови на исход инсульта [54].

Суммируя выводы полученные в результате исследований, ГГ является ответом на стресс путем активации ГНС, СВНС. Его действие на ишемизированный мозг токсичное, он увеличивает риск смерти при инсульте, также оказывает пагубное действие не только на мелкие но и на крупные сосуды мозга. ГГ действует не только при ИИ, но и при ГИ, увеличивая зону кровоизлияния. В связи с этим, рекомендуется уровень гликемии в рекомендуемых диапазонах в острый период инсульта.

Метаболическая память. Термин "метаболическая память" получен из результатов исследования DCCT/EDIC и описывает, как благотворный эффект интенсивного лечения ГГ и сохраняется в течение нескольких лет, независимо от возможного течения гликемии [55]. Более поздние данные свидетельствуют о том, что ГГ-индуцированная продукция ROS вызывает стойкие эпигенетические изменения в ядерном факторе-kB (NF-kB) в эндотелиальных клетках, несмотря на возвращение в эугликемическое состояние. NF-kB опосредует экспрессию воспалительных генов [56]. Это говорит о том, что даже кратковременные гипергликемические всплески оказывают существенное влияние на эндотелиальную дисфункцию независимо от долгосрочного гликемического контроля. Отключение эффекта метаболической памяти при ГГ-индуцированной ROS является важной стратегией в профилактике СС осложнений, связанных с СД.

К сожалению, поддержание хорошего гликемического контроля до сих пор не препятствует прогрессированию осложнений. Так, рассматриваются новые терапевтические стратегии предотвращения перепроизводства свободных радикалов [57].

Таким образом, многие исследования показывают значимость гликемического контроля, однако нет достоверных данных о препятствовании осложнений при нормогликемии. В развитие и прогрессирования ССЗ играет

эндотелиальная дисфункция вследствие воздействия на нее воспалительных агентов.

Инсулинорезистентность (ИР) играет важную роль в патологии ССЗ. В контексте избытка жировой ткани, инсулин неспособен подавить липолиз, который приводит к увеличению свободных жирных кислот (СЖК). Увеличение СЖК ингибирует стимулированное инсулином поглощение периферической глюкозы в печени, скелетных мышцах и других органах. В эндотелиальных клетках сосудов приток СЖК приводит к перепроизводству ROS митохондрий, что активизирует те же патогенные процессы, что и ГГ. Повышенный выброс СЖК, характеризуется повышением уровня триглицеридов (ТГ), снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые накапливаются на стенках артерий. Вследствие этого происходит некротический распад продвинутых богатых липидами бляшек, что приводит к прогрессированию клинически значимых атеросклеротических поражений [57].

ИР, как патогенетический фактор развития ССЗ пагубно действует на липолиз, происходит нарушение утилизации глюкозы периферическими тканями, происходит такое же высвобождение конечных продуктов как и при ГГ, увеличивается уровень холестерина.

Метаболический синдром. Каждый из компонентов метаболического синдрома (МС) ассоциируется с более высоким риском развития инсульта. Изучая МС в целом можно обеспечить лучшую оценку истинного риска для ИИ. Исследование Botnia изучало риск СС-событий и инсульта внутри МС у 4.483 пациентов. МС значительно увеличивал независимый риск инсульта (RR 2.3, P 0,001 по сравнению с отсутствием МС) [58]. Такой же результат был получен при исследовании NHANES III 1000 пациентов. МС был связан с повышением коэффициент инсульта по сравнению с пациентами без МС [58].

Приведенные выше данные свидетельствуют, что отдельные компоненты МС значительно способствует возникновению ИИ. Эти компоненты более распространены среди пациентов с СД. Кроме того, несколько исследований поддерживают значительную связь между МС и ИБ.

### **1.3 Клинические особенности инсульта при сахарном диабете.**

У пациентов с СД инсульт имеет существенные различия по сравнению с пациентами без СД. Пациенты, страдающие СД2 имеют большую склонность к ИИ по сравнению с ГИ, а лакунарные инфаркты (т. е. небольшие 0,2-15 мм, некортикальные инфаркты) являются наиболее распространенным типом инсульта. Данная характерная особенность может быть связана с более высокой частотой распространения микроваскулярных осложнений и имеющейся артериальной гипертензии (АГ) в данной категории пациентов [59].

Представлены проспективные исследования, показывающие характер инсульта и факторы риска, выявленные у пациентов с СД (рисунок 3) [60]. Благодаря этим результатам, мы можем видеть какую долю у пациентов с СД имеют основные факторы риска инсульта.

Рисунок 3 - Проспективные исследования, показывающие характер инсульта и факторы риска, выявленные у пациентов с СД.

**Table 2**

Stroke patterns and risk factors in diabetes vs non-diabetes group<sup>1</sup>

Investigators, stroke type	Stroke study population	Stroke patterns diabetes vs non-diabetes	Significant stroke risk factors in diabetes
Jørgensen et al[27], 1994, all strokes	233 diabetes 902 non-diabetes	ICH 1% vs 9% Infarct 60% vs 68%	Hypertension
Olsson et al[28], 1990, all strokes	121 diabetes 584 non-diabetes	ICH 6% vs 9% Infarct 59% vs 55%	Heart failure, ischaemic heart disease
Kiers et al[29], 1992, all strokes	27 diabetes 100 non-diabetes	ICH 19% vs 21% Infarct N/A	N/A
Weir et al[30], 1997, all strokes	61 diabetes 750 non-diabetes	ICH 7% vs 14% Infarct N/A	Hypertension, hyperglycaemia
Megherbi et al[31], 2003, all strokes	937 diabetes 3544 non-diabetes	ICH 8.5% vs 11.5% Infarct 78% vs 72%	Hypertension
Arboix et al[32], 2005, ischaemic strokes	393 diabetes 1447 non-diabetes	Infarct 76% vs 51%	Ischaemic heart disease, previous ischaemic stroke, dyslipidaemia
Hankey et al[33], 2013, all strokes	9795 diabetes	ICH 10% Infarct 82%	Hypertension, previous ischaemic stroke, ischaemic heart disease, nephropathy, high LDL cholesterol

<sup>1</sup>Prospective series reported in the literature. ICH: Intracerebral haemorrhage; LDL: Low-density lipoprotein; N/A: Not available.

В исследовании Weir et al от 1997 г. можно увидеть количество ОНМК у пациентов с гипергликемией, ГИ встречался в 7%, ИИ 14% пациентов. Прогноз развития ОНМК отличается в популяции без и с СД. Пациенты с СД имеют повышенный риск последующих инсультов в будущем, инвалидности, увеличения койко-дней в стационаре и повышенной смертностью [61]. Имеется высокий риск деменции у пациентов с СД [62].

Клиническая картина пациентов с СД характеризуется более частым распространением сопутствующего ИБС и гиперлипидемией, наличием атеротромботических и лакунарных инфарктов по сравнению с ИИ у пациентов без СД. Внутрибольничная смертность связана с наличием факторов риска инсульта, включая атеросклероз и фибрилляцию предсердий (ФП), пожилой возраст, топографии инсульта, а также возникновением сердечных (СН) и/или дыхательных осложнений (ДН) после инсульта [63].

Аномалии в ранней стадии диастолической фазы ЛЖ обычно наблюдаются при СД2. Данные механизмы сердечной недостаточности (СН) при СД2 включает микрососудистые осложнения, метаболические нарушения, интерстициальный фиброз, гипертензия и вегетативная дисфункция.

Резюмируя вышеперечисленные данные, мы приходим к выводу что, клиническая картина инсульта при СД2 характеризовалась более частой сопутствующей ИБС и гиперлипидемией, более частым наличием атеротромботических и лакунарных инфарктов по сравнению с ИИ у лиц без СД.

## 1.4 Влияние сахароснижающей терапии на течение сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Совместное Европейско-Американское руководство по СД дало хорошую рекомендацию по сахароснижающей терапии и профилактики инсульта с целевым уровнем HbA1c в различных ситуациях [65]. Для молодых пациентов и недавним дебютом СД рекомендуется строгий контроль гликемии, для пожилых лиц следует избегать гипогликемии, в связи с риском снижения когнитивных функций. Рандомизированные контролируемые исследования ACCORD и ADVANCE показали, что безопасно стремиться к HbA1c 7.0% у пациентов с длительным СД и установленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, и не рекомендуется более жесткий контроль гликемии [66]. Роль жесткого гликемического контроля в снижении риска инсульта остается спорной.

В частности, молодым пациентам необходим целевой уровень HbA1c < 6.5%, который может быть достигнут при выборе сахароснижающих препаратов, не вызывающих гипогликемию и увеличение веса. Метформин остается оптимальным препаратом для монотерапии [67]. Вторая линия терапии включает использование ингибиторы DPP-4, так как эти препараты хорошо переносятся большинством пациентов, даже у пациентов пожилого и почечного возраста [68]. При уровне HbA1c 8 % рекомендуется инсулин, агонисты GLP-1, или SGLT-2[69].

Влияние сахароснижающих препаратов на уровень глюкозы, сердечно-сосудистые факторы риска и ишемический инсульт неоднозначно (рисунок 4) [133]. Например, высокий сахароснижающий и эффект на снижение ИИ обладают метформин, пиоглитазон, последний преимущественно снижает риск повторного ИИ. Высокий сахароснижающий эффект, и не влияет на риск ИИ препараты группы сульфонил мочевины, антогонисты GLP-1 (лираглутид). Препараты группы ингибиторы ДПП-4, SGLT-2 не снижают риск ИИ и обладают умеренным сахароснижающим эффектом, последний также уменьшает вес и АД.

Рисунок 4 - Влияние сахароснижающих препаратов на уровень глюкозы, сердечно-сосудистые факторы риска и ишемический инсульт.

Effects of antidiabetic agents on glucose levels, other cardiovascular risk factors and ischemic stroke

Agent	Glucose-lowering efficacy	Other favorable effects	Effect on ischemic stroke
Metformin	High	Weight loss	Decrease
Sulfonylureas	High	(-)	No effect
Thiazolidinediones Pioglitazone	High	Reduction in triglyceride levels	Might reduce the risk of recurrent stroke
DPP-4 inhibitors (1) Alogliptin, saxagliptin, sitagliptin (2) Linagliptin	Moderate	None	No effect Reduction (?)
GLP-1 agonists (1) Liraglutide, lixisenatide (2) Semaglutide	High	Weight loss and blood pressure reduction	No effect Reduction
SGLT-2 inhibitors Empagliflozin	Moderate	Weight loss and blood pressure reduction	No effect

DPP: Dipeptidyl peptidase; GLP: Glucagon-like peptide; SGLT: Sodium-glucose cotransporter.

Метформин. У участников исследуемой группы, назначение метформина с избыточной массой тела пациентов с ВСД снижает риск ИИ больше, чем при лечении с производными сульфонилмочевины или инсулина ( $P = 0,032$ ) [70].

Препараты сульфонилмочевины. Совсем недавно, в небольшом, многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании у 304 китайских пациентов с СД2 и ИБС, метформин уменьшил конечную точку (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, реваскуляризация, сердечно-сосудистая и смерть от всех причин) больше, чем глипизид, после 5 летнего наблюдения ( $HR = 0,54$ , 95% CI: 0,30-0,90;  $P = 0,026$ ) [71]. Кроме того, глимепирид оказывал менее благоприятное воздействие, чем пиоглитазон [72]. Систематический обзор, в котором сравнивалось влияние препаратов СМ на смертность [73], показал, что гликлазид и глимепирид были связаны с более низкими показателями ССЗ и всех причин смертности, чем другие препараты СМ.

Инсулин. У участников исследуемой группы, лечение с инсулином не оказывало влияния на риск развития ИИ [74]. Несколько исследований были посвящены оценке безопасности и целесообразности стратегий коррекции гипергликемии у пациентов с острым ИИ. Исследование The UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK) была первым клиническим испытанием по изучению эффективности инсулинотерапии у больных с острым инсультом [136]. Целью было определить влияния интенсивной инсулинотерапии острого периода ИИ на смертность в течение 3 месяцев. Применялась переменная доза инсулин глюкозо-калиевой смеси. Эпизоды гипогликемии ( $<3.97$  мм/л в течение  $>30$  мин) произошло у 73 пациентов. Еще 187 пациентов с уровнем глюкозы  $<3.97$  мм/л, которые не отвечали временные требования [137]. Результаты исследования не выявило существенного снижения смертности при использовании ГКИ.

Тиазолидиндионы. Пиоглитазон не снижает риск ИИ [75], но снижает риск повторного инсульта на 47% с ИИ в анамнезе или транзиторной ишемической атакой (ТИА) [76].

Ингибиторы ДПП-4. В 3 РКИ было изучено влияние саксаглиптина на ССЗ который не оказывал влияния на частоту развития ИИ по сравнению с плацебо у пациентов с СД2 и установленным ССЗ или дополнительными факторами риска ССЗ [77]. Имеются данные что, линаглиптин уменьшает сердечно-сосудистые события по сравнению с глимепиридом [78].

Агонисты рецепторов GLT-1. В исследовании пациенты с СД2 и ССЗ были разделены на 2 группы с применением лираглутида и плацебо. Лираглутид уменьшает частоту смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ или инсульта на 13% по сравнению с плацебо [79]. Однако, риск ИИ не отличалась между 2 группами [79].

