

ЗНАЧЕНИЕ НА СТРЕСОВАТА ХИПЕРГЛИКЕМИЯ ПРИ ОСТЪР ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ (ОБЗОР)

Жанета Янева^{1,2}, Мила Бояджиева²

¹Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

²Втора катедра по вътрешни болести, Факултет по медицина,

Медицински университет – Варна

SIGNIFICANCE OF STRESS HYPERGLYCAEMIA IN ACUTE ISCHEMIC STROKE – A LITERATURE REVIEW

Zhaneta Yaneva^{1,2}, Mila Boyadzhieva²

¹Clinic of Endocrinology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

²Second Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Всякакъв вид стрес за организма може да доведе до рязко повишаване на глюкозните нива. Това дава основание за дефиниране на понятието “стресова хипергликемия” (СХ). Най-общо се касае за рязко повишаване на нивата на кръвна глюкоза (КГ) спрямо обичайните във връзка с остро състояние. СХ се асоциира с неблагоприятни последици при различни категории остро болели пациенти, като това влияние е особено подчертано при тези, които не са приспособени към хронично високите стойности на КГ. Във връзка с това острият исхемичен мозъчен инсулт често е съпроводен от СХ, която може да окаже влияние върху протичането му и изхода от него. КГ в качеството си на модифицируем рисков фактор за мозъчен инсулт, който може да бъде терапевтично повлиян, поставя изискването да познаваме влиянието на абнормните глюкозни нива, последициите, с които са свързани те, и прогностичната сила, която носят.

Ключови думи: стресова хипергликемия, остър исхемичен мозъчен инсулт, значимост

ABSTRACT

Any kind of stress to the body can cause an abrupt increase in glucose levels. This gives reason to define the concept of stress hyperglycaemia (SH). In general, it refers to a sudden increase in blood glucose (BG) from normal levels in connection with the acute condition. Stress hyperglycaemia is associated with adverse outcomes in various categories of acutely ill patients, and this influence is particularly pronounced in those who are not adapted to chronically high BG levels. In this regard, acute ischemic stroke is often accompanied by SH, which can have an impact on its course and outcome. Blood glucose, as a modifiable risk factor for stroke that can be therapeutically affected, demands that we know the impact of abnormal glucose levels, the consequences they are associated with, and the prognostic power they carry.

Keywords: stress hyperglycaemia, acute ischemic stroke, significance

ВЪВЕДЕНИЕ

Различни остро настъпили заболявания, както и хирургични интервенции поставят организма в състояние на стрес. Последвалата стресова реакция, целяща да възстанови хомеостазата, се медира основно от хипоталамо-хипофизо-адреналната ос и от симпатико-адреналната система (29). В резултат на настъпилите остри метаболитни и хормонални промени често се наблюдава повишение на нивата на кръвна глюкоза (КГ) (18), т.нар. стресова хипергликемия (СХ). Тя може да бъде влошена допълнително от екзогенни фактори като приложение на кортикостероиди, вливания на глюкозни разтвори, ентерално и парентерално хранене и др. (17,1).

Развитието на СХ се дължи на сложното взаимодействие на контрарегулаторни хормони (глюкокортикоиди, катехоламини, глюкагон, растежен хормон) и цитокини (17). Според *Dungan* и съавт. механизмите на СХ вероятно варират в зависимост от подлежащия глюкозен толеранс, типа, тежестта и стадия на заболяването, като основното заболяване може да се отрази на степента на хормоналните нарушения и производството на цитокини (17).

Макар СХ да се ограничава обикновено до пациенти без предходни данни за захарен диабет (ЗД) (10), на практика голяма част от диабетичите могат също да реагират с повишаване на КГ в отговор на стрес. Това дава основание за разделяне на СХ на болнично-свързана хипергликемия при пациенти без ЗД и стрес-свързана хипергликемия при пациенти с известен ЗД (10,45), където обаче е важно разграничаването на тези с лош гликемичен контрол. Често се случва и към пациентите със СХ да се причислят такива с неизвестен до момента ЗД. Това е така поради факта, че голяма част от лицата с тип 2 ЗД са недиагностицирани (9), както и поради липсващата практика да се изследва гликиран хемоглобин (HbA1c) по време на болничен престой или да се проследява гликемичният статус в амбулаторни условия след дехоспитализация (1).

Стресова хипергликемия при остър исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ)

Още през 1976 г. израелският невролог *Melamed* (31) изследва нивата на КГ след остър мозъчен инсулт. При голяма част от пациентите (със и без известен ЗД) той наблюдава транзиторна реактивна хипергликемия, като открива връзка между повишените нива на КГ и тежестта на проява на инсулта. Оттогава много проучвания потвърждават тези открития и доказват, че тази връзка е независима от други предиктори

на лош клиничен резултат като възраст, тежест на инсулта, размер на инфарктната зона или диабетен статус (26).

ЗД е добре известен рисков фактор за остър ИМИ. Търсенето на ЗД при пациенти с инсулт и контролът на КГ при тях са залегнали в консенсусите за поведение при тези остри и животозастрашаващи състояния (5). В действителност хипергликемията при остър ИМИ е честа сред пациенти с наличен ЗД (44), но също така е известно, че около 30-50% от пациентите без ЗД изживяват хипергликемия в тази ситуация (44, 49), особено тези с висок индекс на телесна маса, висцерално затлъстяване и фамиленост за ЗД (41).

• Клинично значение

Повечето съвременни проучвания в областта на СХ я свързват с по-голяма честота на заболяемост и смъртност сред критично болни (1,47,32,33) независимо от причината за хоспитализация и показват, че вредното влияние на СХ е особено подчертано при пациенти без предходно диагностициран ЗД (1,33). Грешка е обаче да се поставят всички пациенти с диабет под общ знаменател, т.к. в зависимост от контрола на ЗД повишената КГ в хода на хоспитализацията оказва различно влияние. Съществуват доказателства, че хронично високите нива на КГ водят до клетъчно адаптиране, което може да осигури протекция от увредата, причинена от острата хипергликемия по време на критично заболяване (17,1). Има данни, че СХ увеличава смъртния риск единствено при пациентите без ЗД и при тези с добър контрол на диабета, т.е. с HbA1c < 7%, докато при тези с лошо контролиран ЗД не се наблюдава подобна зависимост (25).

В частност при пациентите с остър ИМИ е установено, че по-високите нива на КГ водят до по-лош функционален резултат, като за всеки 1 mmol/L увеличение на КГ на гладно вероятността за неблагоприятен резултат се увеличава с 8.5% (49). Редица проучвания, изследващи влиянието на СХ върху протичането на инсулта, демонстрират, че тя може да увеличи обема на исхемичната зона (8), да изложи на риск от вторична хеморагична трансформация (37) и да намали реканализацията след интравенозна тромболиза (42), като по този начин да доведе до по-лоши клинични резултати, прогресия на инсулта, лошо функционално възстановяване и повишена смъртност (44). Всеобщо мнение е, че СХ е по-честа при лицата с по-тежък инсулт (47), оценен или чрез клинична скала за инсулт, или чрез измерване на размера на мозъчната лезия

(40), макар не всички изследователи да откриват подобна зависимост (32).

Вече се обърна внимание на факта, че СХ изглежда влияе особено неблагоприятно при отсъствие на ЗД. Преживелите инсулт пациенти не правят изключение. Хипергликемията след инсулт се свързва с лоши резултати, и то предимно при пациенти без ЗД (40). Макар механизмите за това да не са напълно изяснени, се предполага, че промените, наблюдавани в мозъчната микроциркулация при наличен ЗД (шънтове, намален транспорт на глюкоза през кръвно-мозъчната бариера (КМБ) и др.), биха довели до понижена доставката на глюкоза до мозъчните клетки на пациента, вероятно осигурявайки защита на церебралната тъкан от повишените нива на глюкоза след остър инсулт (44,40). Хипергликемията оказва особено мощен неблагоприятен ефект след тромбоза, включително и при диабетизи, като се асоциира с повишена смъртност и по-лоши клинични и рентгенологични резултати (40,30). Това се изразява в по-често развитие на интрацеребрален кръвоизлив, вкл. животозастрашаващ, удължен болничен престой (30), по-малка вероятност за реканализация, по-голяма склонност от влошаване, особено при поява на хипергликемия рано след реканализацията (40). Допълнително СХ е независимо свързана с неблагоприятен резултат три месеца след механична тромбектомия (13), включително с по-голям смъртен риск (48), като отрицателните ефекти на хипергликемията са особено изразени при пациенти с непълна реперфузия (23).

Между отделните колективи съществуват различия както по отношение на нивото на КГ, което се възприема като СХ, така и във времето на вземане на кръвните проби. Във връзка с това е интересно проспективното проучване на колектив от Китай (32) върху пациенти без ЗД, хоспитализирани по повод остър ИМИ, проследяващо ефекта на персистиращата хипергликемия през първите 24 часа от началото на инсулта. Като цяло пациентите с персистираща хипергликемия демонстрират по-тежък неврологичен дефицит, по-голяма честота на предсърдно мъждене, по-високо систолно артериално налягане, по-високи нива на HbA1c и брой левкоцити. Това, което прави впечатление, е, че в сравнение с нормогликемичните пациенти тези с персистираща хипергликемия имат значимо по-висок риск от 30-дневна смъртност, както и от развитие на хеморагична трансформация, каквато асоциация обаче не се наблюдава в групите с хипергликемия само изходно или на 24-тия час.

Имайки предвид тези резултати, авторите акцентират върху важността за поддържане на адекватни нива на КГ през първите 24 часа от началото на инсулта, което е в унисон с данните, че нормализирането на нивата на КГ през първите 48 часа от хоспитализацията изглежда дава по-добри резултати по отношение на преживяемостта при пациенти с инсулт (19). Също така чрез продължително глюкозно мониториране в продължение на 72 часа от изявата на инсулта е установено, че персистиращата хипергликемия е независим рисков фактор за разширение на инфарктната зона и е свързана с по-лош функционален изход след остър ИМИ (8). В противовес обаче застават резултатите на *Ntaios u* съавт., които установяват, че при пациенти с ИМИ и СХ персистиращата хипергликемия ($>7,3$ mmol/L) в рамките на 24–48 часа от началото на инсулта не е свързана с по-лош функционален резултат на третия месец, независимо дали пациентът е диабетик, или не е (35).

• Увреждащи механизми

КГ притежава няколко мощни увреждащи ефекта, всеки от които би могъл да влоши прогнозата на пациентите с остър ИМИ (3). Най-общо увеличените ѝ нива предизвикват повишено образуване на лактат, тъканна ацидоза и упражняват пряко невротоксично въздействие (4). Потенциални механизми, участващи в медираното от хипергликемията мозъчно увреждане, са промяна в церебралния метаболизъм, намаляване на мозъчния кръвоток, нарастване на мозъчния оток вторично на оксидативния стрес и невровъзпаление (46).

Както се спомена, съществува връзка между повишените нива на КГ и размера на исхемичната зона при инсулт. Възможните механизми на това включват повишена ацидоза на мозъчната тъкан, която може да допринесе за прогресиращ инфаркт, повишена пропускливост на КМБ и повишена хеморагична трансформация на инфаркта (27). При ИМИ в резултат на съдова патология, причиняваща обтуриране и редукция на кръвния ток в определен съдов басейн на мозъка, се развива исхемична некроза на нервни и глиални клетки, оформящи „исхемичното ядро“ (6). Това е зоната на необратима исхемия, която обаче е заобиколена от зона с по-лека исхемия без развитие на некроза, наречена „пенумбра“ (6). Тази съседната зона е без морфологични промени и запазва жизнеспособността си за няколко часа (2). Острата хипергликемия, последваща мозъчната исхемия, се асоциира с усилен невронален увреда, като основната част от мозъка,

чувствителна на нараняване от хипергликемията, е исхемичната пенумбра (14). Това сочат и данни от ядрено-магнитен резонанс, демонстриращи силна зависимост между загубата на пенумбрална тъкан и повишените нива на КГ (38). По време на еволюцията на инсулта тази зона може да се развие в инфарктна тъкан или да се възстанови като жизнеспособна тъкан (14).

При експериментални и клинични изследвания при инсулт е доказано, че хипергликемията е вредна за пенумбралната тъкан по няколко причини: на първо място тя повишава както калциевия дисбаланс, така и натрупването на реактивни кислородни видове (ROS) в невроните, което води до повишена апоптоза; захранва производството на анаеробна енергия, причинявайки лактатна ацидоза, която допълнително стресира невроните в пенумбралните области; намалява перфузията след ИМИ, понижавайки нивото на азотен оксид (NO), който е решаващ медиатор на вазодилатацията, и на последно място засилва възпалителната реакция след инсулт, причинявайки оток и кръвоизлив чрез нарушаване на КМБ и разграждане на бялото мозъчно вещество, което води до влошаване на функционалните резултати (28).

Една от основните връзки между хипергликемията и засиленото церебрално исхемично увреждане изглежда са завишените нива на лактат в резултат на повишените концентрации на глюкоза (14). Лактатът е свързан с увреждане на неврони, астроцити и ендотелни клетки (14). По този начин острата хипергликемия, увеличавайки производството на лактат в мозъка, улеснява превръщането на хиперперфузираната пенумбра в инфарктна тъкан, което може неблагоприятно да повлияе на изхода от инсулта (38).

Проучвания при животни показват допълнително връзка на хипергликемията и с други остри последици, които вероятно служат като посредници на неблагоприятните резултати (14). Така например е установено, че повишените нива на КГ причиняват натрупване на извънклетъчен глутамат в неокортекса, което води до последващо увреждане на невроните, свързани са с фрагментация на ДНК, по-бърза реполяризация в силно хиперперфузираната пенумбрална тъкан, повишаване на протеина на β -амилоидния прекурсор, както и повишени нива на супероксид в нервната тъкан (14).

• Терапевтично поведение

Инсулиновото лечение е златен стандарт за понижаване нивата на КГ при хоспитализира-

ни болни. Преобладаващото становище е, че инсулинът е свързан с подобрене на болничните резултати индиректно, контролирайки нивата на КГ, но все повече доказателства се натрупват за налични директни благоприятни ефекти на инсулина, независими от влиянието му върху КГ (14). Експериментални и клинични модели демонстрират, че в допълнение към хипогликемизиращия си ефект инсулинът упражнява и невропротективен ефект върху мозъчната съдова система увеличавайки синтеза на NO (20), намалява натрупването на ROS чрез понижаване на активността на NADPH оксидазата (28), както и може да има пряк невропротективен ефект върху паренхимата на ЦНС чрез намаляване на възпалението (15). Все пак, предвид това, че се предполага общо противовъзпалително действие на инсулина (14), трябва да се вземе под внимание фактът, че едно широкоспектърно потискане на възпалителния отговор може парадоксално да ограничи възстановяването поради съществената роля на имунните клетки и възпалението за възстановяването на тъканите (28). Въпреки доказателствата в подкрепа на благоприятното въздействие на противовъзпалителния отговор върху тъканното увреждане по време на острата фаза, противодействието на този отговор може всъщност да влоши дългосрочните резултати, като намали цялостното възстановяване и реорганизация на тъканите (28).

Внимателното управление на КГ по време на острата фаза на исхемичен инсулт може да подобри изхода от болестта и да предотврати сериозни усложнения (11). Съществува широк набор от доказателства подкрепящи овладяването на хипергликемията при пациенти с остър инсулт с цел понижаване на заболяемостта и смъртността при тези болни.

Препоръките на Американската диабетна асоциация (ADA) са за стартиране на инсулиново лечение при хоспитализирани пациенти при наличие на персистираща хипергликемия > 10 mmol/L, с целеви стойности на КГ в диапазона 7.8-10 mmol/L при повечето критично болни пациенти (7). Подобни са и указанията на Американската асоциация по болести на сърцето/Американската асоциация по мозъчни инсулти (AHA/ASA), които препоръчват внимателно наблюдение на КГ след остър ИМИ и лечение на хипергликемията с цел поддържане на глюкозата в диапазона 140-180 mg/dL (7.8-10 mmol/L), с избягване или незабавно лечение на хипогликемията, КГ < 60 mg/dL (< 3.3 mmol/L) (39). Прилага се бър-

зодействащ инсулин, обикновено въвеждан интравенозно, в доза, съобразена с протоколите (1).

