

Резюме:

Обзор посвящён анализу существующих подходов к ведению больных сахарным диабетом при остром нарушении мозгового кровообращения. На основании данных мета-анализов клинических исследований определены целевые показатели гликемии в первые сутки острого нарушения мозгового кровообращения, изложена тактика ведения пациентов в первые сутки заболевания с позиций сторонников и противников инсулинотерапии, приведены плюсы и минусы различных способов введения инсулина, определены перспективы дальнейшего ведения пациентов с использованием сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения, целевой уровень гликемии, инсулинотерапия, персонализированная пероральная сахароснижающая терапия.

Конфликт интересов не заявляется

Abstract: The review is devoted to the analysis of existing approaches to the management of patients with diabetes mellitus with acute cerebrovascular accident. Based on data from meta-analyses of clinical studies, the target glycemic indicators on the first day of acute cerebral circulatory disorders were determined, the tactics of managing patients on the first day of the disease were presented from the standpoint of supporters and opponents of insulin therapy, the pros and cons of different ways of administering insulin are defined, the prospects for further managing patients with the use of glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus, acute stroke, target glycemia, insulin therapy, personalized oral hypoglycemic therapy.

Введение. Сахарный диабет (СД) – ключевая проблема современности, опасная своими сердечно - сосудистыми осложнениями. Самыми значимыми последствиями эпидемии СД являются сосудистые осложнения - нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей [1]. Распространенность острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в различных регионах Российской Федерации, по данным Национального регистра, у пациентов с СД 1 типа составляет от 1,2 до 7,6 %, у больных с СД 2 типа — 3,8-10,0 %. Летальность от ОНМК в различных регионах Российской Федерации составляет у больных СД 1 типа 10,5-24,1 %, у больных СД 2 типа — 13,9-38,1 % [2] . По данным других авторов, инсульт относится к основным причинам смерти больных СД 2 типа, и смертность составляет 20 % больных [3].

Летальность от всех цереброваскулярных заболеваний у больных с СД выше, чем в

популяции, причем после разделения причин смерти было показано увеличение летальности преимущественно от ишемического инсульта (ИИ) [4]. Известно, что гипергликемия, как и гипогликемия, значительно ухудшает прогноз у таких пациентов [5].

До настоящего времени не существует чётко структурированного подхода к ведению больных с СД на различных этапах данной сосудистой катастрофы. Кроме того, нет единого мнения, когда начинать инсулинотерапию у пациентов, страдающих сахарным диабетом, попавших в отделение реанимации ОНМК, какие целевые значения должны быть, какой вид инсулинотерапии предпочесть (подкожное или внутривенное введение инсулина короткого действия через инфузомат).

Кроме того, не определена оптимальная последующая терапия, при переводе пациента в неврологический стационар, а также дальнейшая тактика сахароснижающей терапии.

Анализ современных публикаций

Проблема целевых уровней гликемии в первые сутки при остром нарушении мозгового кровообращения

Группа исследователей, изучив следующие источники: Cochrane Stroke Group Trials Register (June 2010), CENTRAL (*The Cochrane Library* 2010, Issue 1), MEDLINE (с 1950 до 2010), EMBASE (с 1980 до июня 2010), CINAHL (с 1982 до 2010), Science Citation Index (до 2010), and Web of Science - ISI Web of Knowledge (с 1997 до 2010), исследования, в которые были включены 1296 participants (639 в группе лечения и 657 в группе контроля.), пришли к выводу, что поддержание уровня гликемии от 4 до 7,5 ммоль/л в остром периоде инсульта у больных сахарным диабетом не улучшало исход, значительно увеличивался риск гипогликемии и летального исхода [6].

Оптимальная целевая концентрация глюкозы в крови в острый период до сих пор остаётся остаётся не совсем ясной, в связи с чем Yatabe, T, Inoue, S, Sakaguch (2017) сравнили четырех различных целевых уровней глюкозы в крови (<110, 110-144, 144-180 и >180 мг / дл) с точки зрения пользы и риска терапии инсулином. Они включили все исследования из трех систематических обзоров и провели поиск в базах данных PubMed и Cochrane. Сетевой метаанализ включал 18 098 пациентов из 35 исследований. Целевые концентрации гликемии менее 110 мг / дл и 110–144 мг / дл были связаны с повышением риска гипогликемии в 4–9 раз по сравнению с 144–180 мг/дл и >180 мг / дл. Однако не было никаких существенных различий между целевыми концентрациями 144-180 и >180 мг / дл.