SGLT-2 ингибиторы. В недавно опубликованном исследовании EMPA-REGOUTCOME 7020 пациентам с СД2 было назначено 10/25 мг эмпаглифлозина или плацебо [80]. После 3.1 лет наблюдения первичный исход (смерть от ССЗ, ИМ, ОНМК) наступил в 10.5% в объединенной группе

эмпаглифлозина и в 12.1% в группе плацебо (HR = 0,86, 95% CI: 0,74-0,99; P = 0,04). Однако показатели ИИ были выше у пациентов, получавших эмпаглифлозин, хотя эпизоды ТИА были ниже, а смертность и повторные инсульты не увеличивались [80].

Снижение показателей СС-смертности в основном обусловлено снижением массы тела, АД и, возможно, мочегонным эффектом эмпаглифлозина у пациентов с СН [80], что свидетельствует о том, что влияние на ИИ не зависело от снижения уровня глюкозы.

У больных СД2 имеющих с ССЗ, все лекарственные препараты (ингибиторы ДПП-4, ГПП-1 агонисты рецепторов и базального инсулина гларгина) имеют безопасность по результатам исследований [81]. Выбор терапии всегда будет склоняться к меньшим риска смерти от ССЗ.

Тройная комбинация метформин, пиоглитазон, и эмпаглифлозин, кажется на данный момент оптимальным вариантом, чтобы снизить высокий риск повторных ИМ, ОКС или инсульта у пациентов с ССЗ в анамнезе [82]. Кроме того, такое сочетание приведет к снижению смертности от ССЗ и смертности от всех причин примерно на 1/3 [80].

Данную тройную комбинацию также можно использовать у пациентов с ХБП 3-й и 4-й стадий, так как отмечается значительное снижение летальности от ССЗ [83].

Профилактика ССЗ и смертности остается ключевым фактором в лечении СД2 типа. В дебюте СД2 уровень глюкозы должен быть близок к норме, в частности, у молодых пациентов с высоким риском ССЗ. Следует отдавать предпочтение сахароснижающим препаратам без риска развития гипогликемии. Два последних исследования [84] не способствуют широкому применению сульфонилмочевины или инсулина.

В недавнем Мета-анализе [85] рандомизированных контролируемых исследований, оценивался эффект инсулина по сравнению с ПССП на смертность от всех причин и исходы ССС у пациентов с СД2, который не показал никакого превосходства для инсулина в отношении смертности от всех причин. Однако, инсулин уменьшил риск внезапной остановки сердца по сравнению с ПССП.

У пациентов с ССЗ хороший результат можно ожидать с комбинацией метформина, пиоглитазона и эмпаглифлозина, для сравнения с инсулинотерапией требуется контролируемое проспективное исследование.

Включение в терапию пиоглитазона у больных с СД и заболеваниями ССС по результатам исследований оказывал положительное влияние на радужную оболочку глаза [86], где пиоглитазон был добавлен в терапию у пациентов без СД после ИИ или ТИА. После 4.8 лет лечения, пиоглитазон предотвратил инсульт и ИМ на 24%. Частота развития СН и рака не увеличивалась у пациентов, получавших пиоглитазон, однако наблюдалось увеличение массы тела (плюс 3 кг) и переломы костей при пиоглитазоне по сравнению с плацебо (5,1 против 3,2 %, p = 0,01).

Таким образом, единых мнений в выборе конкретных препаратов для лечения СД2 при развившемся инсульте нет. Каждая группа подбирается

индивидуально с учетом конкретных ситуаций и сопутствующих заболеваний. Предпочтение в выборе отдается пиоглитазону, метформину и эмпаглифлозину. Перед ПССП инсулин не имел подавляющего преимущества. Инсулин предпочтителен в острую фазу инсульта, сопровождающего выраженной ГГ. В Казахстане протоколов лечения СД2 при инсульте на данный момент нет. В нашей работе мы пытаемся найти ответы на данный вопрос.

### **1.5 Особенности лечения пациентов с сахарным диабетом и инсультом.**

В данном разделе мы приводим рекомендации по ведению пациентов в острый период инсульта. Эти данные были суммированы в источниках литературы по протоколу ведения гипергликемии в острый период инсульта.

Контроль ГГ в остром периоде ИИ находится на стадии анализа. На данный момент нет четких рекомендаций по продолжительности терапии. Пока исследования продолжаются, оптимальная стратегия лечения ГГ в острый период ИИ зависит от конкретного пациента.

1. Инфузионная инсулинотерапия предпочтительна у пациентов получающих тромболизис и находящихся в реанимационном отделении.
2. Подкожное ведение инсулина подходит для большинства пациентов с уровнем глюкозы натощак превышающей 7.71 ммоль/л или случайным уровнем глюкозы выше 9.92 ммоль/л. В дальнейшем контроль глюкозы требует внести коррективы в схемы лечения инсулина и следить за гипогликемией.
3. Консультация эндокринолога особенно важна для пациентов с СД1 использующих инсулиновую помпу, с устойчивой ГГ, и частыми гипогликемиями.

Тяжелобольные пациенты, имеющие показания к применению инфузии инсулина (например, диабетический кетоацидоз или гиперосмолярный синдром), которые имеют постоянную тяжелую ГГ, желателно продолжать лечение от первых 24 часов до 48 часов. На фоне инфузионной инсулинотерапии рекомендуется держать уровень гликемии от 7.71-9.92 мм/л, особенно у пациентов, которым применялся тромболизис, учитывая повышенный риск геморрагической трансформации из-за стойкой ГГ. Контроль гликемии должен проводится ежечасно до целевых уровней до 13.77 мм/л, до момента пока пациент не сможет питаться самостоятельно.

У пациентов, у которых уровень глюкозы выше 13.77 мм/л начальная доза короткого инсулина рассчитывается из дозы 0.1 ЕД/кг (таблица 1). Контроль гликемии должен проводится ежечасно. Также доза инсулина должна строго контролироваться во избежании гипогликемии.

Уровень гликемии 2.75-3.86 мм/л считается эпизодом гипогликемии, а уровень глюкозы 2.20-2.75 мм/л считается тяжелой гипогликемией и потенциально опасны. Уровень глюкозы в крови следует контролировать каждые 15 мин до ликвидации гипогликемии [87]. Если уровень глюкозы составляет 2.20-2.75 мм/л, требуется ввести половину ампулы декстрозы (12.5

г декстрозы), если уровень глюкозы меньше 2.20 мм/л следует ввести целую ампулу.

Таблица 1 – Показания и расчет инсулинотерапии в острый период инсульта.

Показания	Расчет дозы инсулина	Рекомендуемые уровни гликемии
Уровень гликемии >13,1 мм\л	0,1 ЕД/кг	в острый период гликемии натошак 8,82-9,92 мм/л, после еды 9,92-11,02 мм/л (EASD). Уровень глюкозы для большинства критических пациентов 7,71-9,92 мм/л. Жесткие цели гликемии (6,06-7,71 мм/л) должны быть для тяжелобольных пациентов, по данным (ADA).
Пациенты с нормальным весом. С печеночной или почечной недостаточностью (КК=50 мл/мин). Пациенты с хорошо контролируемой диетой. Прием ПССП.	0,3-0,4 ЕД/кг	
Для большинства пациентов с острым ИИ с СД2 типа или компенсаторной ГГ	0,6 ЕД/кг	
У тучных пациентов, с высокой ИР. Гликемия > 13.77 мм/л	0,7-0,8 ЕД/кг	

После стабилизации уровня гликемии, рекомендуется перевести на интенсифицированную инсулинотерапию. Примерно половина дозы суточного инсулина следует перевести на базальный инсулин (гларгин, детемир) а оставшаяся половина делится между приемами пищи на быстродействующий аналог инсулина. Во избежание ГГ, первая доза базального инсулина должна быть применена до отключения внутривенной инсулинотерапии.

Важно помнить, что пациентов с СД1 предпочтительно вести на внутривенной инсулинотерапии во избежании кетоацидоза, и стремится до целевых уровней гликемии.

Подкожное введение инсулина подходит для большинства пациентов с острым ИИ с СД2 или компенсаторной ГГ. Этот вид лечения требует контроля гликемии перед каждым приемом пищи и во время сна. Общая суточная доза инсулина рассчитывается из расчета 0,6 ЕД/кг.

Расчет инсулина 0,3-0,4 ЕД/кг используется у пациентов с нормальным весом, у лиц с печеночной или почечной недостаточностью (КК=50 мл/мин), и пациенты с хорошо контролируемой диетой и на приеме пероральных сахароснижающих препаратов.

Доза инсулина 0,7-0,8 ЕД/кг используется у тучных пациентов, с высокой инсулинорезистентностью, гликемией выше 13.77 мм/л. Например, пациент который весит 100 кг, принимающий метформин, должен получать 40 ЕД



инсулина гларгин или детемир, остальные 20 ЕД ультракороткого инсулина (лизпро, аспарт, глулизин) перед каждым приемом пищи по 6-7 ЕД п/к.

Данные положения имеют отражение в исследовании лечения гипогликемии в острый период инсульта SHINE (рисунок 5) [88].

Рисунок 5 - Протокол плана подкожного и внутривенного лечение в исследовании SHINE.

**Table 2**

Outline of subcutaneous and intravenous study treatments in the SHINE protocol.

	<b>Control Group</b>	<b>Intensive Treatment Group</b>
<b>Subcutaneous treatments</b>	Regular human insulin at 6:00, 12:00, 18:00 and at 24:00 according to sliding scale; At 24 and 48 hours advance to the next treatment level if the latest 2 glucose levels are $\geq 180$ mg/dL; <u>Level 1 sliding scale:</u> 2–8 units for glucose 180 to >450 mg/dL; <u>Level 2 sliding scale:</u> 4–16 units for glucose 180 to >450 mg/dL <u>Level 3 sliding scale:</u> same as level 2 plus long acting basal insulin (glargine <sup>*</sup> ) at 48 hours	If not eating or continuous tube feeding, normal saline (placebo) at 9:00 and 21:00, or If eating or bolus tube meals, rapid acting analog insulin with meals
<b>Intravenous treatments</b>	Normal saline (placebo) with periodic rate adjustments	Continuous regular human insulin according to a computerized tool, GlucoStabilizer®.
<b>Capillary blood glucose monitoring</b>	Every 1 hour for the first 4 hours, then 3:00, 6:00, 9:00, 12:00, 15:00, 18:00, 21:00, and 24:00 (before meals if patient is eating)	Every 1–2 hours according to GlucoStabilizer® instructions

\*dose of glargine insulin is 40% of the total insulin given in the prior 24 hours;

Прием пищи и расчет углеводов рекомендуется корректировать с дозой инсулина (количество углеводов, покрытые одной единицей инсулина), оценивается путем деления общей суточной дозы инсулина на 600.

В отличие от базального инсулина, прием прандиального инсулина следует проводить по состоянию пациента. Если пациент не принимает пищу, то необходимы малые дозы инсулина. В случае самостоятельного приема пищи прандиальные дозы должны быть введены после приема пищи, при этом предпочтение отдается ультракоротким инсулинам.

Доза базального инсулина должна быть скорректирована на основе гликемии натощак, постпрандиальные уровни гликемии должна быть скорректирована по уровню гликемии в течение дня. Целевые уровни в острый период гликемии натощак 8.82-9.92 мм/л, после еды 9.92-11.02 мм/л. Эпизоды гипогликемии снимаются приемом 15-30 г углеводов. При уровне гликемии 2.75-3.86 мм/л достаточно 1 стакана сока, если уровень гликемии ниже 2.75 мм/л необходимо 30 г углеводов. 50% декстроза используется при условиях если пациент не в состоянии принимать таблетированные препараты.

Пациенты с СД1 более склонны к гипогликемии, чем пациенты с СД2, а также подвержены риску внутрибольничного диабетического кетоацидоза, если базальная доза инсулина недостаточна. По этой причине, рекомендуется консультация эндокринолога. Инсулиновая помпа не рекомендуется у

пациентов, которые имеют когнитивные или физические осложнения, так как у них снижается способность управлять помпой.

Схемы инсулинотерапии при СД1, как правило, должны быть основаны на амбулаторных дозах инсулина. Общая суточная доза инсулина может быть рассчитана по формуле:  $\text{вес(кг)} \times 0.4$ . Если пациент получает инфузионную терапию, необходимые количества инсулина можно высчитать используя коэффициент углевода (600/полная ежедневная доза инсулина).

Амбулаторное лечение хронической гипергликемии.

1. Если диагноз СД заподозрен во время острого состояния, он должен быть подтвержден гликозилированным гемоглобином. Гликозилированный гемоглобин более 6,5% свидетельствует о хронической гипергликемии и СД.
2. При хорошей компенсации на инсулинотерапии во время госпитализации рекомендуется снизить общую дозу на 10%-20% на момент выписки, во избежании гипогликемии.
3. Коррекция дозы инсулина амбулаторно для хорошего контроля использовать только перед едой (не перед сном).

Выбор препаратов инсулина учитывается по механизму их действия.

Инсулин гларгин, с его последовательной кинетикой и отсутствием пикового действия, оказывает лучшее базальное покрытие. Инсулин детемир также используется для базального охвата, но он требует двухкратного приема, особенно у пациентов с СД1 типа. Инсулин NPH, из-за своей непрогнозируемой кинетики с меняющейся продолжительностью и пиков, не рекомендуется как базальный инсулин. Быстродействующие аналоги инсулина (лизпро, аспарт, или глулизин) являются предпочтительными для покрытия прандиального инсулина и коррекции дозирования [138].