Въпреки че все още се обсъжда подходящото ниво на КГ по време на остър инсулт, разумният подход е да се поддържа пациентът в леко хипергликемично състояние, а не да се рискува хипогликемия (44). Това е изключително важно поради факта, че церебралните нива на глюкоза са тясно свързани със системната глюкоза и адекватното снабдяване с глюкоза от системната циркулация е от решаващо значение, за да се компенсират повишените енергийни нужди и глюкозна утилизация от мозъка, наблюдавани след тежка мозъчна увреда (36). Скоро публикуван систематичен обзор и мета-анализ показва, че стриктният гликемичен контрол след остър ИМИ в сравнение с конвенционалната терапия не е свързан с по-добри резултати по отношение на смъртността, физическата независимост или резултата от модифицираната скала на Ранкин при проследяване на 90-ия ден от инсулта, но за сметка на това води до 5 пъти по-висока честота на симптоматична или тежка хипогликемия (12). Подобни са и резултатите от мета-анализ на рандомизирани клинични проучвания в областта, неоткриващ предимство на интензивния гликемичен контрол спрямо стандартния, а единствено завишен риск от хипогликемии (50). Нещо повече, в рандомизираното клинично проучване на **Rosso и съавт.** (43) се установява, че интензивният гликемичен контрол е свързан с по-голям растеж на инфарктната зона в сравнение с по-либералния подход (27.9 cm³ спрямо 10.8 cm³) и затова не се препоръчва за лечение на остър ИМИ.

Съществуват редица фактори, които следва да се вземат под внимание при назначаване на инсулиново лечение, което дава превес на един персонализиран и динамичен модел на лечение за сметка на универсалния подход. Така например пациенти с персистираща артериална оклузия може да се нуждаят от по-високи нива на гликемия, за да поддържат критично хипоперфузираната тъкан, за разлика от пациенти претърпели бърза реканализация (35). Друг фактор, който следва да се съблюдава, е колатералният статус на пациента. Предвид данните, че по-високите нива на глюкоза са по-вредни при пациенти с добри колатерали в сравнение с тези с лоши такива, вероятно добрата колатерална циркулация може да е индикация за по-интензивен гликемичен контрол (24). Съществуват обаче някои бариери пред опитите за по-добър гликемичен контрол при пациенти, хоспитализирани с инсулт, водеща от които е страхът от хипогли-

кемии, особено при пациенти с промени в съзнанието (11). Стриктното мониториране на гликемичните нива в подобна ситуация е изключително важно поради факта, че неврогенните и невроглюкопеничните симптоми на хипогликемията могат да останат скрити (1). Друг важен проблем е все още широко разпространеното приложение на така наречения *sliding-scale* инсулинов режим или приложение на инсулин по назначение според КГ, който изисква инсулин само когато нивата на КГ са повишени (11). Редуването на твърде много с твърде малко инсулин рядко постига стабилен гликемичен контрол и създава илюзията, че добрият контрол при критично болни пациенти е твърде рискован, сложен и взискателен към болничния персонал (11). Понастоящем *liding-scale* подходът се счита за неефективен и потенциално опасен, т.к. може да доведе до резки промени в глюкозните концентрации и се свързва с висок риск както за хипогликемия, така и за хипергликемия (21,34). Постоянната интравенозна инфузия на бързодействащ инсулин от своя страна осигурява по-голяма ефективност и безопасност и притежава предимството да ограничи широките вариации на КГ (1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все още не съществува единодушие относно това дали СХ е просто маркер, който отразява тежестта на инсулта, или е пряко свързана с неблагоприятния изход. Съществуват силни доказателства, че високите нива на КГ са независими предиктори на по-голям размер на исхемичната зона, по-лош функционален изход и повишен риск от краткосрочна смъртност (22). Други изследователи от своя страна (47) не установяват директна асоциация между СХ и изхода от инсулта. Предвид все пак значителните данни относно вредата, последваща СХ, тя все повече се разглежда като възможен терапевтичен таргет. Това е особено примамливо поради факта, че плазмените нива на глюкозата, за разлика от редица други показатели, могат бързо да бъдат терапевтично повлияни, с което би могла благоприятно да се промени прогнозата при тази група пациенти (16).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бояджиева М., Гликемичен контрол при критично болни. Медицински университет – Варна. 2017.

2. Ваврек Е, Стаменова П. Ишемичен мозъчен инсулт. https://www.puls.bg/illnes/issue_169/part_10.html
3. Дановска М, Александрова М. Ефект на хипергликемията върху клиничния изход от спонтанен интрацеребрален кръвоизлив. *Science & Technologies. Medicine.* 2011;1(1):145-149.
4. Дановска М, Стаменов Б, Александрова М, Вълкова М. Детерминанти за повишен риск от когнитивно влошаване при остър ишемичен мозъчен инсулт. *Невросонология и мозъчна хемодинамика.* 2013;9(1):23-31.
5. Национален консенсус за профилактика, диагноза и лечение на мозъчно-съдовите заболявания. *Българска неврология .* 2018;19(доп.1).
6. Стаменова П. Ишемичен инсулт. Съвременни терапевтични стратегии в острия стадий на заболяването. *MedInfo.* 2016;9.
7. American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetesd 2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl. 1):S173–S181.
8. Baird TA, Parsons MW, Phan T, et al. Persistent Poststroke Hyperglycemia Is Independently Associated With Infarct Expansion and Worse Clinical Outcome. *Stroke.* 2003;34(9):2208-2214.
9. Balintescu A, Mårtensson J. Hemoglobin A1c and Permissive Hyperglycemia in Patients in the Intensive Care Unit with Diabetes. *Critical Care Clinics.* 2019;35(2):289-300.
10. Barsheshet A, Garty M, Grossman E, et al. Admission Blood Glucose Level and Mortality Among Hospitalized Nondiabetic Patients With Heart Failure. *Arch Intern Med.* 2006;166(15):1613.
11. Burroughs V, Weinberger J. Diabetes and Stroke: Part two—Treating diabetes and stress hyperglycemia in hospitalized stroke patients. *Curr Cardiol Rep.* 2006;8(1):29-32.
12. Cerecedo-Lopez CD, Cantu-Aldana A, Patel NJ, Aziz-Sultan MA, Frerichs KU, Du R. Insulin in the Management of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurgery.* 2020;136:e514-e534.
13. Chen X, Liu Z, Miao J et al. High Stress Hyperglycemia Ratio Predicts Poor Outcome after Mechanical Thrombectomy for Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* Vol. 28, No. 6 (June), 2019: pp 1668-1673.
14. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care.* 2004; 27(2): 553–597.
15. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, et al. Insulin Inhibits Intranuclear Nuclear Factor κB and Stimulates IκB in Mononuclear Cells in Obese Subjects: Evidence for an Anti-inflammatory Effect? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2001;86(7):3257-3265.
16. Di Luzio R, Dusi R, Mazzotti A, Petroni ML, Marchesini G, Bianchi G. Stress Hyperglycemia and Complications Following Traumatic Injuries in Individuals With/Without Diabetes: The Case of Orthopedic Surgery. *DMSO.* 2020;Volume 13:9-17.
17. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet.* 2009 May; 373(9677):1798–1807.
18. Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez GE. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011;25(5):813-824.
19. Harada S, Fujita-Hamabe W, Tokuyama S. Ischemic Stroke and Glucose Intolerance: a Review of the Evidence and Exploration of Novel Therapeutic Targets. *J Pharmacol Sci.* 2012;118(1):1-13.
20. Hartell NA, Archer HE, Bailey CJ. Insulin-stimulated endothelial nitric oxide release is calcium independent and mediated via protein kinase B. *Biochemical Pharmacology.* 2005;69(5):781-790.
21. Hirsch IB. Sliding Scale Insulin—Time to Stop Sliding. *JAMA.* 2009;301(2):213.
22. Khalfallah M, Abdelmageed R, Elgendy E, Hafez YM. Incidence, predictors and outcomes of stress hyperglycemia in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2020;17(1):147916411988398.
23. Kim J-T, Jahan R, Saver JL, for the SWIFT Investigators. Impact of Glucose on Outcomes in Patients Treated With Mechanical Thrombectomy: A Post Hoc Analysis of the Solitaire Flow Restoration With the Intention for Thrombectomy Study. *Stroke.* 2016;47(1):120-127.
24. Kim J-T, Liebeskind DS, Jahan R, et al. Impact of Hyperglycemia According to the Collateral Status on Outcomes in Mechanical Thrombectomy. *Stroke.* 2018;49(11):2706-2714.
25. Krinsley JS, Preiser J-C. Is it time to abandon glucose control in critically ill adult patients?: *Current Opinion in Critical Care.* 2019;25(4):299-306.
26. Kruyt ND, Biessels GJ, DeVries JH, Roos YB. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(3):145-155.
27. Lewis KS, Kane-Gill SL, Bobek MB, Dasta JF. Intensive Insulin Therapy for Critically Ill Patients. *Ann Pharmacother.* 2004;38(7-8):1243-1251.
28. Li WA, Moore-Langston S, Chakraborty T, Rafols JA, Conti AC, Ding Y. Hyperglycemia in stroke

