

# Проблемы выбора сахароснижающей фармакотерапии у больных сахарным диабетом и острым нарушением мозгового кровообращения

Занозина О. В.<sup>1,2</sup>, Сорокина Ю. А.<sup>1</sup>, Ловцова Л. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Нижний Новгород; <sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко». Нижний Новгород, Россия

Обзор посвящен анализу существующих подходов к ведению больных сахарным диабетом при остром нарушении мозгового кровообращения. На основании результатов мета-анализов клинических исследований определены целевые показатели гликемии в первые сут. острого нарушения мозгового кровообращения, изложена тактика ведения пациентов в первые сут. 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.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 18/11-2019

Рецензия получена 06/12-2019

Принята к публикации 09/12-2019



**Для цитирования:** Занозина О. В., Сорокина Ю. А., Ловцова Л. В. Проблемы выбора сахароснижающей фармакотерапии у больных сахарным диабетом и острым нарушением мозгового кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2378. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2378

## Glucose-lowering medication selection in patients with diabetes and acute cerebrovascular accident

Zanozina O. V.<sup>1,2</sup>, Sorokina Yu. A.<sup>1</sup>, Lovtsova L. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University. Nizhny Novgorod; <sup>2</sup>N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital. Nizhny Novgorod, Russia

The review presents the analysis of current approaches to the management of diabetic patients with acute cerebrovascular accident. Based on the results of meta-analyses, glycemic targets on the first day after acute cerebrovascular accident were determined and management strategy regarding the insulin therapy issue was discussed. The pros and cons of various ways injecting insulin and the prospects for further management of patients with the use of glucose-lowering medications in patients with type 2 diabetes were considered.

**Key words:** diabetes, acute cerebrovascular accident, glycemic target, insulin therapy, personalized oral glucose-lowering therapy.

Zanozina O. V.\* ORCID: 0000-0003-1830-3600, Sorokina Yu. A. ORCID: 0000-0001-8430-237X, Lovtsova L. V. ORCID: 0000-0003-1480-183X.

\*Corresponding author: zwx2@mail.ru

**Received:** 18/11-2019

**Revision Received:** 06/12-2019

**Accepted:** 09/12-2019

**For citation:** Zanozina O. V., Sorokina Yu. A., Lovtsova L. V. Glucose-lowering medication selection in patients with diabetes and acute cerebrovascular accident. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2378. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2378. (In Russ.)

**Relationships and Activities:** not.

аГПП-1 — аналоги глюкагоноподобного пептида — 1, в/в — внутривенная(-ое), иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ИИ — ишемический инсульт, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, СД-2 — сахарный диабет 2 типа.

## Введение

Сахарный диабет (СД) — ключевая проблема современности, опасная своими сердечно-сосудистыми осложнениями. Самыми значимыми последствиями эпидемии СД являются сосудистые ослож-

нения — нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей [1]. Распространенность острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в различных регионах

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zwx2@mail.ru

Тел.: +7 (960) 172-77-85

[Занозина О. В.\* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. В. Г. Вогралика, <sup>2</sup>зав. эндокринологическим отделением, ORCID: 0000-0003-1830-3600, Сорокина Ю. А. — к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-8430-237X, Ловцова Л. В. — д.м.н., зав. кафедры общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-1480-183X].

РФ, по данным Национального регистра, у пациентов с СД может составлять до 10,0% при общей летальности до 38,1%. При этом показатели для пациентов с СД 1 типа значительно ниже, чем для пациентов с СД 2 типа (СД-2) [2]. По данным других авторов, инсульт относится к основным причинам смерти больных СД-2, и смертность составляет 20% больных [3].

Наличие СД у пациента увеличивает риск цереброваскулярных заболеваний и летальность преимущественно от ишемического инсульта (ИИ) [4]. Известно, что вариабельность гликемии значительно ухудшает прогноз у таких пациентов, что приводит к необходимости точного подбора и корректировки вида антидиабетической фармакотерапии [5]. К настоящему времени не сложилось структурированного подхода к ведению больных СД на различных этапах данной сосудистой катастрофы. Кроме того, нет единого мнения, когда начинать инсулинотерапию у пациентов, страдающих СД, попавших в отделение реанимации с 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.

#### **Проблема целевых уровней гликемии в первые сутки при ОНМК**

Группа исследователей, изучив следующие источники: Cochrane Stroke Group Trials Register (June 2010), CENTRAL (The Cochrane Library 2010, Issue 2), MEDLINE (с 1950г до 2010г), EMBASE (с 1980г до июня 2010г), CINAHL (с 1982г до 2010г), Science Citation Index (до 2010г), and Web of Science (ISI Web of Knowledge) (с 1993г до 2010г), 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 СД не улучшало исход, значимо увеличивался риск гипогликемии и летального исхода [6].

Оптимальная целевая концентрация глюкозы в крови в острый период до сих пор остается не совсем ясной, в связи с чем Yatabe, T, Inoue, S, Sakaguchi (2017) [7] сравнили четыре различные целевые уровни 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 мета-анализ включал 18098 пациентов из 35 исследований. Целевые концентрации гликемии <110 мг/дл и 110-144 мг/дл были связаны с повышением риска

гипогликемии в 4-9 раз по сравнению со 144-180 мг/дл и >180 мг/дл. Однако не было никаких существенных различий между целевыми концентрациями 144-180 мг/дл и >180 мг/дл.

Сетевой мета-анализ не выявил существенных различий в риске смертности и среди четырех целевых диапазонов глюкозы в крови у больных, 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 доказали, что целевой уровень гликемии в острый период должен быть 7,8-10 ммоль/л [7].

В рекомендациях Американской ассоциации кардиологов и Американской ассоциации по борьбе с инсультами сделан акцент на то, что пациентам с острым ИИ достигать уровень гликемии в течение первых 24 ч в пределах уровней 7,8-10 ммоль/л [8].

Профессор Стронгин Л. Г. и др. (2014г) [9] отмечают, что для уменьшения неврологической симптоматики у больных СД-2 в первые сут. после инсульта непрерывная внутривенная инфузия инсулина при контролируемой гликемии 7,8-10,0 ммоль/л имеет преимущество перед лечением дробными подкожными инъекциями инсулина.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов и Американской ассоциации по борьбе с инсультами (2015г) необходимо контролировать уровень гликемии, чтобы избежать развития как гипергликемии, так и гипогликемии (класс I; уровень доказательности C). Данные позиции пересмотрены в сравнении с предыдущими рекомендациями [10].

#### **Тактика сахароснижающей терапии в первые сутки ОНМК**

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД [1] определяют следующие показания к инсулинотерапии у больных с ОНМК:

- нарушенное сознание,
- дисфагия,
- питание через зонд или парентеральное питание,
- стойкая гипергликемия >10 ммоль/л.

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

Результаты исследований показывают необходимость и безопасность инфузий инсулина для интенсивного контроля гликемии у пациентов с острым ИИ [11-12]. Тем не менее, опубликованные систематические обзоры 11 рандомизированных исследований с привлечением >1500 пациентов с ИИ не подтверждают преимущественного интенсивного гликемического контроля с помощью внутривенного введения инсулина [13].

Документы Европейской ассоциации по инсулину (EUSI) рекомендует использовать инсулины короткого действия, даже у недиабетических пациентов. Рекомендации даны также с учетом гликемии с уточнением способов контроля и ведения инсулинотерапии: при гликемии  $>10$  ммоль/л — 1 ЕД инсулина подкожно на каждые 2 ммоль/л глюкозы, превышающей целевые показатели [14]. При недостижении целевых значений рекомендуется непрерывная внутривенная (в/в) инфузия инсулина через инфузомат, со скоростью 0,5-1 ЕД в ч, с возможным увеличением дозы по уровню гликемии. Затем скорость в/в введения инсулина снижается до  $\leq 2$  ЕД в ч.

Американская ассоциация по борьбе с инсулиноматиами рекомендует начинать инсулинотерапию при гликемии  $>300$  мг/дл [15].

При сравнении эффективности подкожной инъекции инсулина или внутривенной инфузии инсулина у всех пациентов после ОНМК был очень высокий риск гипогликемии [16].

Ntaios G, et al. (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 инсулина, и контролем. Исходы также значимо не различались. Гипогликемии и симптоматические гипогликемии были значимо выше у пациентов, получавших в/в инсулинотерапию. Следовательно, исследователи не поддерживают в/в инсулинотерапию у больных СД с ОНМК [17].

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

Некоторые авторы не рекомендуют интенсивную в/в инсулинотерапию в острейший период, предпочитая подкожные инъекции, мотивируя, что в группе интенсивной в/в терапии выше смертность — 15,6% vs 10% [20].

В Российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с ОНМК [21] всем пациентам необходима коррекция уровня глюкозы в крови, независимо от показателей гликемии, с целевым показателем 6-8 ммоль/л. Гипергликемия  $\geq 11$  ммоль/л корректируется инъекциями простого инсулина в мышцу по 4-6 ЕД каждые 4-6 ч до достижения целевых показателей. Пациентам с СД 1 типа аналоги длительного и сверхдлительного действия рекомендуют заменять на простой инсулин. Если пациенту назначено питание через зонд или парентерально, в этом случае используют безуглеводные энтеральные смеси. Некорректируемая стойкая гиперглике-

мия у пациентов с СД указывает на неблагоприятный прогноз при ОНМК.

Рекомендации по устранению гипогликемии (3,3 ммоль/л) следующие: медленное в/в введение 25% раствора декстрозы или 20-40 мл 40% раствора глюкозы или инфузией 5% раствора глюкозы под контролем гликемии.

Таким образом, у больных СД, а также у пациентов с гипергликемией целесообразно начинать введение инсулина после превышения уровня гликемии  $>10$  ммоль/л, держать в диапазоне 7,8-10 ммоль/л. Достичь этого желательно с помощью в/в введения инсулина короткого действия, с начальной скоростью 0,5-1 ЕД/ч, ежечасно 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 уменьшает 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, перенесших ОНМК [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 тиазолидинионов существуют различные точки зрения. С одной стороны, исследование IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke), в котором было обследовано 3876 пациентов, не страдающих СД и макроангиопатиями, 377 перенесли ранее ОНМК. Было показано, что пиоглитазон значительно снижает риск ИИ или геморрагического инсульта в последующие 5 лет у таких пациентов [26], а также у пациентов с предиабетом [27].

С другой стороны, было показано, что пиоглитазон ассоциированы с повышенным риском сердечной недостаточности, переломов и набора веса у пациентов с инсулинорезистентностью, предиабетом и, собственно, диабетом [28].

Учитывая такие противоречивые данные, исследователи настаивают на пересмотре положения глитазонов в фармакотерапии постинсультных больных [29]. В настоящее время исследование

в данном направлении в РФ затруднительно из-за отсутствия препарата на рынке.

**Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4).** Tziomalos K, et al. (2015г) показали, что предшествующее лечение препаратами класса иДПП-4 ассоциировалось с лучшим исходом и снижением смертности у пациентов с СД-2 и острым ИИ [30]. Особое место в зарубежных публикациях уделяется линаглиптину [31–32], отмечая его превентивное действие. Ситаглиптин же оказался нейтрален в церебропротекции [33].

Глиптины не оказывали значимого влияние на прогноз заболевания [34–35]. Следовательно, учитывая различное влияние ингибиторов иДПП-4 на исходы и снижение смертности у больных СД, перенесших инсульт, с появлением новых препаратов этого класса, наличием многих плеiotропных свойств у данной группы, фактически полным отсутствием побочных явлений представляется целесообразным включить препараты этого класса в протокол ведения больных с данной патологией. Однако, по мнению исследователей, другой класс препаратов из инкретин-направленной фармакотерапии — аналоги глюкагоноподобного пептида — 1 (аГПП-1) представляют наибольшую ценность для предотвращения развития инфаркта и инсульта, даже по сравнению с глифлозинами [36].

**аГПП-1.** Проведенное исследование сердечно-сосудистых исходов при использовании семиглотида (SUSTAIN-6), показало, что препарат не только на 26% снижает риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, но и на 39% уменьшает риск ИИ [37].

**Глифлозины.** Препараты этого класса стремительно занимают все новые и новые позиции в кардио- и нефропротекции у больных СД-2.

По данным исследования CVD-REAL 2, применение глифлозинов эффективнее всех препаратов снижает риск инсульта, сердечной недостаточности и общей смертности [38–39]. Изучение плеiotропных свойств данного класса препаратов находится на пике активности, т.к. физиологические аспекты воздействия на весь организм до конца не раскрыты [40].

Однако при назначении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера необходимо соблюдать осторожность, т.к. серьезные нежелательные явления — риск ампутаций конечностей [41] и урогенитальные инфекции, особенно у пациентов пожилого и преклонного возраста, могут стать угрозой жизни и здоровью [42].

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by Il Dedov, MV Shestakova, AyU Majorov. 9th issue. M.: UP PRINT; 2017. 212 p. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М.:УП ПРИНТ; 2019. 212с. ISBN: 978-5-91487-136-6. doi:10.14341/DM221S1.
- Bondar IA, Krasnopevtseva IP. Features of the course of acute cerebrovascular accident in type 2 diabetes mellitus. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015;(3):45. (In Russ.) Бондарь И.А., Краснопевица И.П. Особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения при сахарном диабете 2 типа. Медицина и образование в Сибири. 2015;(3):45.
- Maahs DM, Daniels SR, de Ferranti SD, et al. Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014;130:1532-58. doi:10.1161/CIR.0000000000000094.
- Tanashyan MM, Antonov KV, Lagoda OV, et al. Acute stroke and type 2 diabetes. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2014;8(3):4-8. (In Russ.) Танащян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В. и др. Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2014;8(3):4-8.
- Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. Am J Med Sci. 2016;351(4):380-6. doi:10.1016/j.amjms.2016.01.011.
- Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2014;23(1):CD005346. doi:10.1002/14651858.CD005346.pub4.
- 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. doi:10.1007/s00134-016-4558-2.
- Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, 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;46(10):3020-35. doi:10.1161/STR.0000000000000074.
- Strongin LG, Grigoryan IG, Gustov AV, et al. 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. (In Russ.) Стронгин Л.Г., Григорян И.Г., Густов А.В. и др. Инсулинотерапия сахарного диабета 2-го типа в остром периоде инсульта: значение метода введения инсулина. Проблемы эндокринологии. 2014;60(5):4-8. doi:10.14341/probl20146054-8.
- Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, 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;46:2032-60. doi:10.1161/STR.0000000000000069.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016;133:e38-360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350.
- Zhu S, McClure LA, Lau H, et al. A. Recurrent vascular events in lacunar stroke patients with metabolic syndrome and/or diabetes. Neurology. 2015;85:935-94. doi:10.1212/WNL.0000000000001933.
- Bellolio MF, Gilmore RM, Stead LG. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2011;7(9):CD005346. doi:10.1002/14651858.CD005346.pub3.
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3:105-13. doi:10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
- Bangen KJ, Gu Y, Gross AL, et al. Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Change in a Multiethnic Elderly Cohort. J Am Geriatr Soc. 2015;63:1075-83. doi:10.1111/jgs.13441.
- 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;9:246-51. doi:10.1111/jgs.12045.
- Ntaios G, Papavasileiou V, Bargiata A, et al. Intravenous insulin treatment in acute stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Stroke. 2014;9:489-93. doi:10.1111/jgs.12225.
- 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;9:766-76. doi:10.1111/jgs.12202.
- 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;350:75-8. doi:10.1016/j.jns.2015.02.018.
- Clinical guidelines. [http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/146#doc\\_terms](http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/146#doc_terms) (12 dec 2018). (In Russ.) Клинические рекомендации. Электронный ресурс [http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/146#doc\\_terms](http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/146#doc_terms) (12.12.2018).

21. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2017;6(146):7-85. (In Russ.) Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). Российский кардиологический журнал. 2017;6(146):7-85. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
22. Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, et al. Cerebroprotective activity of metformin, gosgogliptin, citicoline and a novel GPR119 agonist in cerebral ischemia under experimental diabetes mellitus. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2017; Special issues. 117(12):53-9. (In Russ.) Тюренков И. Н., Куркин Д. В., Бакулин Д. А. и др. Сравнительная церебропротективная активность метформина, гогоглиптина, цитиколина и нового агониста GPR119 при экспериментальной ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017; Спецвыпуск. 117(12):53-9. doi:10.17116/jnevro201711712253-59.
23. Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno MDC, Leon-Jimenez, et al. Antidiabetic drugs and stroke risk. Current evidence. Eur J Intern Med. 2018;48:1-5. doi:10.1016/j.ejim.2017.09.019.
24. Moriea PI. Metformin in the diabetic brain friend or foe? AnnTransl Med. 2014;2(6):54. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.10.
25. Fox CS, Golden SH, Anderson C, 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. doi:10.2337/dci15-0012.
26. Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, et al. Pioglitazone Prevents Stroke in Patients With a Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke: A Planned Secondary Analysis of the IRIS Trial (Insulin Resistance Intervention After Stroke). Circulation. 2018;137(5):455-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030458.
27. Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Pioglitazone Therapy in Patients With Stroke and Prediabetes: A Post Hoc Analysis of the IRIS Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2019;76(5):526-35. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0079.
28. Liao HW, Saver JL, Wu YL, et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017;7(1):e013927. doi:10.1136/bmjopen-2016-013927.
29. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, et al. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2019;16(2):133-43. doi:10.1177/1479164118825376.
30. Tziomalos K, Bouziana SD, Spanou M, et al. 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;12(6):463-6. doi:10.1177/1479164115597867.
31. Chiazza F, Tammen H, Pintana H, et al. The effect of DPP-4 inhibition to improve functional outcome after stroke is mediated by the SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 pathway. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):60. doi:10.1186/s12933-018-0702-3.
32. Hardigan T, Yasir A, Abdelsaid M, 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;311(3):R466-77. doi:10.1152/ajpregu.00057.2016.
33. Liang CY, Chen DY, Mao CT, 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;97(52):e13844. doi:10.1097/MD.00000000000013844.
34. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:232-42. doi:10.1056/NEJMoa1501352.
35. Barkas F, Elisaf M, Tsimihodimos V, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and protection against stroke: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab. 2017;43(1):1-8. doi:10.1016/j.diabet.2016.10.006.
36. Sinha B, Ghosal S, Statescu C, et al. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. Diabetes Res Clin Pract. 2019;150:8-16. doi:10.1016/j.diabres.2019.02.014.
37. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
38. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. J Am Coll Cardiol. 2018;71(23):2628-39. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.009.
39. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018;319(15):1580-91. doi:10.1001/jama.2018.3024.
40. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. Cell Metab. 2017;26(1):27-38. doi:10.1016/j.cmet.2017.04.011.
41. Udell JA, Yuan Z, Rush T, et al. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). Circulation. 2018;137(14):1450-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031227.
42. Avogaro A, Delgado E, Lingvay I. When metformin is not enough: Pros and cons of SGLT2 and DPP-4 inhibitors as a second line therapy. Diabetes Metab Res Rev. 2018;34(4):e2981. doi:10.1002/dmrr.2981.