Этот сетевой мета-анализ не выявил существенных различий в риске смертности и среди четырех целевых диапазонов глюкозы в крови у больных пациентов, но показал, что

целевые уровни глюкозы в крови <110 и 110-144 мг / дл были связаны с более высоким риском гипогликемии, чем целевые уровни 144-180 и >180 мг / дл, тем самым также доказали, что целевой уровень гликемии в острый период должен быть 7,8- 10 ммоль/л [7].

The American Heart Association (AHA)/American Stroke Association guidelines for the рекомендуют пациентам с острым ишемическим инсультом достигать уровень гликемии в течении первых 24 часов в пределах уровне 7,8-10 ммоль/л [8].

Профессор Стронгин Л. Г. и соавторы (2014г) отмечают, что использование непрерывной внутривенной инфузии инсулина для контроля гликемии с целевым диапазоном 7,8—10,0 ммоль/л у больных с СД 2 типа в первые 24 ч инсульта имеет преимущество перед лечением дробными подкожными инъекциями инсулина в отношении уменьшения неврологической симптоматики [9].

Американская ассоциация кардиологов и Американская ассоциация по борьбе с инсультами (2015г) рекомендуют контролировать уровень гликемии, избегать развития как гипергликемии, так и гипогликемии (класс I; уровень доказательности C). (Пересмотрено в сравнении с предыдущими рекомендациями)[10].

Тактика сахароснижающей терапии в первые сутки острого нарушения мозгового кровообращения

Согласно Алгоритму специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [1] показаниями к инсулинотерапии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения служат:

- любая степень нарушения сознания.
- дисфагия,
- парентеральное питание, питание через зонд,
- стойкое повышение гликемии более 10 ммоль/л.

Вместе с тем, не указываются предпочтительные пути введения, а также тактика инсулинотерапии. Кроме того, у различных способов введения инсулина есть сторонники и противники.

Результаты National Institute of Neurological Disorders and Stroke Treatment of Hyperglycemia in Ischemic Stroke (THIS)[11] и the Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP)[12] показывают необходимость и безопасность инфузий инсулина для интенсивного контроля гликемии у пациентов с острым ишемическим инсультом. Тем не менее, опубликованные систематические обзоры 11 рандомизированных исследований, с привлечением более 1500 пациентов с ишемическим инсультом не подтверждают

преимущественного интенсивного гликемического контроля с помощью внутривенного введения инсулина [13].

European Stroke Initiative EUSI рекомендует использовать инсулины короткого действия, даже у недиабетических пациентов при повышении гликемии свыше 10 ммоль/л [14]. При гликемии <10 ммоль/л – динамическое наблюдение, контроль гликемии каждые 3 - 6 часов. При гликемии >10 ммоль/л коррекция инсулином из расчета 1 ЕД на каждые 2 ммоль/л глюкозы, превышающей целевые показатели, подкожно.

При отсутствии эффекта - в/в непрерывная инфузия инсулина через инфузомат, средняя скорость введения 0,5-1 ЕД в час, с возможным увеличением дозы по уровню гликемии. При положительной динамике скорость в/в введения инсулина снижается - менее 2 ЕД/час.

American Stroke Association [ASA] рекомендуют начинать инсулинотерапию при гликемии свыше 300 мг/дл [15].

Bruno, A, Durkalski, VL, Hall, CE (2014г) описали рандомизированное, мультицентровое, слепое исследование, в котором участвовали 1400 пациентов, которые получали инсулин с первых часов ИМК в течение 72 часов. Сравнили эффективность подкожной инъекции инсулина или внутривенной инфузии инсулина. У всех пациентов был очень высокий риск гипогликемии [16].

Ntaios с соавторами (2013г) провели системный мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных в PubMed до 15/02/2013. Были подвергнуты анализу 462 статей, 9 исследований, включивших 1491 пациента. Не было статистически значимого различия между пациентами, которым назначено инфузионное введение инсулин, и контролем. Исходы также значимо не различались. Гипогликемии и симптоматические гипогликемии были значимо выше у пациентов, получавших внутривенную инсулинотерапию. Следовательно, исследователи не поддерживают внутривенную инсулинотерапию у больных сахарным диабетом в остром периоде нарушения мозгового кровообращения [17].

Однако все авторы отмечают, что в первые 24 и 72 часа очень важен сам факт мониторинга глюкозы, что определит в будущем клинические исходы [18,19].