- and possible treatments. *Neurological Research*. 2013;35(5):479-491.
29. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! Published online 2013;7.
 30. Masrur S, Cox M, Bhatt DL, et al. Association of Acute and Chronic Hyperglycemia With Acute Ischemic Stroke Outcomes Post-Thrombolysis: Findings From Get With The Guidelines-Stroke. *JAHA*. 2015;4(10).
 31. Melamed E. Reactive hyperglycaemia in patients with acute stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 1976;29(2-4):267-275.
 32. Mi D, Wang P, Yang B, Pu Y, Yang Z, Liu L. Correlation of hyperglycemia with mortality after acute ischemic stroke. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:175628561773168.
 33. Nardi K, Milia P, Eusebi P, Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. Predictive value of admission blood glucose level on short-term mortality in acute cerebral ischemia. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2012;26(2):70-76.
 34. Nau KC, Lorenzetti RC, Cucuzzella M, Devine T, Kline J. Glycemic Control in Hospitalized Patients Not in Intensive Care: Beyond Sliding-Scale Insulin. 2010;81(9):6.
 35. Ntaios G, Abatzi C, Alexandrou M, et al. Persistent Hyperglycemia at 24–48 h in Acute Hyperglycemic Stroke Patients Is Not Associated with a Worse Functional Outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(6):561-566.
 36. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, et al. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: A microdialysis study*. *Critical Care Medicine*. 2008;36(12):3233-3238.
 37. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Acute Hyperglycemia and Early Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(2):119-123.
 38. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: A magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol*. 2002;52(1):20-28.
 39. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 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*. 2018;49(3).
 40. Radermecker RP, Scheen AJ. Management of blood glucose in patients with stroke. *Diabetes & Metabolism*. 2010;36:S94-S99.
 41. Rehman A, kumar A, Razzaque S, et al. Stress induced hyperglycemia in stroke patients. *Pakistan Journal of Neurological Sciences (PJNS)*. 2015; Vol.10: Iss.2, Article 4.
 42. Ribo M, Molina C, Montaner J, et al. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke*. 2005;36:1705–1709.
 43. Rosso C, Corvol J-C, Pires C, et al. Intensive Versus Subcutaneous Insulin in Patients With Hyperacute Stroke: Results From the Randomized INSULINFARCT Trial. *Stroke*. 2012;43(9):2343-2349.
 44. Savopoulos C, Kaiafa G, Kanellos I, Fountouki A, Theofanidis D, Hatzitolios AI. Is management of hyperglycaemia in acute phase stroke still a dilemma? *J Endocrinol Invest*. 2017;40(5):457-462.
 45. Silva-Perez LJ, Benitez-Lopez MA, Varon J, Surani S. Management of critically ill patients with diabetes. *World J Diabetes*. 2017;8(3):89-96.
 46. Tomlinson D, Gardiner N. Glucose neurotoxicity. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008;9:36-45.
 47. Tziomalos K, Dimitriou P, Bouziana SD, et al. Stress hyperglycemia and acute ischemic stroke in-hospital outcome. *Metabolism*. 2017;67:99-105.
 48. Wang L, Zhou Z, Tian X et al. Impact of Relative Blood Glucose Changes on Mortality Risk of Patient with Acute Ischemic Stroke and Treated with Mechanical Thrombectomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. Vol. 28, No. 1 (January), 2019: pp 213-219.
 49. Xing L, Liu S, Tian Y, et al. C-R Relationship between Fasting Plasma Glucose and Unfavorable Outcomes in Patients of Ischemic Stroke without Diabetes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(5):1400-1408.
 50. Zheng D, Zhao X. Intensive Versus Standard Glucose Control in Patients with Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *World Neurosurgery*. 2020;136:e487-e495.

Адрес за кореспонденция:

д-р Жанета Атанасова Янева
 Клиника по ендокринология и болести на
 обмяната, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
 бул. „Хр. Смирненски“ 1
 Варна, 9010
 e-mail: janeta_atanasova@abv.bg