Наличие СД приводит к повышению внутрибольничной летальности у пациентов с ИИ и ГИ, что связано не только с нарушением углеводного обмена, но и с особенностями сахароснижающей терапии [64].

Активная дезагрегационная и глюкокортикоидная терапия при ОНМК, также неоднозначно и подчас непредсказуемо влияет на уровень гликемии.

Таким образом, учитывая результаты многочисленных исследований по контролю гликемии в острый период инсульта компенсация углеводного обмена у данной категории больных является сложной задачей для врачей эндокринологов, врачей общей практики, реаниматологов, невропатологов.

Конкретных рекомендаций по стандартному управлению гликемией в условиях ведения пациентов с ОНМК в Казахстане нет, в Алгоритмах специализированной помощи больным сахарным диабетом от 2017 г даны общие рекомендации по цереброваскулярным заболеваниям. Не проводилось исследований по влиянию уровня гликемии на исходы ОНМК у больных с сахарным диабетом в условиях оказания помощи в инсультных центра.

## 1.6 Управление гликемией в острой фазе инсульта.

Данные по руководству гипергликемии в острый период инсульта неоднородны, и выбор тактики лечения зависит от конкретной ситуации. Если при лечении СД1 при ОНМК сохраняется инсулинотерапия, то при лечении пациентов с СД2 инсулинотерапия рекомендуется в остром периоде инсульта, а дальнейшая сахароснижающая терапия часто зависит как от гликемического статуса, так и от состояния функции ЦНС и других жизненно важных органов.

У многих пациентов СД часто диагностируется в случае острого инсульта, особенно у пожилых людей. Многочисленные исследования показали, что острая ГГ при инсульте ассоциируется с большими объемами инфаркта, длительным пребыванием в стационаре, плохим функциональным восстановлением и повышенной смертностью [89].

Имеются лишь ограниченные данные, позволяющие предположить, что активное снижение уровня глюкозы при внутривенной инсулинотерапии улучшает исходы инсульта [90]. Важное исследование SHINE, результаты которого помогут для практикующих врачей, для правильного ведения пациентов с СД и впервые выявленной ГГ. Эти рекомендации имеют важность в работе реаниматологов, неврологов, эндокринологов.

Большое исследование проведенное на данный момент это The United Kingdom Glucose Insulin Stroke Trial, которое не показало никакой разницы в смертности или функциональных исходах у пациентов с легкой и умеренной гипергликемией (в среднем 7.8 мм/л). При гипогликемии применение инфузионной инсулинотерапии при легкой и умеренной гипергликемии не рекомендуется. Современные рекомендации рекомендуют поддерживать уровень глюкозы в крови в диапазоне 7.8-10.0 мм/л, используя внутривенное введение глюкозы/калия/инсулина (ГКИ) - в течение первых 24 ч после инсульта [91].

Целевые уровни гликемии суммирована по рекомендациям Европейских и американских протоколов. На основе текущих рекомендаций гликемия:

>10 ммоль/л (180 мг/дл) согласно (EUSI) [139].

>11 ммоль/л (198 мг/дл) согласно (ASA) [140].

Уровень глюкозы для большинства критических пациентов 7.71-9.92 мм/л, и жесткие цели гликемии (6.06-7.71 мм/л) должны быть для тяжелобольных пациентов, по данным Ассоциации американского диабета (ADA) [131].

Доказательства положительного гипогликемического лечения в последующие дни после инсульта менее ясны, поскольку энтеральное питание и пероральный прием могут вызвать колебания в постпрандиальной гликемии. На данный момент нет никаких рандомизированных, проспективных исследований применения инсулинотерапии при колебаниях гликемии в течение суток [92].

Применение инсулина или ПССП необходимо сбалансировать с клинической картиной и риском гипогликемии [91].

Инсульт-это сложный процесс заболевания, который до сих пор является сложной задачей для амбулаторного и стационарного лечения. На данный

момент важный аспект в лечение инсульта в острый период лежит на контроле ГГ.

Таким образом, по данным многочисленных исследований активное управление гликемией в острой стадии ОНМК не рекомендуется, необходимо придерживаться оптимальных уровней гликемии. Это связано с тем, что гипогликемия увеличивает риск смертности и повторных эпизодов инсульта. Целевые уровни гликемии также остаются неоднородными. Однако, рекомендации Британских, Европейских, Американских ассоциаций по контролю и лечению гипергликемии в острый период инсульта значительно не отличаются. Инфузионная инсулиноterapia рекомендуется в острый период инсульта с СД2 и СД1. Кроме того, что нет определенного и общего руководства для управления гликемии, подкожное введение инсулина остается основным лечением.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Исследование проводилось на базе ГКП на ПХВ «Городская больница №1» г.Астана, в «инсультном центре», за период с сентября 2016 г. до марта 2018 г.

На 1 этапе было проанализировано 665 историй болезней пациентов с ОНМК, из которых 580 человек были выписаны живыми, у оставшихся 85 пациентов зарегистрирован летальный исход. Тип инсульта верифицировался данными магниторезонансной или компьютерной томографии. У 498 пациентов (74.9%) был верифицирован ИИ, у 167 (25.1%) установлен диагноз ГИ. Средний возраст больных с ИИ был выше и составил 63,47 лет в сравнении с 60,56 лет у больных с ГИ, однако различия данных были не достоверны, что связано со значительным размахом колебаний возраста у пациентов с ГИ.

На 2 этапе была проведена оценка показателей углеводного обмена и степени вариабельности гликемии у больных с сахарным диабетом в острый период ОНМК – 43 пациента.

На 3 этапе исследования проведена оценка исходов ОНМК у пациентов с СД2 и ВСД в зависимости от типа сахароснижающей терапии – 31 пациент.

В ходе исследования были использованы общепринятые методы исследования: анамнестические данные, клинические и лабораторные, методы лучевой диагностики.

Нарушения углеводного обмена и диагностика СД2 было установлено согласно критериям [Протоколы диагностики сахарного диабета 2 типа РК, РЦРЗ].

Лечение основного заболевания ОНМК проводилось согласно клиническим протоколам РК.

Выделены следующие группы больных: группа пациентов с клинически доказанным сахарным диабетом 2 типа (СД2) на момент развития ОНМК (по данным анамнеза и/или по данным карты амбулаторного наблюдения), пациенты с впервые выявленным сахарным диабетом (ВСД) при зарегистрированной стойкой гипергликемии без предшествующего анамнеза СД, пациенты у которых однократно зарегистрирована стрессовая гипергликемия (ГГ) не выше 11.1 ммоль/л.

Пациенты с СД2 принимали следующую сахароснижающую терапию: монотерапия метформином/препаратами сульфонилмочевины, комбинированная терапия - метформин + препараты сульфонилмочевины, препараты сульфонилмочевины + базальный инсулин, интенсифицированная инсулинотерапия. Пациентам с ВСД назначалась инсулинотерапия в базально болюсном режиме.

Комплекс лабораторно-диагностических исследований проводился на базе лаборатории ГКП на ПХВ «Городска больница №1».

Определение гликемии в венозной и капиллярной крови проводилось натощак и через 2 часа после еды у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

### Статистический анализ.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась на компьютере с помощью статистических программ Microsoft Office Excel и Statistica 6.0.

В нашей исследовательской работе использовались следующие параметрические методы: описательная статистика – средняя арифметическая величина и стандартное отклонение, определение критического значения t-критерия Стьюдента для требуемого уровня значимости.

0

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

Кроме того использовался расчет непараметрического коэффициента корреляции Спирмена для двух количественных случайных величин по формуле:

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

Проводилась проверка нулевой гипотезы  $H(0): r=0$ . В таблице для заданного уровня значимости ( $p < 0,05$ ) и числа степеней свободы  $f=n-2$  выбирался уровень критического значения,  $t_{выч} > t_{крит}$ , принималась за  $H(1)$  и делался вывод, что между величинами имеется значимая связь. В том случае, если  $t_{выч} < t_{крит}$  принималась  $H(0)$ , которая утверждала о независимости исследуемых величин (коэффициент корреляции незначим).

Данные были обработаны при помощи программы Statistica for Windows. v. 6.0

## ГЛАВА 3. Результаты исследования

### 3.1 Характеристика групп пациентов

На I этапе исследования был проведен анализ 665 историй болезней всех пациентов госпитализированных в отделение «инсультный центр» ГККП на ПХВ «Городская больница №1».

В таблице 2, 3, 4 представлены основные характеристики всех групп пациентов, поступивших в инсультный центр. Среди всех поступивших пациентов большинство составляли мужчины (384 человека, 57,7%).

Нормальный уровень углеводного обмена был зарегистрирован только у 251 человека (37,8%). При этом у 16,2% больных был ранее зарегистрирован сахарный диабет 2 типа (СД2), у 17,3% больных показатели углеводного обмена соответствовали критерию впервые выявленного сахарного диабета. Таким образом, среди данного контингента больных распространенность СД составила 33,5%, что значительно превышает показатели распространенности СД в общей популяции РК (1,5% по данным регистра МЗ РК, 7% по расчетам экспертов IDF) на начало 2017 года.

Преходящая («стрессовая») гипергликемия, не подходящая под критерии диагностики СД, была зарегистрирована у 28,7% больных. Данное состояние в обычной практике не требует сахароснижающей терапии, однако должно считаться фактором риска развития СД в последующие годы [IDF, 2017].

Таблица 2 – Распространение нарушений углеводного обмена у пациентов, госпитализированных с диагнозом ОНМК.

	ВСЕГО	%
СД2 (Сахарный диабет 2 типа)	108	16,2
ВСД (впервые выявленный сахарный диабет)	115	17,3
ГГ (гипергликемия)	191	28,7
НГ (нормальный уровень углеводного обмена)	251	37,8
ВСЕГО	665	100

Как видно из таблицы 2, 498 пациентов (74,9%) были госпитализированы по поводу ИИ, 167 пациентов (25,1%) по поводу ГИ. Как у мужчин, так и у женщин чаще был диагностирован ИИ (76,3% и 72,9% случаев соответственно), в сравнении с ГИ (23,7% случаев у мужчин и 27,05% случаев у женщин).

Однако в группе больных с СД2 диагноз ИИ зарегистрирован у 100 пациентов (92,59%), а диагноз ГИ у 8 (7,41%). Среди 115 пациентов ВСД ИИ диагностирован у 72 человек (62,6 %), ГИ у 43 человек (37,4%) пациентов.

Таблица 3 - Характеристика пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом.

Характеристика	Всего	Ишемический инсульт		Геморрагический инсульт	
		п-человек	%	п-человек	%
Количество пациентов	665	498	74.9	167	25.1
Мужчины	384	293	76.3	91	23.7
Женщины	281	205	72.9	76	27.1
СД2	108	100	92.6*	8	7.4*
ВСД	115	72	62.6	43	37.4
ГГ	191	137	71.7	54	28.3
НГ	251	189	75.3	62	24.7

\* $p < 0.05$  в сравнении с группами ВСД, ГГ, НГ.

Частота ИИ при СД2 оказалась достоверно выше, в сравнении с группами больных с ВСД, ГГ и НГ ( $p < 0.05$ ). Это подтверждает данные о том, что именно длительность нарушения углеводного обмена при СД2, является достоверным фактором риска ИИ.

В группе больных с ВСД нельзя исключать наличие не диагностированного ранее СД2, однако латентное течение могло означать не тяжелую степень декомпенсации.

Таблица 4 - Клинические характеристики пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом.

Характеристика	Ишемический инсульт (n=498)	Геморрагический инсульт (n=167)
Возраст (M±m)	63.5 ± 9.9	60.6 ± 16.3
САД (мм.рт.ст.)	151.3 ± 21.2*	175.2 ± 35.4*
ДАД (мм.рт.ст.)	88.5 ± 7.1*	96.2 ± 14.1*
Глюкоза (ммоль/л)	8.2 ± 4.2	8.0 ± 2.1

\* $p < 0.05$

Показатели уровня САД и ДАД, были достоверно выше в группе пациентов с ГИ, что отражает значение артериальной гипертензии для развития ГИ. Показатели среднего возраста и гликемии для обоих типов инсульта статистически не отличались.

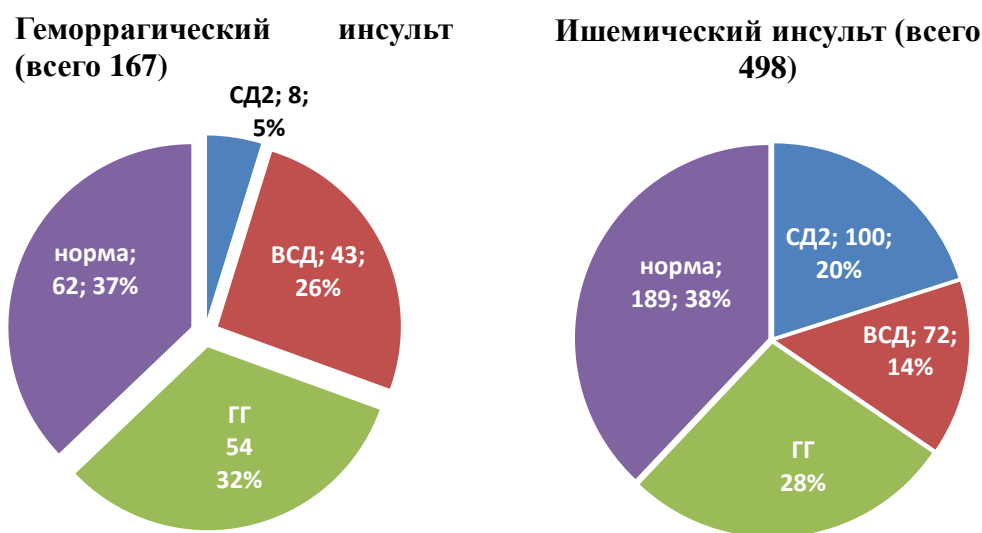
### Оценка нарушений углеводного обмена у пациентов, перенесших ОНМК

На рисунке 6 представлен анализ нарушений углеводного обмена в зависимости от типа ОНМК. Нормальный углеводный обмен был



зарегистрирован только у 38% больных с ИИ и у 37% больных с ГИ. Частота ранее установленного СД2 типа была выше в группе больных с ИИ в сравнении с ГИ (20% и 5%, соответственно, различия достоверны,  $p < 0.05$ ). В то же время при ГИ ВСД и ГГ регистрировались чаще (в 26% и 32% случаев, соответственно), в сравнении с частотой при ИИ (14% и 28% случаев соответственно). Разница по ВСД была достоверной ( $p < 0.05$ ).

Рисунок 6 - Гликемический статус всех пациентов перенесших ишемический и геморрагический инсульт.



Для уточнения характера взаимосвязи между уровнем углеводного обмена и исходом ОНМК, были проанализированы показатели углеводного обмена в разных группах больных в зависимости от исхода и типа ОНМК: в группе пациентов, выписанных живыми и в группе умерших пациентов.

В таблице 5, 6 и на рисунке 7 представлены характеристики всех пациентов выписанных живыми. ИИ выявлен в 86,5% случаев, ГИ в 23,7%. Удельный вес пациентов перенесших ИИ с ранее установленным СД2 типа 92,63% против 7,37% с ГИ, эти данные соответствуют общемировым показателям статистики. Распространенность ВСД и ГГ у обоих типов инсульта было подобно общей группе.

Данные средних показателей САД и ДАД были аналогичными общей группе.

Нормальный углеводный обмен был зарегистрирован только у 41% больных с ИИ и у 45% больных с ГИ. Частота СД2 была выше в группе больных с ИИ в сравнении с ГИ (19% и 5%, соответственно, различия достоверны,  $p < 0.05$ ). В то же время частота ВСД была приблизительно одинакова (в 12% и 14% случаев), в сравнении с частотой ГГ, которая при ГИ (36% случаев) существенно выше чем, при ИИ (28% случаев). Разница по СД2 была достоверной ( $p < 0.05$ ).

Таблица 5 - Характеристики пациентов, выписанных живыми с ишемическим и геморрагическим инсультом.

Характеристика	Всего	ИИ		ГИ	
		п-человек	%	п-человек	%
Количество пациентов	580	455	86.5	125	23.7
Мужчины	343	272	79.3	71	20.7
Женщины	237	183	77.22	54	22.78
СД 2	95	88	92.63	7	7.37
ВСД	70	53	75.72	17	24.28
Стрессовая ГГ	173	128	73.99	45	26.01

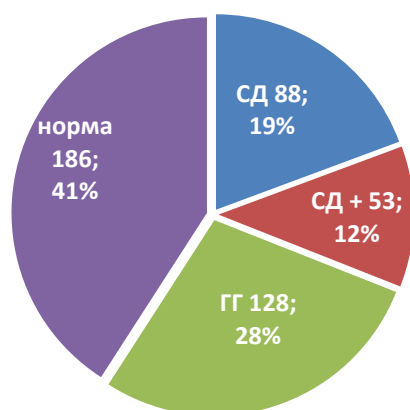
Таблица 6 - Клинические характеристики пациентов, выписанных живыми с ишемическим и геморрагическим инсультом.

Характеристика	ИИ (n=455)	ГИ (n=125)
Возраст (M±m)	63.36±13.44	59.32±2.12
САД (мм.рт.ст.)	152.48±28.28*	171.62±21.21*
ДАД (мм.рт.ст)	89.18±7.07*	95.64±7.07*
Глюкоза (ммоль/л)	7.87±0.99	7.02±0.99

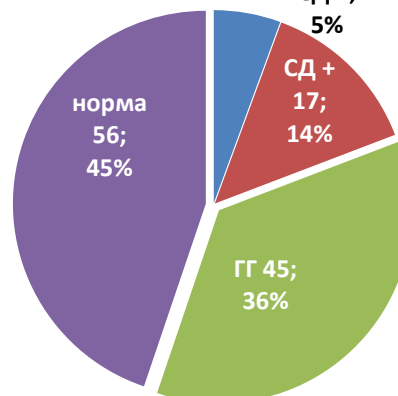
\*p < 0.05

Рисунок 7 - Зарегистрированные нарушения углеводного обмена у живых пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом.

**Зарегистрированные нарушения углеводного обмена у живых пациентов с ИИ**



**Зарегистрированные нарушения углеводного обмена у живых пациентов с ГИ**



Была проведена оценка углеводного обмена среди умерших пациентов за аналогичный период (таблицы 7, 8, рисунок 8).

Таблица 7 - Характеристики умерших пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом.

Характеристика	Всего	ИИ		ГИ	
		(n=43)	%	n-человек	%
Количество пациентов	85	43	50,6	42	49,4
Мужчины	41	21	51,2	20	48,8
Женщины	44	22	50,0	22	50,0
СД2	13	12	97,3	1	7,7
ВСД	47	19	59,6	28	40,4
ГГ	18	9	50	9	50,0

В группе умерших пациентов соотношение ИИ и ГИ было практически одинаково 50.6% и 49.4%, что связано с более худшим прогнозом при ГИ. Пациенты умершие от ИИ с СД2 составили 97.3%, в то время как с ГИ 7.7%. Удельный вес группы с ВСД поступивших с ИИ составил 59.57% против 40.43% поступивших с ГИ, ГГ встречалась у пациентов с ИИ и ГИ в 50% случаев.

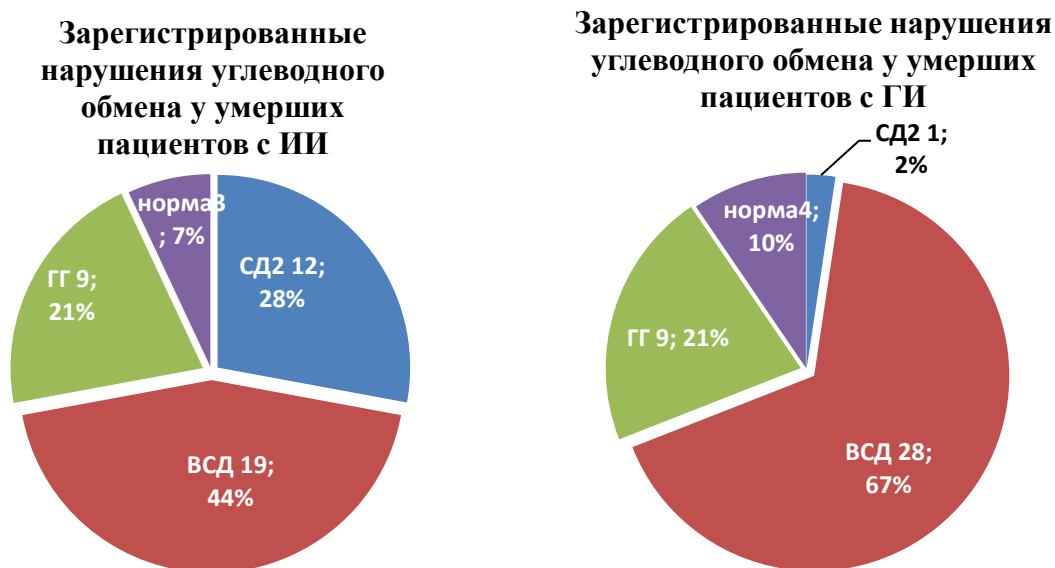
Таблица 8 - Клинические характеристики умерших пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом.

Характеристика	Ишемический инсульт(n=43)	Геморрагический инсульт (n=42)
Возраст (M±m)	64.56±14.14	64.26±8.49
САД (мм.рт.ст.)	138.95±14.14*	185.83±70.71*
ДАД (мм.рт.ст)	81.63±3.54*	98.05±28.28*
Глюкоза (ммоль/л)	12.19±1.63	10.95±0.64

\*p < 0.05

Данные средних показателей САД и ДАД были достоверны выше в группе пациентов с ГИ, средние показатели гликемии с ИИ и ГИ были высокими и составили 12.19±1.63 мм/л и 10.95±0.64 мм/л соответственно.

Рисунок 8 - Зарегистрированные нарушения углеводного обмена у умерших пациентов с ИИ и ГИ.



Как видно из представленных диаграмм нормальный углеводный обмен был зарегистрирован только у 7% больных с ИИ и у 10% больных с ГИ. Частота ВСД была выше в группе больных с ГИ в сравнении с ИИ (67% и 44%, соответственно,  $p < 0.05$ ). В то же время частота СД2 была выше при ИИ в сравнении с ГИ (в 28% и 2% случаев), частота ГГ при ИИ и при ГИ была одинакова (21%). Разница по ВСД и СД2 была достоверной ( $p < 0.05$ ).

Таким образом частота пациентов с нарушением углеводного обмена среди умерших в обеих группах высока и составляет с ИИ 93%, с ГИ 98%. Наиболее высокие и показатели среднего уровня гликемии у умерших пациентов (при ИИ  $12.19 \pm 1.63$  ммоль/л, при ГИ  $10.95 \pm 0.64$  ммоль/л).

Эти данные не соответствуют целевому уровню гликемии в острый период критических состояний, которые требуют сохранения гликемии натощак в пределах 8.82-9.92 ммоль/л, после еды 9.92-11.02 ммоль/л (EASD) или 7.71-9.92 ммоль/л (АДА). Более жесткие цели гликемии применяются для тяжелобольных пациентов (6.06-7.71 ммоль/л).

Таким образом полученные данные подтверждают, что наличие СД2, ВСД, также как компенсаторной стрессовой ГГ значительно отягощает течение ОНМК, повышает риск смерти и ухудшает прогноз заболевания [93]. Наличие ГГ в острой фазе инсульта является индикатором плохого прогноза [94].

### **Оценка вариабельности гликемии, выявленной у пациентов с СД2 и ВСД на фоне различных типов сахароснижающей терапии.**

На II этапе исследования была проведена оценка клинических исходов ОНМК у больных с СД2 и ВСД в зависимости от уровня гликемии и коэффициента вариабельности гликемии. Было обследовано 28 пациентов с

СД2 и ВСД в процессе острой стадии ОНМК, контрольную группу составили пациенты без клинических признаков сахарного диабета (14 человек). Всем больным проводилось обследование и лечение согласно клиническим протоколам РК.

Для оценки степени вариабельности гликемии использовались данные суточного колебания уровня гликемии с использованием лабораторных данных в течение суток. В таблице 9 приведены клинические характеристики пациентов с ИИ и ГИ.

Таблица 9 - Клинические характеристики пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом.

Характеристика	Ишемический инсульт (n=22)			Геморрагический инсульт (n=6)		
	Контроль (n = 12)	СД2 (n = 9)	ВСД (n=7).	n = 9	СД2 (n=6)	ВСД 2 (n=0)
Возраст (M±m)	68.29±9.9	68.4±7.6	63.4±11.4	53.8±4.2	73	-
САД(мм.рт.ст.)	168.57±27.9*	155±19.3*	154.3±32.6*	192 ±52.6*	220	-
ДАД(мм.рт.ст)	95.71±9.8*	90±7.6*	84.3±7.9*	100 ±14.1*	110	-

\*p<0.005

Для определения коэффициента вариабельности гликемии, использовались данные стандартного отклонения (standart deviation: SD), показывающее степень разброса (дисперсии) значений гликемии (рисунок 9).

Выявлено, что наибольшая средняя гликемия отмечалась в группе с ВСД по сравнению с 2 другими группами больных. В то же время наибольшая вариабельность гликемии наблюдалась в группе пациентов с СД2 (Cv 2.0) по сравнению с контрольной группой (Cv 1.25) и с группой с ВСД (Cv 1.71). Это связано с большой разницей между минимальными и максимальными показателями гликемии у этой группы больных.

При анализе показателей средней гликемии и коэффициента вариабельности гликемии у умерших пациентов на фоне острой стадии ОНМК (рисунок 10) выявлено, средний уровень гликемии оказался гораздо выше в группе умерших пациентов с ВСД - 11,34 ммоль/л, коэффициент вариабельности гликемии остается самым высоким среди всех групп 2.6. Коэффициент вариабельности остается высоким также и в группе умерших пациентов с СД2 (2.23).

Рисунок 9 - Показатели средней гликемии и коэффициента вариабельности гликемии у живых пациентов на фоне острой стадии ОНМК.

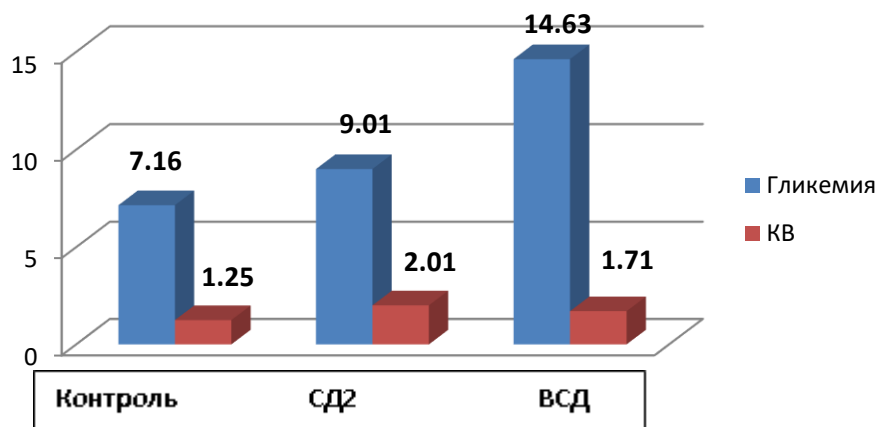
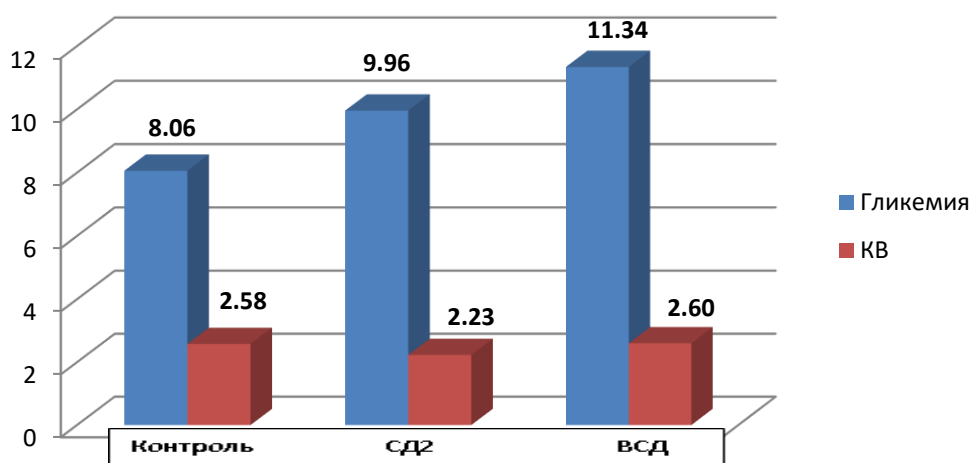
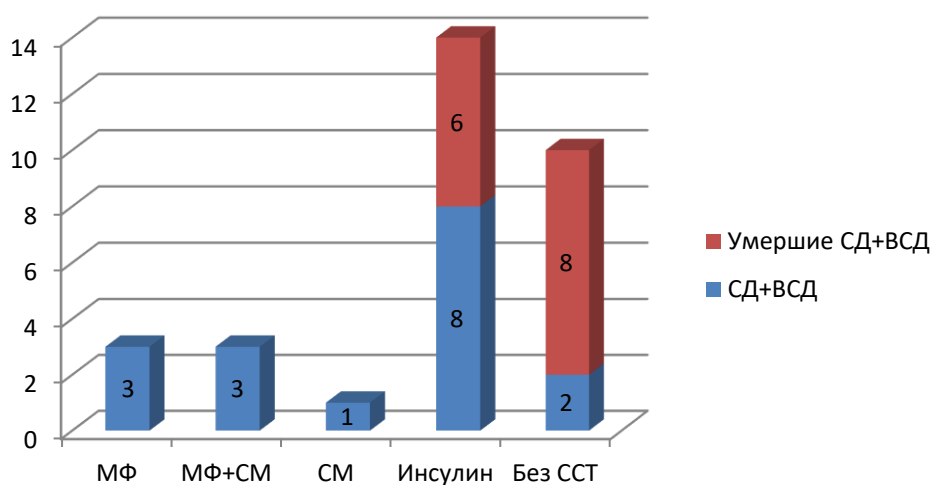


Рисунок 10 - Показатели средней гликемии и коэффициента вариабельности гликемии у умерших пациентов на фоне острой стадии ОНМК.



На III этапе по схемам сахароснижающей терапии анализ проводился в группах с СД2 и ВСД (рисунок 11). Пациенты с СД2 принимали следующую сахароснижающую терапию: монотерапия метформином/препаратами сульфонилмочевины, комбинированная терапия - метформин + препараты сульфонилмочевины, препараты сульфонилмочевины + базальный инсулин, интенсифицированная инсулинотерапия. 1 пациент из группы с СД2 на момент госпитализации в отделении «инсультный центр» не получал сахароснижающей теарпии в связи с нормо и гипогликемией

Рисунок 11 - Распределение пациентов с СД2 и ВСД в зависимости от типа сахароснижающей терапии.

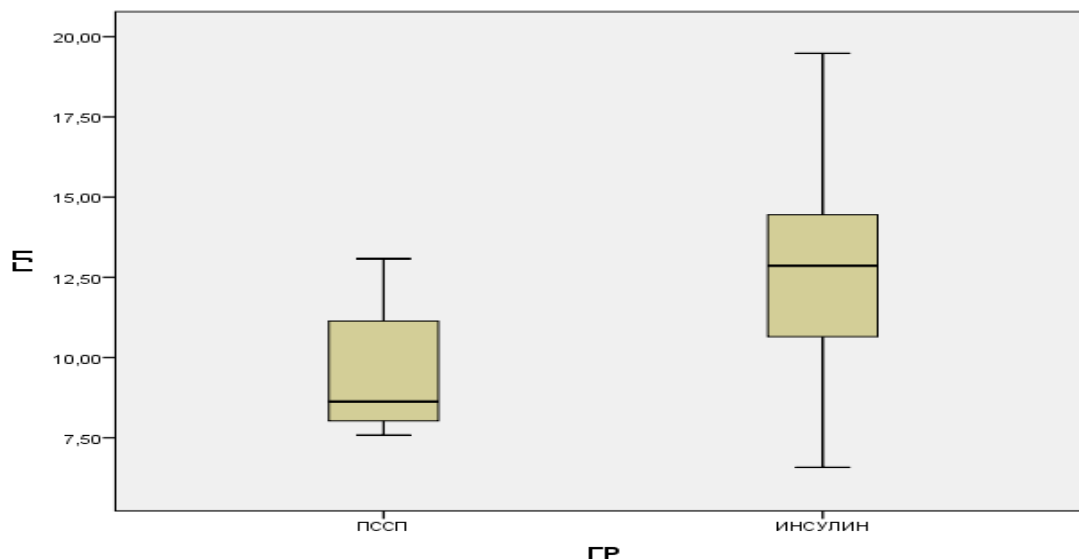


Как видно из представленной диаграммы, самую большую группу составили пациенты получающие инсулинотерапию, из них 8 пациентов (57,1%) выписаны живыми и 6 (42,9%) умерло. Без сахароснижающей терапии оставались 2 живых пациентов и 8 умерших пациентов (20% и 80%, соответственно). Количество пациентов получавших ПССП очень мало, все были выписаны живыми (100%).

Был проведен анализ корреляционно связи между показателю САД и средней гликемии в группах с ИИ и ГИ. В контрольной группе пациентов с ИИ корреляционная связь Спирмена между показателями САД и средней гликемии оказалась слабой  $t=0,254$ , анализ значимости между двумя показателями не значим  $p_{эмп}=0,425$ . В группе пациентов с СД2 перенесших ИИ показатель тесноты связи оказался слабым  $t=0,188$ , анализ значимости между двумя показателями не значим  $p_{эмп}=0,628$ . В группе пациентов с ВСД перенесших ИИ показатель тесноты связи оказался слабым  $t=0,378$ , анализ значимости между двумя показателями не значим  $p_{эмп}=0,403$ . В группе пациентов с СД2 перенесших ИИ показатель тесноты связи оказался слабым  $t=0,866$ , анализ значимости между двумя показателями значима  $p_{эмп}=0,026$ .

При статистическом сравнении групп пациентов получающих ПССП и пациентов, получающих терапию инсулином по показателю гликемии с помощью рангового критерия дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (Н-критерий Краскела-Уоллиса) выявлено статистически значимое различие данных групп: критерий  $KWH=5,707$ ;  $p=0,017$  ( $p<0,05$ ). Это свидетельствует о высокой вариабельности гликемии в группе пациентов получающих инсулин. Статистический анализ показал достоверную зависимость коэффициента вариабельности гликемии у живых и умерших пациентов с СД2 и ВСД. Графическое изображение представлено на рисунке 12.

Рисунок 12 - Диаграмма размаха показателей гликемии для двух групп пациентов с ПССП и инсулином (на диаграмме; метка – среднее, бокс – стандартная ошибка среднего, размах – стандартное среднеквадратичное отклонение среднего).



Кроме того, с течением времени СД сопровождается большей суточной вариацией глюкозы в крови. Кажется, что гликемическая изменчивость имеет более вредные влияния чем устойчивая гипергликемия на фоне развития диабетических осложнений. Большая гликемическая вариабельность увеличивает недолгосрочную смертность у критических пациентов в стационаре, и был лучшим предиктором смертности в отделении интенсивной терапии, чем средний уровень глюкозы.

Многочисленные исследования СД показало, что если уровень глюкозы через час после завтрака был 9,92 мм/л или более, смертность вследствие ИМ достоверно увеличивается у пациентов с СД2. Таким образом, улучшение постпрандиальной гипергликемии может привести к профилактика ССЗ.

СД2 является одним из факторов риска ИБС, инсульта, заболеваний периферических артерий, и плохо контролируемая ГГ в значительной степени связана с осложнениями СД [106].

Кроме того, с течением времени СД сопровождается большей суточной вариацией глюкозы в крови [107]. Кажется, что гликемическая изменчивость имеет более вредные влияния чем устойчивая гипергликемия на фоне развития диабетических осложнений [108]. Большая гликемическая вариабельность увеличивает недолгосрочную смертность у критических пациентов в стационаре [109], и был лучшим предиктором смертности в отделении интенсивной терапии, чем средний уровень глюкозы [110].

Гликемическая вариабельность (ГВ) общая для острого периода инсульта и можно более вероятно предполагать СД и сердечный приступ [111].



Наше исследование продемонстрировало что более высокая ГВ у больных с СД2 и ВСД с острым ИИ был значительно связан с повышенным риском смертности от ССЗ.

Острая гипергликемия при поступлении присутствует у 40% больных с острым инсультом, и связан с увеличением краткосрочной и долгосрочной смертности [112].

ГВ может оказать воздействие на сосудистые осложнения у пациентов с СД2 больше, чем хроническая гипергликемия или простой эпизод острая гипергликемия [113].

ГВ во время колебания гликемии показало более специфическое влияние на оксидативном стресс, чем хроническая устойчивая гипергликемия у больных СД [114].

Методика расчета вариабельности гликемии, для начала рассчитывают средние и медианы значения глюкозы при поступлении. Гипогликемию определяли как капиллярную глюкозу крови  $<3.86$  мм/л. В клинической практике не существует золотого стандарта измерения ГВ. Большинство исследователей сходятся во мнении, что эти стандартные измерения вариабельности гликемии должны быть более чувствительными, надежными, воспроизводимыми и простыми для понимания. Диапазон глюкозы является одним из самых простых и легких показателей для расчета, и этот индекс ГВ связан со смертностью у пациентов с острым инфарктом миокарда и с критическими заболеваниями. Таким образом, ГВ во время госпитализации оценивали как диапазон (максимум–минимум) глюкозы во время госпитализации.

На сегодняшний момент отсутствует метод «золотого» стандарта измерения ГВ в клинической практике. Самый простой способ вычисления гликемической вариации: высчитать стандартное отклонение и коэффициент вариабельности гликемии. Кроме того, стандартное отклонение, как мера используется для прогнозирования смертности реанимационных пациентов [115].

Проспективное исследование, проведенное на 100 пациентах с СД1 не подтвердил никакой связи между стандартным отклонением и микрососудистыми осложнениями при расчете кратковременной вариабельности гликемии [126]. Однако, они нашли что вариабельность гликемии была существенно связана с наличием периферической нейропатии и была пограничным предиктором его заболеваемости(коэффициент опасности, 1,73;  $P=0,07$ ), предлагая что слабая нервная система может быть уязвима к вариабельности гликемии.

Три ретроспективных исследования проанализировали вариабельность гликемии как предиктор смертности у взрослых в отделении интенсивной терапии, заключая, что вариабельность гликемии, измеренный как стандартное отклонение, был значительным предиктором смертности независимо от тяжести заболевания [127]. Анализ групп больных с СД не выявлено связи с выживаемостью в отличие от больных без СД [128]. Благодаря этим

результатам можно предположить, что пациенты с СД “привыкают” к изменениям уровня глюкозы, делая их более разрушительными.

Ретроспективное исследование 935 пациентов показало, что вариабельность гликемии, измеренное отношением стандартного отклонения и коэффициента вариации, независимо связано с более длительным сроком пребывания и большим 90-дневной смертностью у критических больных. Эти связи были независимо от возраста, расы, лечения, предыдущего диагноза СД, гликированного гемоглобина, индекс массы тела, использование регулярного инсулина, среднего уровня глюкозы и гипогликемии [129].

Не маловажным остается вопрос дальнейшего лечения пациентов с СД2 типа перенесших ОНМК. В выборе терапии надо учитывать не только конкретную ситуацию, но и как влияет сахароснижающий препарат на вариабельность гликемии. Мы анализировали несколько работ посвященных этой теме.

Например, Эксенатид, аналог ГПП-1, имеет результаты об уменьшении риска для вариабельности гликемии в большей степени, чем инсулин гларгин или глимепирид, даже при одинаковых средних уровнях глюкозы [122].

Исследования показали, что добавление препаратов группы ингибиторов ДПП-4 с метформином при СД2 типа значительно уменьшил вариабельность гликемии, хотя главным образом этот эффект был при снижении базальной гипергликемии [123].

Новые аналоги ультра-длинного базального инсулина такие как деглюдек, который отличается от человеческого инсулина удалением аминокислоты треонина в позиции В30, и гларгин 300, новый состав, содержащий гларгин в концентрации 300 ед/мл, а не обычные 100 ед/мл, имеют потенциал для изменения вариабельности гликемии, меньшим для ночной гипогликемии, и большей для потери веса [124].

Несмотря на отсутствие консенсуса относительно того, как измерять вариабельность гликемии, показано, что увеличение этого параметра приводит к худшим исходам в много клинических исследованиях. У больных инсультом, худшие результаты связанные с гипергликемией и недостаток пользы от него должен сопровождаться поиском лучших способов борьбы с гипергликемией [125].

В исследовании контроль гликемии был 4 раза в сутки, этот метод имеет недостаток, такой как щелчковые показатели концентрации глюкозы крови. Однако гликемическая вариабельность связана с частотой контроля гликемии. ГВ в течение первых 3 больничных дней после острого ИИ у больных СД тесно связана с последующими СС-событиями в течение ближайших 3 месяцев.

Многочисленные исследования СД показало, что если уровень глюкозы через час после завтрака был 9.92 мм/л или более, смертность вследствие ИМ достоверно увеличивается у пациентов с СД2 [116]. Таким образом, улучшение постпрандиальной гипергликемии может привести к профилактика ССЗ.

Для демонстрации нарушений углеводного обмена у пациентов с СД2 и ВСД2 на фоне ОНМК с контролем суточной гликемии мы приведем 2 клинических примера.

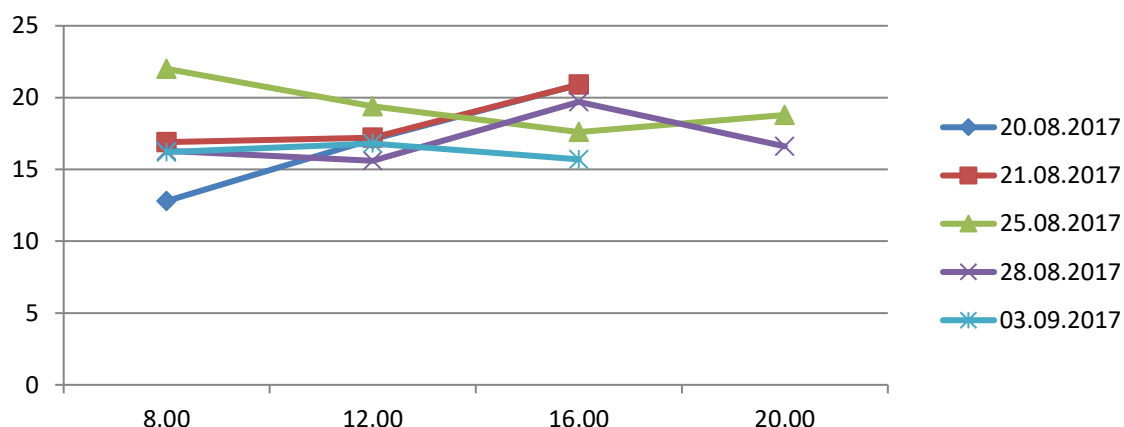
### 3.3 Клинические случаи.

**Клинический пример 1.** Пациент О, 61 лет, СД2 установлен во время госпитализации в отделение «инсультный центр» по поводу: Ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии с формированием очагов инфаркта в правой лобно-теменной области на фоне артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, сахарного диабета, церебрального атеросклероза. Левосторонний гемипарез. Артериальная гипертензия I ст, риск 4. Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолия. ХСН 2 ФК. Сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный, средней степени тяжести, декомпенсированный. В течение многих лет болен АГ, ИБС. Нарушения ритма. Гипотензивные и антиаритмические средства принимал регулярно.

Во время госпитализации отмечалась гипергликемия. В течение нескольких дней проводился контроль гликемии: от 20.08.17: 12,8-17,1-20,9 мм/л, от 21.08.2017: 16,9-17,2-20,9 мм/л, от 25.08.2017: 22,0-19,4-17,6-18,8 мм/л, от 28.08.2017: 16,3-15,6-19,7-16,6 мм/л, от 03.09.2017: 16,2-16,8-15,7 мм/л. В связи с неудовлетворительным гликемическим статусом назначена инсулинотерапия: инсулин Актрапид 8-10-10 ЕД, инсулин Протофан 8-12 ЕД п\к.

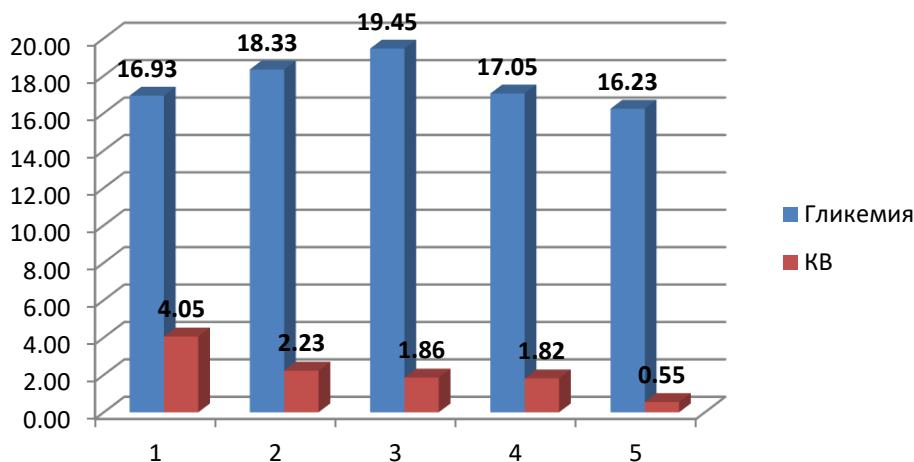
Данные суточной гликемии пациента 1, представлены на рисунке 13.

Рисунок 13 - Данные суточной гликемии пациента 1.



На примере клинического случая 1 пациента, можно судить о течении ОНМК у пациента с СД2. Отмечается резистентность к сахароснижающей терапии, что связано с активацией симпатoadреналовой системы, вариабельности гликемии, изначальной декомпенсацией СД, не соблюдения диеты, высоких уровней АД. Несмотря на интенсифицированную инсулинотерапию, уровень гликемии в течение нескольких суток оставался высоким. У пациента развилось ОНМК на фоне декомпенсированного СД2 типа, АГ, нарушенного липидного спектра. В принципе течение инсульта не зависило от уровня гликемии, связано с выраженной инсулинорезистентностью. Средние значения гликемии и коэффициент вариабельности с целевым уровнем стандартного отклонения оставались высокими на весь период наблюдения (рисунок 14).

Рисунок 14 - Средние значения гликемии и коэффициент вариабельности с целевым уровнем стандартного отклонения.



Клинический пример 2. Пациентка Р, 70 лет, госпитализирована в отделение «инсультный центр» в коматозном состоянии по поводу: Повторный ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии. Артериальная гипертензия 3 ст, риск 4. Атеросклероз аорты и ее ветвей. Отек головного мозга. Синдром полиорганной недостаточности. Двусторонняя гипостатическая пневмония. ОПН.

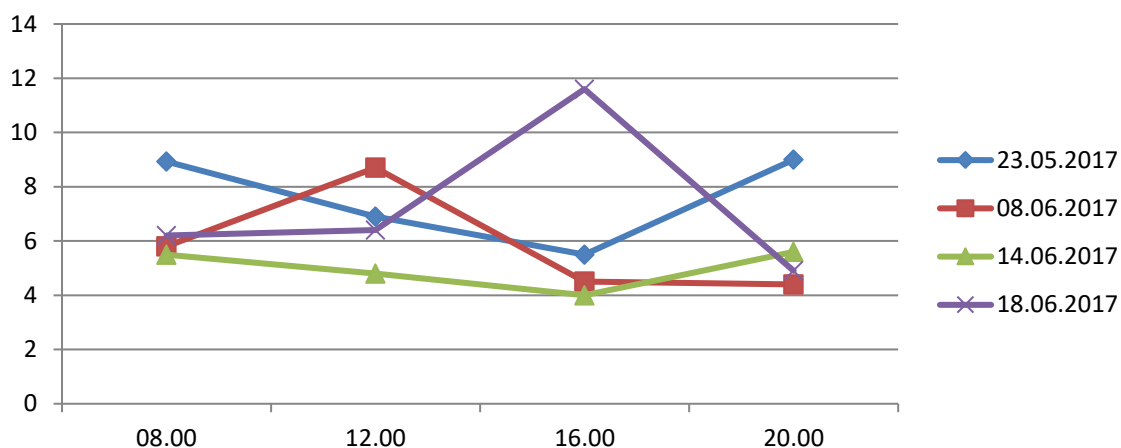
Ухудшение состояния постепенно в течение 2 дней. Накануне перестала открывать глаза, слабо реагировала на голос, не глотала. Сегодня состояние ухудшилось, появилось шумное дыхание. Вызвана бригада СМП, госпитализирована в стационар.

Из анамнеза перенесла ишемический инсульт в 2005 г. Повторная госпитализация с 22.04.17 по 04.05.17 г. с д/з: Ишемический инсульт в бассейне правой мозговой артерии с формированием зоны ишемии в теченно-затылочной доле правой гемисферы на фоне артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза. Левосторонний глубокий гемипарез. Дизартрия. по настоянию родственников была выписана. В течение многих лет болевает АГ. Регулярно принимает гипотензивную терапию. Дома пациентка находилась на постельном режиме, отказывалась от еды и жидкости, периодически поперхивалась. Во время госпитализации отмечалась гипергликемия. В течение нескольких дней проводился контроль гликемии: от 23.05.17: 8,93-6,9-5,5-9,0 мм\л, от 08.06.2017: 5,8-8,7-4,5-4,4 мм/л, от 14.06.2018: 5,5-4,8-4,0-5,6 мм/л, от 18.06.17: 6,2-6,4-11,6-4,9 мм/л.

Причина смерти: Отек головного мозга с вклиниением в большое затылочное отверстие. СПОН.

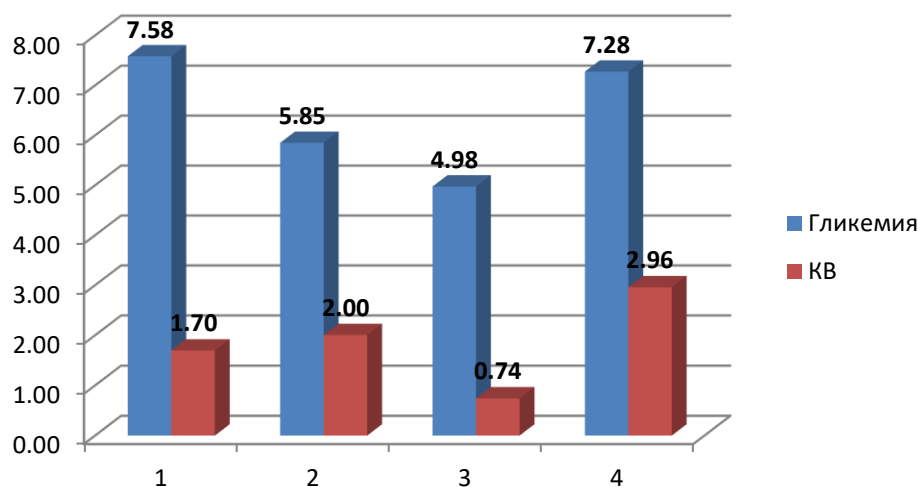
Данные суточной гликемии в виде графика представлены на рисунке 15.

Рисунок 15 - Данные суточной гликемии пациента 2



Также были рассчитаны средние показатели гликемии и коэффициент вариабельности с целевым уровнем стандартного отклонения, которые оставались высокими на весь период наблюдения (рисунок 16). Если сравнивать показатели коэффициента вариабельности с целевым уровнем стандартного отклонения первого и второго клинического случая, в первом случае отмечается снижение этого показателя, во втором повышение.

Рисунок 16 – Средние показатели гликемии и коэффициент вариабельности с целевым уровнем стандартного отклонения



Второй клинический случай умершего пациента продемонстрировал как влияет компенсаторная стрессовая гипергликемия на исход заболевания. Причиной летального исхода являлась не только ГГ, но и другие сопутствующие факторы риска, характерные для ОНМК. Но, не равномерные колебания гликемии пагубно сказались на конечном результате. Возможно, у пациентки были ранние нарушения углеводного обмена.

СД связан с повышенным риском и худшим прогнозом у больных острым ишемическим инсультом [117]. Пациенты с гипергликемией при поступлении и во время госпитализации, что в первую очередь отмечается у больных СД, чаще имеют худшие клинические исходы по сравнению с пациентами с нормогликемией [118]. Гипергликемия оказывает пагубное действие в случаях

ишемии головного мозга вследствие повышенного окислительного стресса, воспаления, апоптоза и ингибирования фибринолиза [119]. Однако благотворное влияние интенсивного снижения уровня глюкозы на клинические исходы после острого ишемического инсульта остается неясным.

Сообщается, что повышенные колебания уровня глюкозы в крови связаны с плохими исходами у тяжелобольных пациентов. Хотя несколько исследований показали, что нервная система уязвима к гликемическому отклонению [120], роль вариабельности гликемии в исходах пациентов с острым ишемическим инсультом остается неясной. Поэтому не исключено, что высокий уровень ГВ будет связан с плохими функциональными исходами у пациентов с острым ИИ, независимо от наличия гипер- или гипогликемии [121].

Связь между вариабельностью гликемии и плохим исходом у пациентов с острым инсультом можно объяснить с различных точек зрения. Во-первых, увеличение вариабельности гликемии указывает на слабый контроль СД. Таким образом, вариабельность гликемии может служить маркером для плохого контроля СД до инсульта [130]. Во-вторых, сообщалось, что ГГ при поступлении возникает в результате стрессовой реакции после инсульта, при которой ГГ ассоциируется с повышенным уровнем кортизола [131]. По мере того как размер ишемии увеличивается, уровень кортизола сыворотки также пропорционально увеличился бы [132].

Начальная тяжесть инсульта была значительно связана с увеличением вариабельности гликемии. Отчасти это объясняется тем, что высокий уровень вариабельности гликемии отражает тяжесть ИИ. В-третьих, несколько исследований показали, что повышение уровня ГВ может предсказать гипогликемические эпизоды у пациентов с СД2 типа [133]. Гипогликемия является значительным предиктором худших исходов в различных клинических условиях [134]. Известно, что увеличение вариабельности гликемии является маркером гипогликемии [134]. Таким образом, увеличение диапазона глюкозы может повлиять на результаты через вредные воздействия явной или скрытой гипогликемии.

Интенсивная инсулинотерапия у больных острым инсультом не показала своей эффективности в функциональном исходе и летальности [135].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты исследования демонстрируют тесную взаимосвязь между характером течения и прогнозом ОНМК и сахарным диабетом. В наибольшей степени это характерно для ИИ. Однако как при ИИ, так и при ГИ наличие гипергликемии является плохим прогностическим признаком.

Гипергликемия в острый период инсульта последовательно была связана с плохим клиническим исходом, она увеличивает объем инфаркта, повышает воспаление, оказывает токсическое действие и влияет на сосудистую сеть головного мозга.

Необходимо внедрение в протоколы ведения больных с острой стадией ОНМК обязательного определения уровня глюкозы в крови не менее 4-х в течение суток, в период острой стадии первые 3-е суток рекомендовано контроль гликемии более 8 раз для выбора адекватной терапии.

Сахароснижающая терапия у больных с СД в остром периоде ОНМК не должна носить агрессивный характер в плане снижения гликемии до нормальных показателей. Целевые показатели среднего уровня гликемии рекомендовано поддерживать на уровне 7.7-9.92 ммоль/л. При оценке суточного колебания гликемии рекомендовано оценивать коэффициент вариабельности с целевым уровнем стандартного отклонения 1.25 – 1.50.

Дальнейший перевод на пероральные сахароснижающие препараты должны быть индивидуализированы.

## **ВЫВОДЫ**

1. Среди пациентов, госпитализированных по поводу ОНМК, нарушенный углеводный обмен зарегистрирован у 62% больных с ИИ и у 63% больных с ГИ.
2. Среди умерших пациентов с ИИ нарушенный углеводный обмен зарегистрирован в 93% случаев в сравнении с 59% случаев у выживших больных.
3. Среди умерших пациентов с ГИ нарушенный углеводный обмен зарегистрирован в 90% случаев, в сравнении с 55% случаев у выживших больных.
4. ИИ достоверно чаще выявляется у больных с ранее установленным диагнозом СД2, при ГИ чаще регистрируется ВСД и ГГ.
5. Наиболее высокий уровень вариабельности гликемии выявлен у пациентов с СД и ВСД на фоне инфузионной инсулинотерапии.





## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. В клинической практике врача эндокринолога, невролога, реаниматолога при ведении больных с СД и ОНМК необходимо внедрение определения глюкозы в крови не менее 4-х раз в течение суток.
2. Целевые показатели среднего уровня гликемии у больных с СД в остром периоде ОНМК рекомендовано поддерживать на уровне 7.7-9.92 ммоль/л. При оценке суточного колебания гликемии рекомендовано оценивать коэффициент вариабельности с целевым уровнем стандартного отклонения 1.25 – 1.50.
3. Показания для инфузионной инсулинотерапии:
  - у пациентов получающих тромболизис;
  - находящихся в реанимационном отделении;
  - диабетический кетоацидоз/гиперосмолярный синдром;
  - тяжелая постоянная гипергликемия которые имеют постоянную тяжелую гипергликемия.

### **Лабораторный контроль:**

1. Контроль гликемии ежечасно до снижения гликемии до 13.77 мм/л, затем 1 раз в 3 ч.
2. целевые уровни гликемии 7.71-9.92 мм/л
3. Уровень гликемии 2.75-3.86 мм/л считается эпизодом гипогликемии, а уровень глюкозы 2.20-2.75 мм/л считается тяжелой гипогликемии.
4. При гипогликемии контроль гликемии каждые 15 минут до ликвидации гипогликемии.

Рекомендации по инсулинотерапии представлены на таблице 1.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition, 2013-2017 гг; [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org).
2. Huifang Liang, Carlos Vallarino, Guiandre Joseph, Sudhakar Manne, Alfonso Perez, and Shumin Zhang. Increased Risk of Subsequent Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study Using the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2014;37:1329–1337.
3. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015, World Health Organization, 2015.
4. Benjamin M Leon and Thomas M Maddox. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015 Oct 10; 6(13): 1246–1258.
5. Mijajlović MD, Aleksić VM, Šternić NM, Mirković MM, Bornstein NM. Role of prediabetes in stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Feb, 2;13:259-267.
6. Y. Béjot, M. Giroud. Stroke in diabetic patients. *Diabetes & Metabolism* Volume 36, n° S3 pages 84-87 (octobre 2010).
7. Singh A, Brooks D.D. Prestroke glycemia in patients with diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Jul 3.S18714021(17)30196-0.
8. Antonino Tuttolomondo, Carlo Maida, Rosario Maugeri, Gerardo Iacopino and Antonio Pinto. Relationship between Diabetes and Ischemic Stroke: Analysis of Diabetes- Related Risk Factors for Stroke and of Specific Patterns of Stroke Associated with Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*. April 30, 2015.
9. Т.Т.Батышева, А.А.Рыжак, Л.А.Новикова. Особенности ОНМК у больных сахарным диабетом. *Лечащий врач* выпуск #01/04.
10. World Health Organization. Global report on diabetes. Accessed: October, 2011.
11. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group *N Engl J Med* 2008; 358:2545-2559.
12. Mukul Sharma MSc, MD, FRCPC Gordon J. Gubitzi MD, FRCPC. Management of Stroke in Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*, 2013.
13. De Fronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, et al. International Textbook of Diabetes Mellitus, 2 Volume Set, 4th Edition. Wiley-Blackwell, 2015.
14. Клинический протокол «Сахарный диабет» РК, 2017 год <https://diseases.medelement.com/disease/сахарный-диабет-2-типа-2017/15316>.
15. Тохтарова Н.Н. и соавт. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения Казахстана (результаты регистрового национального исследования NOMAD). *Medicine (Almaty)*- 2017 - №6 (180).
16. Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. Christopher S. Gray Jon F. Scott Joyce M. French K. G. M. M. Alberti Janice E. O'Connell *Age and Ageing*. 2004 Jan;33(1):71-7.

17. Centers for Disease Control and Prevention. Stroke. Accessed January 5, 2008.
18. World Stroke Organization, 2016. Facts and figures about stroke. [www.world-stroke.org](http://www.world-stroke.org).
19. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2016 г. [www.mz.gov.kz/ru/kategorii/statistika](http://www.mz.gov.kz/ru/kategorii/statistika).
20. Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, et al. Age-related changes in risk factor effects on the incidence of thromboembolic and hemorrhagic stroke. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:479–486.
21. Ohira T, Shahar E, Chambless LE, et al. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2006;37:2493–2498  
Ohira T, Shahar E, Chambless LE, et al. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2006;37:2493–2498.
22. David S. Siscovick, Nona Sotoodehnia, Thomas D. Rea, Trivellore E. Raghunathan, Xavier Jouven, and Rozenn N. Lemaitre. Type 2 diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac arrest in the community. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 Mar; 11(1): 53–59.
23. Megherbi SE, Milan C, Minier D, et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke*. 2003;34:688–694.
24. W Todd Cade. Diabetes-Related Microvascular and Macrovascular Diseases in the Physical Therapy Setting. *Phys Ther*. 2008 Nov; 88(11): 1322–1335.
25. Friedlander AH, Maeder LA. The prevalence of calcified carotid artery atheromas on the panoramic radiographs of patients with type 2 diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;89:420–424.
26. Marjukka Hyvärinen, MSC, Qing Qiao, MD, PHD, Jaakko Tuomilehto, MD, PHD, Tiina Laatikainen, MD, PHD, Robert J. Heine, MD, PHD, Coen D.A. Stehouwer, MD, PHD, K. George M.M. Alberti, MD, PHD, Kalevi Pyörälä, MD, PHD, Björn Zethelius, MD, PHD, Birgitta Stegmayr, MD, PHD, and for the DECODE Study Group. Hyperglycemia and Stroke Mortality. Comparison between fasting and 2-h glucose criteria. *Diabetes Care*. 2009 Feb; 32(2): 348–354.
27. Donghua Mi, Pingli Wang, Bo Yang, Yuehua Pu, Zhonghua Yang, and Liping Liu. Correlation of hyperglycemia with mortality after acute ischemic stroke. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018; 11: 1756285617731686.
28. Antonino Tuttolomondo, Carlo Maida, Rosario Maugeri, Gerardo Iacopino and Antonio Pinto. Relationship between Diabetes and Ischemic Stroke: Analysis of Diabetes-Related Risk Factors for Stroke and of Specific Patterns of Stroke Associated with Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*. April 30, 2015.
29. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia*. 1991;34:877–890.

- 30.Hadi ARHadi and Jassim Al Suwaidi. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2007 Dec; 3(6): 853–876.
- 31.Askiel Bruno, MD, MS, David Liebeskind, MD, Qing Hao, MD, PhD, RadoslavRaychev, MD and for the UCLA Stroke Investigators. Diabetes Mellitus, Acute Hyperglycemia, and Ischemic Stroke. *Curr Treat Options Neurol.* 2010 Nov; 12(6): 492–503.
- 32.Rong Chen, MD, MS, Bruce Ovbiagele, MD, and Wuwei Feng, MD, MS. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci.* 2016 Apr; 351(4): 380–386).
- 33.Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR: Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 100: 1134 –1146, 1999.
- 34.Nyo Nyo Tun, Ganesan Arunagirinathan, Sunil K Munshi, and Joseph M Pappachan. Diabetes mellitus and stroke: A clinical update. *World J Diabetes.* 2017 Jun 15; 8(6): 235–248.
- 35.Ormstad H, Aass HC, Amthor KF, Lund-Sørensen N, Sandvik L. Serum levels of cytokines, glucose, and hemoglobin as possible predictors of poststroke depression, and association with poststroke fatigue. *Int J Neurosci.* 2012;122:682–90.
- 36.Quast MJ, Wei J, Huang NC, et al. Perfusion deficit parallels exacerbation of cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997;17:553–559.
- 37.Scott JF, Robinson GM, French JM, et al. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke* 1999; 30:793-9.
- 38.Van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke*1993;24:1129-32.
- 39.Szczudlik A, Slowik A, Turaj W, et al. Transient hyperglycemia in ischemic stroke patients. *Journal of the Neurological Sciences* 2001;189:105-11.
- 40.Levine SR, Welch KM, Helpert JA, Chopp M, Bruce R, Selwa J, et al. Prolonged deterioration of ischemic brain energy metabolism and acidosis associated with hyperglycemia: human cerebral infarction studied by serial 31P NMR spectroscopy. *Ann Neurol.*1988; 23: 416–8.
- 41.Siesjö BK, Bendek G, Koide T, Westerberg E, Wieloch T. Influence of acidosis on lipid peroxidation in brain tissues in vitro. *J Cereb Blood Flow Metab.*1985; 5: 253–8.
- 42.Olsen TS, Larsen B, Herning M, Skriver EB, Lassen NA. Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue: evidence of an ischemic penumbra in patients with acute stroke. *Stroke.* 1983; 14: 332–41.
- 43.Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest.*1997; 100: 1230–9.
- 44.Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of

- published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*.1999; 22: 233–40.
- 45.Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumenthal HT. An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation*.1962; 25: 663–73.
  - 46.Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima media thickness: a population based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med*.1991; 229: 225–31.
  - 47.Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, et al. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *Br Med J*. 1997;314:1303–1306.
  - 48.Song EC, Chu K, Jeong SW, et al. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2003;34:2215–2220.
  - 49.Dietrich WD, Alonso O, Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke*.1993; 24: 111.
  - 50.De Courten-Myers GM, Kleinholz M, Holm P, DeVoe G, Schmitt G, et al. Hemorrhagic infarct conversion in experimental stroke. *Ann Emerg Med*.1992; 21: 121–6.
  - 51.Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Chi TL, Hu W, Wein TH, et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator–related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke*.1999; 30: 34–9.
  - 52.Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947.
  - 53.Yu KH, Hong KS, Lee BC, Oh MS, Cho YJ, Koo JS, et al. Comparison of 90-day case-fatality after ischemic stroke between two different stroke outcome registries using propensity score matching analysis. *Acta Neurol Scand*. 2011;123:325–31.
  - 54.Zsuga J, Gesztelyi R, Kemeny-Beke A, Fekete K, Mihalka L, Adrienn SM, et al. Different effect of hyperglycemia on stroke outcome in non-diabetic and diabetic patients – A cohort study. *Neurol Res*. 2012;34:72–9.
  - 55.Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–986.
  - 56.Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107:1058–1070.
  - 57.Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J ClinEndocrinolMetab*. 2009;94:410–415.
  - 58.Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683– 689, 2001.

59. Tuttolomondo A, Pinto A, Salemi G, Di Raimondo D, Di Sciacca R, Fernandez P, Ragonese P, Savettieri G, Licata G. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome. *NutrMetabCardiovasc Dis.* 2008;18:152–157.
60. NyoNyoTun, GanesanArunagirinathan, Sunil K Munshi, and Joseph M Pappachan Diabetes mellitus and stroke: A clinical update, *World J Diabetes.* 2017 Jun 15; 8(6): 235–248.
61. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke.* 2001;32:2426–2432.
62. Bangen KJ, Gu Y, Gross AL, Schneider BC, Skinner JC, Benitez A, Sachs BC, Shih R, Sisco S, Schupf N, et al. Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Change in a Multiethnic Elderly Cohort. *J AmGeriatrSoc.* 2015;63:1075–1083.
63. AdriàArboix, Antoni Rivas, Luis García-Eroles, Lourdes de Marcos, Joan Massons, and Montserrat Oliveres. Cerebral infarction in diabetes: Clinical pattern, stroke subtypes, and predictors of in-hospital mortality. *BMC Neurol.* 2005 Apr 15;5(1):9.
64. Какорин С.В., Туляков Э.В., Мкртумян А.М. Острое нарушение мозгового кровообращения у больных с Сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2013;(1):63-70.
65. Royal College of Physicians; Intercollegiate Working Party. National Clinical Guidelines for Stroke – Fifth Edition 2016.
66. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–2572
67. Schernthaner G, Schernthaner GH. Pharmacotherapy of Diabetes: New Developments. CE Mogensen; 2008. Metformin – From Devil to Angel; pp. 77–86.
68. Deacon CF, Lebovitz HE. A comparative review of DPP-4 inhibitors and Sulphonylureas. *Diabetes ObesMetab.* 2015.
69. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, et al. Proportion of patients at HbA1c target. *DiabetesObesMetab.* 2012;14:228–233.
70. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998.
71. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, Zhou Z, Tang W, Zhao J, Cui L, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013.
72. Mazzone T, Meyer PM, Feinsein SB, Davidson MH, Kondos GT, D’Agostino RB, Perez A, Provost JC, Haffner SM. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA.* 2006.

73. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015.
74. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998.
75. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspectivepioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279–1289.
76. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281:2005–2012.
77. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–242.
78. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:475–483.
79. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–322.
80. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015.
81. Trial Investigators ORIGIN, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319–328.
82. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1772–1780.
83. Wanner C, Lachin JM, Fitchett DH, et al. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2015.
84. Ou SM, Shih CJ, Chao PW, et al. Effects on clinical outcomes of adding Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors versus Sulfonylureas to Metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2015.



85. Li J, Tong Y, Zhang Y, Tang L, et al. Effects on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes by Comparing Insulin With Oral Hypoglycemic Agent Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *ClinTher*. 2016.
86. Viscoli CM, Brass LM, Carolei A et al (2014) Pioglitazone for secondary prevention after ischemic stroke and transient ischemic attack: rationale and design of the Insulin Resistance Intervention after Stroke Trial. *AmHeart J* 168:823–829.
87. Nazer LH, Chow SL, Moghissi ES. Insulin infusion protocols for critically ill patients: a highlight of differences and similarities. *EndocrPract*. 2007;13:137–46, класс IV.
88. Askiel Bruno, Valerie L. Durkalski, Christiana E. Hall, Rattan Juneja, William G. Barsan, Scott Janis, William J. Meurer, Amy Fansler, and Karen C. Johnston, on behalf of the SHINE investigators. The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) Trial protocol; a randomized, blinded, efficacy trial of standard versus intensive hyperglycemia treatment in acute stroke. *Int J Stroke*. 2014 Feb; 9(2): 246–251).
89. Hankey GJ, Anderson NE, Ting RD, Veillard AS, Romo M, Wosik M, Sullivan DR, O’Connell RL, Hunt D, Keech AC. Rates and predictors of risk of stroke and its subtypes in diabetes: a prospective observational study. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2013;84:281–287.
90. Poppe AY, Majumdar SR, Jeerakathil T, Ghali W, Buchan AM, Hill MD. Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *DiabetesCare*. 2009;32:617–622.
91. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI, Rosenfield K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke
92. Dluhy R.G., McMahon G.T. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials, *New England Journal of Medicine*, 2008 Vol.358, P.2560-2572.
93. Jørgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994 Oct;25(10):1977-84.
94. Andrew A. Wong and Stephen J. Early changes in physiological variables after stroke. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008 Oct-Dec; 11(4): 207–220.
95. Siva Ranganathan Green<sup>1</sup>, Lokesh S, Tony Kadavanu Mathew, Jayasingh K, Ragupathy S. A study of stress hyperglycemia and its relationship with the neurological outcome in patients presenting with acute ischemic stroke. *International Journal of Advances in Medicine* Green SR et al. *Int J AdvMed*. 2016 Aug;3(3):546-551.
96. Poornima Venkat, PhD; Michael Chopp, PhD. Blood-Brain Barrier Disruption, Vascular Impairment, and Ischemia/Reperfusion Damage in Diabetic Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jun 1.

97. Rong Chen, MD, MS, Bruce Ovbiagele, MD, and Wuwei Feng, MD, MS. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci*. 2016 Apr; 351(4): 380–386.
98. Ntaios G, Papavasileiou V, Bargiota A, Makaritsis K, Michel P. Intravenous insulin treatment in acute stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2014;9:489–93.
99. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Evolving paradigms in neuroimaging of the ischemic penumbra. *Stroke* 2004; 35: 2662–2665.
100. Quast MJ, Wei J, Huang NC, et al. Perfusion deficit parallels exacerbation of cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997;17:553–559.
101. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, et al. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *Br Med J*. 1997;314:1303–1306.
102. Christensen H, Boysen G. Blood glucose increases early after stroke onset: A study on serial measurements of blood glucose in acute stroke. *Eur J Neurol* 2002; 9: 297–301.
103. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. Prevalence of admission hyperglycaemia across clinical subtypes of acute stroke. *Lancet* 1999; 353: 376–7.
104. M.F. Bellolio R.M., Gilmore L.G. Stead Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 9 2011.
105. Mukul Sharma, Gordon J. Gubitz. Management of Stroke in Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*, 2013. Canadian Diabetes Association.
106. Stratton I.M., Adler, A.I., Neil, H. A., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., Holman, R. R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. [Research Support, Non-U.S. Gov't] *BMJ*, 321(7258), 405–412.
107. Egi M., Bellomo R., Stachowski E., French C. J., Hart G., & Stow P. (2007). Circadian rhythm of blood glucose values in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 35(2), 416–421.
108. Ceriello A., Esposito K., Piconi L., Ihnat M. A., Thorpe J. E., Testa R., Giugliano D. (2008). Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 57(5), 1349–1354.
109. Al-Dorzi H., Tamim H., & Arabi Y. (2010). Glycaemic fluctuation predicts mortality in critically ill patients. *Anaesthesia and Intensive Care*, 38(4), 695.
110. Zuo Y.Y., Kang Y., Yin W.H., Wang B., & Chen Y. (2012). The association of mean glucose level and glucose variability with intensive care unit mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Journal of Critical Care*, 27(2), 146–152.

111. Williams L., Rotich J., Qi R., Fineberg N., Espay A., Bruno, A., Tierney W. (2002). Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology*, 59(1), 67–71.
112. Hu G.C., Hsieh S. F., Chen Y.M., Hsu H.H., Hu Y.N., & Chien K.L. (2012). Relationship of initial glucose level and all-cause death in patients with ischaemic stroke: the roles of diabetes mellitus and glycated hemoglobin level. *European Journal of Neurology*, 19(6), 884–891.
113. Mo Y., Zhou J., Li M., Wang Y., Bao Y., Ma X., Li M. (2013). Glycemic variability is associated with subclinical atherosclerosis in Chinese type 2 diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology*, 12(1), 15–1186.
114. Monnier L., Mas E., Ginet C., Michel F., Villon L., Cristol J.P., & Colette C. (2006). Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 295(14), 1681–1687.
115. Siegelaar S.E., Holleman F., Hoekstra J. B., & DeVries, J. H. (2010). Glucose variability; does it matter? *Endocrine Reviews*, 31(2), 171–182.
116. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J: Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577–1583.
117. Megherbi S.E, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby GV, Tilling K, et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke*. 2003;34:688–694.
118. Capes S.E, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32:2426–2432
119. Rizk N.N, Rafols J, Dunbar J.C. Cerebral ischemia induced apoptosis and necrosis in normal and diabetic rats. *Brain Res*. 2005;1053:1–9.
120. Bragd J, Adamson U, Bäcklund L.B, Lins P.E, Moberg E, Oskarsson P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab*. 2008;34:612–616.
121. Young Seo Kim, Chulho Kim, Keun-Hwa Jung, Hyung-Min Kwon, Sung Hyuk Heo, Beom Joon Kim, Young Dae Kim, Jeong-Min Kim, and Seung-Hoon Lee. Range of glucose as a glycemic variability and 3-month outcome in diabetic patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2017; 12(9): e0183894. Published online 2017 Sep 7.
122. Irace C, Fiorentino R, Carallo C, Scavelli F, Gnasso A. Exenatide improves glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(12):1261–3
123. Guerci B, Monnier L, Serusclat P, Petit C, Valensi P, Huet D, et al. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: results from the randomized Optima study. *Diabetes Metab*. 2012;38(4):359–66.

124. Briyal S, Gulati K, Gulati A. Repeated administration of exendin-4 reduces focal cerebral ischemia-induced infarction in rats. *Brain Res.* 2012;1427:23–34
125. Emmanuel I., González-Moreno & Carlos R. Cámara-Lemarroy & José G. González-González & Fernando Góngora-Rivera. Glycemic Variability and Acute Ischemic Stroke: The Missing Link? Received: 10 February 2014.
126. Bragd J, Adamson U, Backlund LB, Lins PE, Moberg E, Oskarsson P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose selfmonitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab.* 2008;34(6 Pt 1):612–6.
127. Dossett L.A, Cao H, Mowery N.T, Dortch M.J, Morris Jr. J.M, May A.K. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg.* 2008;74(8):679–85. discussion 85.
128. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology.* 2006;105(2):244–52.
129. Mendez C.E, Mok K.T, Ata A, Tanenberg R.J, Calles-Escandon J, Umpierrez G.E. Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Care.* 2013;36(12):4091–7.
130. Hirsch I.B, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications.* 2005;19:178–181.
131. O'Neill P, Davies I, Fullerton K, Bennett D. Stress hormone and blood glucose response following acute stroke in the elderly. *Stroke.* 1991;22:842–847.
132. Monnier L, Wojtusciszyn A, Colette C, Owens D. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13:813–818.
133. Wang J.S, Lee I.T, Lee WJ, Lin S.D, Su S.L, Tu S.T, et al. Glycemic excursions are positively associated with changes in duration of asymptomatic hypoglycemia after treatment intensification in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Prac.* 2016;113:108–115.
134. Camara-Lemarroy C.R. Glucose and stroke: What about glycemic variability? *J Neurol Sci* 2017;373:242–243.
135. Gray C.S, Hildreth A.J, Sandercock P.A, O'Connell J.E, Johnston D.E, Cartledge N.E, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397–406.
136. Henderson J.N, Allen K.V, Deary I.J and Frier B.M. Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diab Med* 2003; 20: 1016–1021.
137. Gray C.S, Hildreth A.J, Sandercock P.A, et al. Glucosepotassium-insulin infusions in the management of postInternational stroke hyperglycaemia: the

- UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007; 6: 397–406.
138. Baker L, Juneja R, Bruno A. Management of hyperglycemia in acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Neurol*. 2011 Dec;13(6):616-28.
  139. Rocco A, Pasquini M, Cecconi E et al (2007) Monitoring after the acute stage of stroke a prospective study. *Stroke* 38:1225–1228.
  140. Jauch E, Saver J, Adams H et al (2013) Guidelines for the early management of patients with acute ischaemic stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44(3):870–947.
  141. American Diabetes Association (2016) Approaches to glyceemic treatment. *Diabetes Care* 39(Suppl 1):S52–S59.
  142. Adrià Arboix .Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases*. 2015 May 16; 3(5): 418–429.
  143. Konstantinos Avgerinos and Konstantinos Tziomalos. Effects of glucose-lowering agents on ischemic stroke. *World J Diabetes*. 2017 Jun 15; 8(6): 270–277.