Некоторые авторы не рекомендуют интенсивную внутривенную инсулинотерапию в острейший период, предпочитая подкожные инъекции, мотивируя, что в группе интенсивной внутривенной терапии выше смертность (15,6 % против 10 %)[20].

Согласно Российским клиническим рекомендациям «Ишемический инсульт и

транзиторная ишемическая атака у взрослых» [21] рекомендовано всем пациентам с гипергликемией или гипогликемией коррекция уровня глюкозы в крови: при коррекции уровня глюкозы крови целевым показателем является 6 – 8 ммоль/л. Гипергликемия 11 ммоль/л корригируется в/м инъекциями простого инсулина в индивидуальном режиме (4 – 6 ЕД 4-6 раз в сутки) до достижения нормогликемии. При СД 1 типа пролонгированные формы инсулина заменяют на простой инсулин. При зондовом кормлении при наличии умеренной гипергликемии (8–10 ммоль/л) используют безуглеводные энтеральные смеси, при полноценном энтеральном питании - диету №9. Стойкая гипергликемия является симптомом впервые выявленного СД или указывает на тяжелое неблагоприятное развитие ишемического инсульта. Гипогликемия (3,3 ммоль/л) может быть устранена путем медленного в/в 25 % раствора декстрозы или в/в 40 % 20–40 мл раствора глюкозы, при необходимости - инфузией 5 % раствора глюкозы под контролем гликемии.

Резюме: у больных сахарным диабетом, а также у пациентов с гипергликемией целесообразно начинать введение инсулина после превышения уровня гликемии свыше 10 ммоль/л, держать в диапазоне 7,8-10 ммоль/л. Достичь этого желательно с помощью внутривенного введения инсулина короткого действия, с начальной скоростью 0,5-1 ЕД/час, ежедневно контролируя уровень гликемии, в последующем возможен перевод на подкожное введение инсулина или пероральные сахароснижающие препараты, согласно существующим клиническим рекомендациям [1].

Возможности пероральной сахароснижающей терапии

Метформин

Наибольшую доказательную базу эффективности имеет метформин, поэтому он и является препаратом выбора [22]. Кроме того, российскими исследователями была доказана церебропротективная активность метформина [23]. Другие авторы приводят данные о том, что метформин редуцирует риск инсульта [24]. Кроме того, было показано, что при приеме метформина у пожилых пациентов меньше выражены когнитивные нарушения, чем у пациентов, которые принимали другую сахароснижающую терапию, что особенно важно у пациентов, перенёсших острое нарушение мозгового кровообращения [25]. Однако надо помнить о побочных действиях препарата, о противопоказаниях при его назначении, что может ограничить возможности применения препарата в лечении пожилых пациентов [1].

Глитазоны

На использование тиазолидиндионов существуют различные точки зрения. С одной стороны, было показано, что розиглитазон, пиоглитазон ассоциированы с повышенным

риском инсульта, сердечной недостаточности, общей смертностью [26-29], которые особенно значительно проявляются у пациентов старше 60 лет и у пациентов, лечённых розиглитазоном [29].

С другой стороны, исследование PROactive, в котором было рандомизировано 5238 пациентов, страдающих СД и макроангиопатиями, перенесшие ранее ОНМК. Было показано, что пиоглитазон редуцирует фатальный или нефатальный инсульт сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт [30].

Учитывая такие противоречивые данные, предстоит дальнейшее изучение этого класса препарата, что в настоящее время затруднительно в Российской Федерации из-за его отсутствия на рынке.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4)

Tzomalos K с соавторами (2015г) показали, что предшествующее лечение препаратами класса иДПП-4 ассоциировалось с лучшим исходом и снижением смертности у больных сахарным диабетом 2 типа с острым ишемическим инсультом [31]. Особое место в зарубежных публикациях уделяется линаглиптину [32-34], отмечая его превентивное действие. Ситаглиптин же оказался нейтрален в церебропротекции [35].

Аллоглиптин, саксаглиптин и ситаглиптин не оказывали значимого влияния на прогноз заболевания [36-38]. Следовательно, учитывая различное влияние ингибиторов иДПП-4 на исходы и снижение смертности у больных сахарным диабетом, перенёсшим инсульт, с появлением новых препаратов этого класса, наличием многих плеiotропных свойств у данной группы, фактически полным отсутствием побочных явлений, представляется целесообразным включить препараты данного класса в протокол ведения больных с данной патологией.

Аналоги глюкагоноподобного пептида – 1 (аГПП-1)

Проведённое исследование сердечно-сосудистых исходов аГПП-1 семиглютида (SUSTAIN-6), включившем 3297 пациентов с СД 2 типа, показало, что препарат не только на 26 % редуцирует первичные конечные точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт), но и на 39 % уменьшает риск ишемического инсульта [39]. Другие представители данного класса препаратов не оказывают такого действия [40].

Глифлозины

Препараты данного класса стремительно занимают всё новые и новые позиции в кардио- и нефро протекции у больных сахарным диабетом 2 типа. Имеются данные и о церебропротекции указанных препаратов.

По данным исследования CVD-REAL Nordic, дапаглифлозин более значимо, чем иДПП-4 ассоциирован с низким риском инсульта, сердечной недостаточности и общей смертности. Ниже, но незначительно, инфаркт миокарда [41]. Продолжается исследованиеплейотропных свойств препаратов этой группы, возможности предупредить развитие инсульта [5, 42]. Однако, при использовании данных препаратов нужна осторожность, как то, необходимо уделять внимание скорости клубочковой фильтрации, наличию воспалительных процессов в урогенитальной сфере, что может ограничить приём препарата у данной категории пациентов.

nauchnye-zhurnaly.ru
info@nauchnye-zhurnaly.ru

Список литературы

1. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus] / edited by I.I.

Dedova, M.V. Shestakovoj, A.YU. Majorova. – 8th issue. – M.: UP PRINT; 2017. – 112 p. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом/Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова.- 8-й выпуск.-М.:УП ПРИНТ;2017.- 184с

2. Bondar I.A. Krasnopevtseva I.P. Features of the course of acute cerebrovascular accident in type 2 diabetes mellitus. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015;(3):45 Бондарь И.А., Краснопевцева И.П. Особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения при сахарном диабете 2 типа. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015;(3):45

3. Maahs DM, Daniels SR, de Ferranti SD, Dichek HL, Flynn J, Goldstein BI, Kelly AS, Nadeau KJ, Martyn-Nemeth P, Osganian SK, et al. Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014;130:1532–1558

4. Tanashyan M.M., Antonov KV, Lagoda OV, Maximova MY, Glebov MV, Shabalin, AA. Acute stroke and type 2 diabetes. Annals of Clinical and Experimental Neurology, 2014, 8(3): 4-8
Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Максимова М.Ю., Глебов М.В., Шабалина А.А. Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа. Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2014, 8(3): 4-8.

5. Chen R, O'biang-Ali B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. Am J Med Sci. 2016 Apr;351(4):380-6. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.011.

6. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 23;(1):CD005346. doi: 10.1002/14651858.CD005346.pub4.

7. Yatabe, T, Inoue, S, Sakaguchi, M. The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. Intensive Care Med 2017; 43: 16–28.

8. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015 Oct;46(10):3020-35. doi: 10.1161/STR.0000000000000074.

9. Strongin L.G., Grigoryan I.G., Gustov A.V., Belyaeva N.G. Insulin therapy of type 2 diabetes in the acute period of stroke: the value of the method of insulin administration. Problems of endocrinology. 2014; 60 (5): 4-8
Стронгин Л.Г., Григорян И.Г., Густов А.В., Беляева Н.Г.

Инсулиноterapia сахарного диабета 2-го типа в остром периоде инсульта: значение метода введения инсулина. Проблемы эндокринологии. 2014;60(5):4-8.

10. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:2032–2060.

11. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38–360.

12. Zhu S, McClure LA, Lau H, Romero JR, White CL, Babikian V, Nguyen T, Benavente OR, Kase CS, Pikula A. Recurrent vascular events in lacunar stroke patients with metabolic syndrome and/or diabetes. *Neurology*. 2015;85:935–941

13. Bellolio MF, Gilmore RM, Stead LG. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;(9):CD005346. doi: 10.1002/14651858.CD005346.pub3. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD005346

14. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, Dearfield J, Smeeth I, Timmis A, Hemingway H. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105–113.

15. 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 Am Geriatr Soc*. 2015;63:1075–1083

16. The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial protocol: a randomized, blinded, efficacy trial of standard vs. intensive hyperglycemia management in acute stroke. *Int J Stroke* 2014; 9: 246–251.

17. 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 Am Geriatr Soc*. 2015;63:1075–1083

18. Koga, M, Yamagami, H, Okuda, S. Blood glucose levels during the initial 72h and 3-month functional outcomes in acute intracerebral hemorrhage: The SAMURAI-ICH study. *J Neurol Sci* 2014; 350: 75–78.

19. Drury, P, Levi, C, D'Este, C Quality in Acute Stroke Care (QASC): process evaluation of an intervention to improve the management of fever, hyperglycemia, and swallowing dysfunction

following acute stroke. *Int J Stroke* 2014; 9: 766–776.

20. 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;9:489–493.

21. .Clinical guidelines. Available at http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/146#doc_terms (Accessed 12.12.2018) Клинические рекомендации. Электронный ресурс http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/146#doc_terms (дата обращения 12.12.2018)

22. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian journal of cardiology*. 2017, 6 (146): 7–85 Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал* 2017, 6 (146): 7–85

23. . Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, Volotova EV, Chafeev MA. Cerebroprotective activity of metformin, gosogliptin, citicoline and a novel GPR119 agonist in cerebral ischemia under experimental diabetes mellitus]//*Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117 Тюренокв И.Н., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Волотова Е.В., Шафеев М.А. Сравнительная церебропротективная активность метформина, госсглиптина, цитиколина и нового агониста GPR119 при экспериментальной ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета. *Журнал неврологии и психиатрии* 2017;117: 53–59 Doi: 10.17116/jneu.2017.117.2.3-59.

24. Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno MDC, Leon-Jimenez, Carmona-Nimo E Antidiabetic drugs and stroke risk. Current evidence. *Eur J Intern Med*. 2018;48:1-5. Doi: 10.1016/j.ejim.2017.09.019.

25. Moriea P.I. Metformin in the diabetic brain friend or foe? *Ann. Transl. Med.* 2014;2(6):54 doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.10

26. Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, Volotova EV, Chafeev MA. Cerebroprotective activity of metformin, gosogliptin, citicoline and a novel GPR119 agonist in cerebral ischemia under experimental diabetes mellitus]//*Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117

27. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, Deedwania P, Eckel RH, Ershow AG, Fradkin J, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2015;132:691–718.

28. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, Magge SN, Marx N, McGuire DK, Orchard TJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific

statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014;130:1110–1130.

29. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) *JAMA*. 2014;311:507–520.

30. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Neuman A. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med*. 2016;164:542–552.

31. Tziomalos K, Bouziana SD, Spanou M, Kostaki S, Papadopoulou M, Giampatzis V, Dourliou V, Kostourou DT, Savopoulos C, Hatzitolios AI. Prior treatment with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors is associated with better functional outcome and lower in-hospital mortality in patients with type 2 diabetes mellitus admitted with acute ischaemic stroke.// *Diab Vasc Dis Res*. 2015 Nov;12(6):463-6. doi: 10.1177/1479164115597867.

32. Darsalia V, Olverling A, Larsson M, Mansouri S, Nathanson D, Nyström T, et al. Linagliptin enhances neural stem cell proliferation after stroke in type 2 diabetic mice. *J Regul Pept*. 2014 May;190-191:25-31. doi: 10.1016/j.regpep.2014.05.001.

33. Ghizzza F, Tamam H, Jintana H, Liezau G, Collino M, Nyström T, et al. The effect of DPP-4 inhibition to improve functional outcome after stroke is mediated by the SDF-1 α /CXCR4 pathway. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 May 19;17(1):60. doi: 10.1186/s12933-018-0702-3.

34. Hardigan T, Yasir A, Abdelsaid M, Coucha M, El-Shaffey S, Li W, et al. Linagliptin treatment improves cerebrovascular function and remodeling and restores reduced cerebral perfusion in Type 2 diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016 Sep 1;311(3):R466-77. doi: 10.1152/ajpregu.00057.2016.

35. Liang CY, Chen DY, Mao CT, Hsieh IC, Hung MJ, Wang CH et al. Cardiovascular risk of sitagliptin in ischemic stroke patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A nationwide cohort study *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(52):e13844. doi: 10.1097/MD.00000000000013844.

36. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–242.

37. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the

American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160–2236

38. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016;352:i438

39. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–1844.

40. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247–2257.

41. Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, Carstensen B, Gulseth HL, Thuresson M et al. Diabetes Obes Metab. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. 2018 Feb;20(2):344-351. doi: 10.1111/dom.13077.

42. Milonas D, Tziomalos K. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Ischemic Stroke. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2018;18(2):134-138. doi: