

Цукровий діабет та інсульт

Маньковський Б. М.

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2022-5-05>

Резюме

Гострі порушення церебрального кровообігу (інсульти) — одні з давно відомих ускладнень цукрового діабету, які, поряд з іншими макросудинними ускладненнями, як-от інфаркт міокарда, ураження периферійних артерій, є основною причиною смертності пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Інсульти є третьою за значенням причиною смертності в економічно розвинених країнах Європи й Північної Америки. Попри великі зусилля, прикладені для зниження ризику інсультів у багатьох розвинених країнах світу, збільшення тривалості життя й зростання поширеності факторів ризику розвитку інсульту (серед яких цукровий діабет відіграє одну з головних ролей) призвели до того, що ймовірність захворюваності інсультом протягом життя, навпаки, зросла з 22,8 % у 1990 році до 24,9 % у 2016 році. В цьому огляді, що базується на аналізі сучасних досліджень, розглядаються питання етіології, патогенезу та фактори ризику інсультів у пацієнтів з цукровим діабетом.

Ключові слова: інсульт, смертність, фактори ризику інсультів, цукровий діабет



Густав Клімт. Смерть та життя, 1910–1915 рр.

Відомо, що Клімт помер від грипу — «іспанки» 1918 року. Утім з погляду сьогодення коректніше сказати, що парализована після порушення мозгового кровообігу людина померла «з» «іспанкою», а не «від» неї.

Гострі порушення церебрального кровообігу (інсульти) — одні з давно відомих ускладнень цукрового діабету, які, поряд з іншими макросудинними ускладненнями, як-от інфаркт міокарда, ураження периферійних артерій, є основною причиною смертності пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Інсульти є третьою за значенням причиною смертності в економічно розвинених країнах Європи й Північної Америки. Попри великі зусилля, прикладені для зниження ризику інсультів у багатьох розвинених країнах світу, збільшення тривалості життя й зростання поширеності факторів ризику розвитку інсульту (серед яких цукровий діабет відіграє одну з головних ролей) призвели до того, що ймовірність захворюваності інсультом протягом життя, навпаки, зросла з 22,8 % у 1990 році до 24,9 % у 2016 році [1]. За статистичними даними США, щороку приблизно в 795 тисяч людей діагностують гостре порушення церебрального кровообігу, з них у 610 тисяч інсульт відбувається вперше, а у 185 тисяч людей діагностують повторне порушення церебрального кровообігу. Згідно з даними Європейського товариства кардіологів, у країнах, що входять до складу цієї організації, середній показник захворюваності інсультом становить 143,4 на 100 тисяч осіб, а поширеність — 1276 на 100 тисяч населення з великими відмінностями між країнами — від 570 в Італії до 1869 в Латвії. У 2017 році в країнах, що входять у Європейський Союз, зареєстровано один мільйон 120 тисяч випадків інсульту, 460 тисяч смертельних випадків, спричинених гострими порушеннями церебрального кровообігу, і понад 9 мільйонів 500 тисяч людей, які пережили інсульти в попередні роки. Розрахували, що в 2047 році захворюваність на інсульт ще більше зросте (на 40 тисяч), а число осіб з порушеннями

церебрального кровообігу зросте майже на 2 млн 600 тисяч [2]. До того ж поширеність інсульту набагато вища в країнах Східної Європи порівняно із Західною Європою, а також вища в країнах із середнім економічним розвитком порівняно з країнами з високим рівнем життя, що робить проблему інсульту особливо актуальною для нашої країни [3]. Інсульти призводять до тяжких наслідків у людей, що перехворіли на них, — навіть за сучасних можливостей лікування й реабілітації в двох третин пацієнтів зберігаються виразні фізичні (неврологічні) й психологічні наслідки, які помітно знижують якість життя пацієнтів і часто-густо призводять до формування інвалідності, потреби стороннього догляду, що, відповідно, спричиняє великі економічні витрати й стає умовою важливого медико-соціального значення порушень церебрального кровообігу [4]. Основними типами інсультів є ішемічний (який відзначають у 87 % випадків), геморагічний (у 10 %) і субарахноїдальний крововилив (у 3 %) [5].

Цукровий діабет є встановленим чинником ризику розвитку інсульту, що переконливо показано в багатьох дослідженнях, як крос-секційних, так і проспективних. У дослідженні INTERSTROKE, здійсненому в 22 країнах, яке мало на меті виявити фактори ризику інсульту в сучасних медико-соціальних умовах, підтвердили статистично значуще зростання ризику розвитку гострих порушень церебрального кровообігу в пацієнтів з цукровим діабетом — на 36 % проти осіб відповідного віку без діабету [6]. У нещодавно опублікованому великому дослідженні, проведеному в Данії, аналізувався ризик смертності від різних причин протягом 5-річного періоду в більш ніж 150 тисяч пацієнтів з уперше діагнованим цукровим діабетом 2-го типу. До того ж виявили, що навіть з використанням сучасних можливостей лікування цукрового діабету та профілактики ускладнень в умовах однієї з найрозвиненіших країн світу й соціально орієнтованої медичної допомоги в пацієнтів з діабетом смертність унаслідок інсульту залишається в 2,2 раза вищою, ніж у групі людей відповідного віку, які хворіють на діабет. Навіть більше, розрахували, що гострі порушення

Маньковський Б. М.,
доктор медичних наук, професор, член-кор.
Національної академії медичних наук України,
завідувач кафедри діабетології
Національний університет охорони
здоров'я України ім. П. Л. Шупика
Науково-практичний медичний центр
дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України
<https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

Таблиця 1. Ризик інсульту в пацієнтів з діабетом

Автори	Популяція дослідження	Тривалість спостереження, роки	Відносний ризик
Stegmayr, Asplund, 1999	Швеція, 241 тисяча осіб віком 35–74 років	8	Чоловіки — 4,1; Жінки — 5,8
Kannel, McGee, 1979	Фремінгемське дослідження, 5209 осіб віком 30–62 років	20	Чоловіки — 2,5; Жінки — 3,6
Abbott et al., 1987	Програма вивчення серця в Гонолулу, 690 пацієнтів з цукровим діабетом і 6908 без діабету віком 45–70 років	12	2,0
Lehto et al., 1986	Фінляндія, 1059 пацієнтів з цукровим діабетом і 1373 без діабету віком 45–64 роки	7	Чоловіки — 3,3; Жінки — 5,4
Niskanen et al., 1998	133 пацієнти середнього віку зі щойно діагностованим цукровим діабетом 2-го типу і 144 особи віком 45–64 років у групі контролю	15	Чоловіки — 2,4; Жінки — 6,8
Folsom et al., 1999	Дослідження ризику атеросклерозу в громадах, 15792 осіб віком 45–64 роки	6-8	У осіб з глюкозою натще > 140 мг/дл — 3,7 У осіб з глюкозою натще > 126 мг/дл — 3,23
Wannamethee et al., 1999	Велика Британія, 7735 чоловіків віком 40–59 років	16,8	2,07 (у осіб з раніше діагностованим діабетом) 2,27 (у осіб з діабетом, діагностованим під час дослідження)
Abu-Lebdeh et al., 2001	Округ Олмстед, штат Міннесота, США, 9936 осіб (449 з діабетом) віком 40–70 років	15	3,5
Kuusisto et al., 1994	Фінляндія, 1298 осіб (229 з діабетом) віком 65–74 роки	3,5	Чоловіки — 1,36; Жінки — 2,25
Hart et al., 2000	Пейслі/Ренфрьюшир, Шотландія, 7052 чоловіки, 8354 жінки віком 45–64 років	20	Чоловіки — 1,52; Жінки — 2,83
Manson et al., 1991	США, Дослідження здоров'я медсестер, 116 177 жінок віком 30–55 років	8	5,4
Aronow, Ahn, 2002	США, латиноамериканці, 201 чоловік, 302 жінки віком 70–90 років	3,5	Чоловіки — 3,5; Жінки — 5,0
Mulnier et al., 2006	Велика Британія, загальна практика, 41 799 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, 202 733 без діабету віком 35–89 років	7,5	Чоловіки — 2,08; Жінки — 2,32
Almdal et al., 2004	Данія, Копенгаген, 13 105 осіб	20	Чоловіки — 1,5-2; Жінки — 2-6,5 (оцінювали відносний ризик першого інсульту, випадків і шпиталізацій)
Ottenbacher et al., 2004	США, американці мексиканського походження, 3050 осіб, 690 з цукровим діабетом віком понад 65 років	7	1,8
Schramm et al., 2008	Данія, загальне населення (понад 3 млн), 71 802 пацієнти з цукровим діабетом	5	Чоловіки — 2,51; Жінки — 2,45
Jeerakathil et al., 2007	Саскачеван, Канада 12 272 пацієнти зі щойно діагностованим цукровим діабетом 2-го типу	5	Від 1,8 у осіб > 75 років до 5,6 у осіб віком 30–44 років

церебрального кровообігу в пацієнтів з діабетом призводять до скорочення тривалості життя на 6,4 місяця, що, з усього видно, є дуже суттєвим зменшенням для 5-річного терміну спостереження [7]. Результати основних, найбільших досліджень, у яких ставили за мету порівняти ризик розвитку інсультів у осіб, хворих на діабет, і тих, що не хворіє на цукровий діабет, подано в таблиці 1.

Слід зазначити, що, беручи до уваги велику кількість людей, у яких цукровий діабет залишається недіагностованим протягом тривалого часу, показники підвищеного ризику розвитку інсульту під час діабету можуть змінюватися в двох напрямках. У разі інсульту в людей, які хворіють на діабет, однак не зареєстровані як пацієнти із цим захворюванням, вказане значення діабету, як фактора ризику інсульту, може бути занижене й навпаки. А що число людей з діабетом набагато вище, ніж зафіксоване в медичній документації, то справжні показники захворюваності й поширеності інсультів у осіб з діабетом можуть бути дещо «розбавлені», тобто зменшені. Проте, як доведено в великому дослідженні, спеціально присвяченому цим питанням, значення цукрового діабету як важливого фактора ризику розвитку інсульту принципово не змінюється, навіть якщо припустити набагато більшу кількість хворих з діабетом у популяції проти офіційно зареєстрованої [8].

Підраховали, що ризик інсульту в популяції, зумовлений саме впливом цукрового діабету (тобто, інакше кажучи, кількість випадків інсульту, яким можна було б потенційно запобігти у разі гіпотетичної умови цілковитого запобігання діабету й, відповідно, усунення діабету як захворювання), становить 18 % у чоловіків і 22 % в жінок [8]. Приблизно такий самий показник популяційного ризику інсульту — 21 % унаслідок діабету здобули й у великому дослідженні Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIS) [9]. Особливо важливу роль у зростанні ризику захворюваності на інсульт відіграє поєднання цукрового діабету й артеріальної гіпертензії, яке, як відомо, дуже часто фіксується в пацієнтів з діабетом. Наприклад, даними популяційних

досліджень, проведених у США, від 37 до 42 % усіх випадків ішемічного інсульту зумовлені цукровим діабетом самостійно або в поєднанні з артеріальною гіпертензією, і то такий виразний негативний вплив діабету відзначали попри етнічну належність пацієнтів, як у білих, так і в чорношкірих жителів країни [10].

Важливо, що значення цукрового діабету як серйозного фактора ризику розвитку інсульту й смертності, зумовленої гострими церебральними порушеннями, великою мірою варіює між країнами залежно від рівня їхнього соціально-економічного розвитку. У великому дослідженні, в якому проаналізували причини смертних випадків у 52 країнах, що належать до різних географічних регіонів, знайшли, що 13 % усіх випадків смерті від інсультів зумовлені цукровим діабетом, до того ж найбільшою мірою «внесок» діабету в зростання смертності від інсульту відзначався в країнах з низьким і середнім економічним розвитком [11]. Хоча це дослідження й не проводилося в Україні, але, беручи до уваги зазначені вище дані про більшу захворюваність інсультом у країнах Східної Європи порівняно з країнами Західної Європи, нам видається, що можна обґрунтовано припустити, що в нашій країні значення цукрового діабету як фактора ризику інсульту є особливо важливим. А що розрахунки діабет-зумовленого підвищеного ризику інсульту ґрунтуються на показниках поширеності й захворюваності діабету, можна з великою часткою впевненості припустити, що цей показник має неухильну тенденцію до зростання, з огляду на те, що, з одного боку, постійно збільшується число осіб, які страждають на цукровий діабет у всіх країнах світу, а, з другого боку, зберігається значно підвищений ризик розвитку гострих порушень церебрального кровообігу в пацієнтів з цукровим діабетом.

Поєднання цукрового діабету і інсульту є не тільки важливою медичною, а й економічною та соціальною проблемою. Підраховано, що близько 15 % усіх витрат, зумовлених лікуванням і реабілітацією пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями, пов'язані з витратами на лікування цукрового діабету в цих хворих [12]. Серед фахівців-кардіологів практично загальноприйнятим

є положення про те, що цукровий діабет являє собою еквівалент пережитого інфаркту міокарда для оцінювання дальшого ризику розвитку серцево-судинних захворювань і смертності, тобто ризик розвитку гострого інфаркту міокарда набагато підвищений, до того ж однаковою мірою, у людей, які хворіють на цукровий діабет, і в осіб, які вже мали гострий інфаркт міокарда раніше. Мабуть, можна казати про те, цукровий діабет для оцінювання дальшого кардіоваскулярного ризику може вважатися і еквівалентом пережитого інсульту. Наприклад, у дослідженні Women's Pooling Project, яке охоплювало понад 27 000 жінок, яких спостерігали протягом восьми років, доведено, що смертність унаслідок гострих порушень церебрального кровообігу в пацієнтів з цукровим діабетом, які мали раніше якісь серцево-судинні захворювання, була вищою, ніж у групі осіб без діабету, які перебули раніше інсульт [13, 14].

Дуже важливими з медичного та соціального погляду є дані про те, що цукровий діабет набагато більшою мірою підвищує ризик розвитку інсульту в пацієнтів з цукровим діабетом молодого віку проти такого ризику в осіб похилого та старечого віку [15]. З усього видно, як зі старінням накопичуються інші фактори ризику інсульту, що в певній мірі зменшує вклад цукрового діабету в розвиток порушень церебрального кровообігу.

Про взаємозв'язок між цукровим діабетом і ризиком інсульту можуть свідчити також дані про високу поширеність як цукрового діабету, так і гіперглікемії в пацієнтів з гострими порушеннями церебрального кровообігу. Наприклад, частота натрапляння на явний цукровий діабет і порушення толерантності до глюкози в людей з інсультами коливається за даними низки досліджень від 11 до 81 % [16, 17, 18, 19]. Таку велику розбіжність показників поширеності діабету серед пацієнтів з інсультами можна, на наш погляд, пояснити типами інсультів (ішемічний або геморагічний), першим чи повторним порушенням церебрального кровообігу, підбором хворих (у гострому періоді інсульту або на пізнішому, реабілітаційному, етапі) і особливостями їхнього залучення в дослідження, а також (що, напевно, відіграє основну роль у появі таких неоднакових результатів) використаними методами

діагностики цукрового діабету (визначення глікемії тільки натщесерце, у будь-який час доби, проведення тесту на толерантність до глюкози, визначення глікозильованого гемоглобіну або фруктозаміну). Також показано, що поширеність цукрового діабету серед пацієнтів з інсультами має тенденцію до зростання протягом останніх десятиліть, що, з одного боку, може відображати зростання захворюваності й поширеності діабету в світі, а, з другого — певний «перерозподіл» виразності й значення основних факторів ризику розвитку інсультів до більшого впливу саме цукрового діабету.

Важливо наголосити, що цукровий діабет являє собою незалежний фактор ризику розвитку гострих порушень церебрального кровообігу. Відомо, що так звані традиційні, класичні фактори ризику інсульту, як-от артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, фібриляція передсердь, серцева недостатність, серцево-судинні захворювання, яких зазнали раніше, набагато частіше трапляються в пацієнтів з цукровим діабетом, проти їхньої поширеності в загальній популяції осіб, порівнюваних за віком. Саме тому, здається привабливим пояснити зростання ризику інсульту в разі цукрового діабету саме більшою частотою цих факторів ризику. Однак показано, що ризик захворюваності й смертності від інсульту в осіб із цукровим діабетом залишався підвищеним приблизно вдвічі проти осіб відповідних вікових груп під час ретельного статистичного аналізу й корекції здобутих результатів, що дає можливість нівелювати вплив цих традиційних факторів ризику, підтверджуючи значення діабету як самостійного фактора ризику інсульту [9]. Інакше кажучи, навіть досягнувши ідеальної корекції всіх відомих факторів ризику, у пацієнтів з діабетом зберігатиметься помітне зростання захворюваності інсультом.

У великому метааналізі 64 досліджень, що охоплювали понад 775 тисяч людей і 12 539 випадків інсульту, ще раз підтвердили значення цукрового діабету як фактора ризику інсульту й водночас виявили гендерні відмінності — підвищення ризику інсульту в жінок з діабетом становило 2,28, а у чоловіків — 1,83, і жінки, які хворіють на діабет, мали на 27 % вищий ризик інсульту порівняно з таким у чоловіків з діабет [20]. Фактори

Таблиця 2. Фактори ризику інсульту в пацієнтів з цукровим діабетом

Автори	Фактори ризику
Davis et al., 1999	Вік, чоловіча стать, артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь
Lehto et al., 1996	Попередні порушення мозкового кровообігу, артеріальна гіпертензія, куріння, підвищений рівень холестерину та тригліцеридів, низький рівень ЛПВЩ, гіперглікемія, тривалість діабету
Sasaki et al., 1995	Вік, артеріальна гіпертензія, ішемічні зміни на ЕКГ, мікросудинні ускладнення, терапевтичний режим
Abu-Lebdeh et al., 2001	Вік, артеріальна гіпертензія, куріння, вихідний рівень глюкози
Yoshinari et al., 1997	Загальний холестерин, чоловіча стать
Fuller et al., 2001	Систолічний артеріальний тиск, тривалість захворювання (тільки у жінок з діабетом 2-го типу), куріння (у чоловіків з діабетом 2-го типу), ймовірні зміни ЕКГ (у чоловіків з діабетом 1-го типу), можливі зміни ЕКГ (у осіб з цукровим діабетом 2-го типу)
Yang et al., 2007	Вік, HbA1c, співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі та ішемічна хвороба серця
Giorda et al., 2007	Вік та історія інсульту
Mulnier et al., 2006	Молодший вік, жінки, тривалість діабету, куріння, ожиріння, фібриляція передсердь та гіпертонія

ризик інсульту в пацієнтів з цукровим діабетом, виявлені в клініко-епідеміологічних дослідженнях, узагальнені в таблиці 2. Видається обґрунтованим поділ цих факторів на неспецифічні (тобто загальні для осіб з цукровим діабетом і без цукрового діабету) й специфічні саме для пацієнтів з цукровим діабетом. Такими характерними для осіб з діабетом факторами є тривала гіперглікемія, велика тривалість перебігу діабету, наявність мікро- і макросудинних ускладнень діабету, інсулінорезистентність і зумовлена нею гіперінсулінемія. Кожен із цих факторів самостійно або посилюючи негативний вплив інших факторів може сприяти підвищенню ризику інсульту.

Хоча в більшості епідеміологічних досліджень вивчали негативний вплив цукрового діабету 2-го типу на ризик розвитку інсульту, виявили також зростання захворюваності інсультом і в пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу. Скажімо, у великому проспективному дослідженні Nurses' Health Study, що охоплювало понад 115 тисяч жінок, яких спостережували протягом тривалого часу — до 26 років, знайшли, що збільшення ризику

розвитку інсульту виражалося в набагато більшому ступені в осіб, які хворіють на цукровий діабет 1-го типу (зростання ризику інсульту проти показника в загальній популяції становило 4,7 раза), ніж у хворих з цукровим діабетом 2-го типу (ризик інсульту у цих пацієнтів був збільшений у 1,8 раза) [21]. Захворюваність інсультом була практично однаковою в пацієнтів з цукровим діабетом 1-го й 2-го типу та в великому багатонаціональному проекті, що проводиться під егідою Всесвітньої Організації охорони здоров'я (WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes) [22]. Значення цукрового діабету, як важливого фактора ризику інсульту, є особливо актуальним у осіб молодшого віку й дещо знижується в міру старіння людини. У великому проспективному дослідженні, що охоплювало 23 751 пацієнта з цукровим діабетом, діагностованим у них у віці до 30 років, які отримували інсулінотерапію, виявили, що діабет призводить до підвищення смертності внаслідок гострого порушення церебрального кровообігу в 3,1 раза в чоловіків і в 4, 4 раза в жінок проти такого показника в загальній популяції. До

того ж найістотніше збільшення смертності від інсульту знайшли в групі пацієнтів у віці 20–39 років — більш ніж у п'ять разів у чоловіків і більш ніж у сім разів у жінок [23]. В іншому дослідженні, в яке залучили понад 12 000 пацієнтів з уперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу, зазначено, що, хоча зростання ризику інсульту внаслідок діабету реєстрували в усіх вікових групах обстежених осіб, найзначущіше збільшення (в 5,6 раза) відзначено в групі в віці 30–44 років [24]. З усього видно, через те що в молодших людей багатьох факторів ризику інсульту нема або вони не настільки виразні, значення цукрового діабету в підвищенні захворюваності та смертності від інсульту стає «опуклішим» саме в таких вікових групах. Ця думка мабуть, підтверджується і опублікованим недавно метааналізом 13 досліджень, в якому знайшли: що більш у старшому віці розвинувся цукровий діабет, то менший ризик серцево-судинних захворювань. Скажімо, кожен рік пізнішого формування цукрового діабету приводив до зниження ризику цереброваскулярних захворювань на два відсотки [25]. Справді, ці результати аж ніяк не нівелюють роль віку як фактора ризику інсультів — наприклад, у пацієнта з діабетом у віці 30 років ризик інсульту, природно, нижчий, ніж у 50-річного пацієнта, проте з досягненням обома пацієнтами віку 60 років імовірність розвитку інсульту буде на чотири відсотки вищою в пацієнта, який захворів у 30-річному віці.

Роль гіперглікемії як фактора ризику інсульту

А що цукровий діабет, як зазначалося вище, являє собою самостійний фактор ризику розвитку інсульту, попри наявність у пацієнтів супутніх захворювань та інших факторів ризику, то буде логічним припустити, що така специфічна для діабету характеристика як хронічна гіперглікемія може відігравати основну роль у зростанні ризику порушень церебрального кровообігу у цьому захворюванні. Це припущення є виправданим і спираючись на той факт, що багатьма епідеміологічними і інтервенційними дослідженнями переконливо доведено, що саме тривала гіперглікемія

призводить до розвитку й прогресування мікросудинних ускладнень діабету, як-от, ретинопатія, діабетична хвороба нирок, і, з іншого боку, підтримка нормоглікемії помітно знижує ризик розвитку цих ускладнень (дослідження DCCT, UKPDS, Kumamoto та інші). Однак досі немає однозначної відповіді на питання, яка роль підвищеного вмісту глюкози в крові в збільшенні ризику інсульту в пацієнтів з цукровим діабетом. У низці епідеміологічних досліджень виявлено статистично значущий взаємозв'язок між рівнем гіперглікемії й зростанням ризику інсультів, як зі смертельним, так і несмертельним наслідками [26, 27]. У великому, раніше вже згадуваному дослідженні ARIC під час аналізу близько 11 тисяч осіб без діабету й понад 1600 пацієнтів, які хворіють на діабет і за якими спостерігали протягом 8–10 років, з'ясували, що підвищений глікозильований гемоглобін є незалежним чинником ризику інсульту, до того ж у осіб, які хворіють і які не хворіють на цукровий діабет [28]. У метааналізі трьох досліджень показано, що кожен один відсоток збільшеного рівня глікозильованого гемоглобіну (що, як відомо, відображає збільшення середньої глікемії за три місяці, що передують аналізу, на 1,6 ммоль/л) призводив до зростання ризику розвитку гострих порушень церебрального кровообігу на 17 % [29]. Певну залежність між зростанням смертності від інсульту й показником глікозильованого гемоглобіну виявили й у дослідженні UKPDS: у пацієнтів, які під час спостережного терміну померли внаслідок гострого порушення церебрального кровообігу, вихідні показники глікозильованого гемоглобіну були вищими, ніж відповідні показники в осіб, у яких теж розвинувся інсульт, що не призвів, однак, до смерті пацієнтів, і кожен 1 % підвищеного глікозильованого гемоглобіну був асоційований зі збільшенням ризику фатального інсульту на 37 % [30]. Цікаво відзначити, що, внесок гіперглікемії в зростання ризику інсульту може різнитися в пацієнтів з цукровим діабетом залежно від віку пацієнтів. Наприклад, пряма залежність між рівнем глікозильованого гемоглобіну й ризиком інсульту виявили

в пацієнтів з діабетом, у яких захворювання розвинулося в віці після 30 років, тоді як у молодих пацієнтів такої залежності не відзначали [31, 32]. Проте в інших дослідженнях, зокрема й у дуже великих, не знайшли залежності між ризиком інсульту й рівнем глікемії або глікозильованого гемоглобіну. В епідеміологічному аналізі даних дослідження UKPDS підраховали, що зі зниженням рівня глікозильованого гемоглобіну на один відсоток можна досягти зниження ризику інсульту тільки на чотири відсотки, що є статистично незначущим, і модель розрахунку ризику інсульту, розроблена на основі результатів цього дослідження, не охоплює рівня глікозильованого гемоглобіну [33].

У деяких дослідженнях вивчали взаємозв'язок між умістом глюкози крові під час тесту на толерантність до глюкози й ризиком інсульту. В аналізі даних трьох великих досліджень — Whitehall Study (який охоплював 10 025 людей), Paris Prospective Study (6629 людей) і Helsinki Policemen Study (631 людину) виявили зростання ризику інсульту в осіб, у яких показник глікемії через дві години після вживання глюкози лежав у межах 2,5 % найвищих значень. Однак в обліку інших можливих чинників цей взаємозв'язок між постпрандіальною гіперглікемією й порушеннями церебрального кровообігу втрачав статистичну значущість [34]. У відомому дослідженні DECODE, в якому чітко показано значення постпрандіальної гіперглікемії як важливого чинника зростання загальної та кардіоваскулярної смертності, не виявили значущого взаємозв'язку між постпрандіальною гіперглікемією й ризиком інсульту [35].

У недавній публікації подано результати аналізу взаємозв'язку між рівнем глікемії й ризиком розвитку ішемічного інсульту на великому масиві даних, здобутих у проспективному дослідженні близько 120 тисяч осіб у рамках двох проектів у Копенгагені (Данія) і понад 440 тисяч осіб у проекті MEGASTROKE. З'ясували, що зростання рівня глікемії на 1 ммоль/л призводило до збільшення ризику ішемічного інсульту на 74 % [36].

Беручи до уваги зростання числа осіб з переддіабетом у всіх країнах, важливо

з'ясувати, чи відіграє роль переддіабет як фактор ризику інсульту. У Whitehall study знайшли зростання ризику інсульту в пацієнтів з явним цукровим діабетом у 3,9 раза й у осіб з порушеною толерантністю до глюкози в 3,2 раза порівняно з особами з нормальною толерантністю до глюкози [37]. Підвищений ризик розвитку інсульту відзначили також у осіб з переддіабетом (порушенням толерантності до глюкози), ще більш зрослий у пацієнтів з явним цукровим діабетом [38]. Однак в інших дослідженнях виявили, що тоді як явний цукровий діабет був важливим фактором ризику інсульту, порушена толерантність до глюкози не мала такого значення [39]. Також знайшли, що порушення толерантності до глюкози асоціювалося з підвищеним ризиком інсульту лише в осіб, у яких були субклінічні ознаки ураження судин [40]. Стосовно цього найбільший інтерес, з усього видно, представляють результати нещодавно опублікованого великого метааналізу 129 досліджень, що охоплювало понад 10 млн людей з атеросклеротичними захворюваннями судин або без них, що їх спостерігали пересічно майже 10 років. У цьому метааналізі вивчали взаємозв'язок між переддіабетом і ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Дослідники з'ясували, що переддіабет порівняно з відповідними показниками в осіб з нормоглікемією статистично значущо підвищував відносний ризик розвитку інсульту на 14 %, абсолютний ризик інсульту під час перерахунку на 10 тисяч людино-років — на 3,68 випадку. Водночас у окремо взятій когорті пацієнтів з попередніми атеросклеротичними кардіоваскулярними захворюваннями відносно й абсолютне зростання ризику інсульту в осіб з переддіабетом хоча й зазначалося в кількісних значеннях, проте не досягало рівня статистичної значущості [41].

Отже, на підставі наявних на сьогодні даних досліджень можна зробити висновок про те, що взаємозв'язок між підвищеним умістом глюкози в крові й зростанням ризику розвитку гострих порушень церебрального кровообігу й далі залишається не до кінця встановленим, і така асоціація набагато менше виразна, ніж, наприклад,

взаємозв'язок між хронічною гіперглікемією й ризиком мікросудинних ускладнень і ішемічної хвороби серця. Разом з тим з'ясування ролі гіперглікемії в зростанні ризику інсульту в пацієнтів з цукровим діабетом має важливе значення, і то не лише наукове, а й практичне, бо від відповіді на це питання багато в чому залежить розробка стратегії й розставляння відповідних акцентів у профілактиці інсульту. Результати великих клінічних інтервенційних досліджень, у яких вивчали вплив усіляких підходів до цукрознижувальної терапії стосовно її впливу на ризик розвитку інсульту, розглянуто в цьому розділі трохи нижче.

Також немає чіткої відповіді на питання, чи підвищується ризик інсульту в тривалішому перебігу цукрового діабету. Дослідники з'ясували, що велика тривалість цукрового діабету є фактором, що підвищує ризик інсульту попри інші фактори [42]. Зростання частоти розвитку гострих порушень церебрального кровообігу знайшли тільки в пацієнтів з тривалістю захворювання понад дев'ять років, тоді як у хворих з меншою тривалістю хвороби (менше як шість або 6–9 років) такого збільшення ризику не відзначалося [43]. Заразом у Verona Diabetes Study збільшення тривалості діабету не вело до зростання ризику інсульту, а в дослідженні, проведеному в Канаді, виявили, що ризик гострих порушень церебрального кровообігу зростає у пацієнтів протягом перших п'яти років після діагностики діабету [44, 45]. Звичайно, як уже зазначалося в попередніх розділах, важливо й те сказати, що питання впливу тривалості діабету на розвиток будь-яких ускладнень завжди становить велику складність у отриманні відповіді, бо час справжнього розвитку цукрового діабету 2-го типу й, відповідно, тривалість захворювання часто-густо точно невідомі.

Мікросудинні ускладнення можуть підвищувати ризик розвитку гострих порушень церебрального кровообігу в пацієнтів з діабетом. Доведено, що в хворих з виразною діабетичною ретинопатією суттєво зростає як ризик інсульту, так і смертність унаслідок інсульту [46]. У нещодавно опублікованому аналізі резуль-

татів одного з найбільших досліджень у галузі діабетології — ACCORD, його субдослідження ACCORD-EYE, проаналізовано ризик розвитку інсультів залежно від наявності діабетичної ретинопатії в 2828 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу впродовж понад 5-річного терміну спостереження. Водночас з'ясували, що діабетична ретинопатія значуще підвищувала ризик розвитку гострих порушень церебрального кровообігу на 52 % проти такого ризику в пацієнтів без ретинопатії. Цей взаємозв'язок був незалежним від проведеної в цьому дослідженні цукрознижувальної, антигіпертензивної або гіполіпідемічної терапії [47].

Важливим фактором ризику є діабетична хвороба нирок. Знайдено чітку залежність між рівнем альбумінурії й захворюваністю інсультом у пацієнтів з цукровим діабетом, яка становила 7,2 %, 11,1 % і 23 % у пацієнтів з нормаальбумінурією, мікроальбумінурією й макроальбумінурією, відповідно [48]. Цей взаємозв'язок є, з усього видно, відображенням так званого кардіоренального метаболічного континууму, під яким мають на увазі поєднаний і взаємно обтяжувальний розвиток кардіоваскулярної патології та нирок у хворих на цукровий діабет. Очевидно, роль мікросудинних ускладнень цукрового діабету як фактора ризику розвитку інсультів особливо чітко простежується в пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу. У людей з цим типом захворювання виявили чіткий взаємозв'язок між ризиком інсульту, з одного боку, і ураженням нирок, зумовленим мікроангіопатією, і діабетичною ретинопатією — з другого [49].

Ризик розвитку інсульту істотно підвищений у хворих з виявами кардіоваскулярної вегетативної (автономної) нейропатії, і то більшою мірою в зростанні ризику інсульту має значення ураження парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи [50]. З іншого боку, цей ризик набагато зростає в разі наявності в пацієнтів виразної ознаки ортостатичної гіпотензії як вияву автономної нейропатії. Наприклад, показано, що ризик інсульту підвищується вдвічі в пацієнтів з цукровим діабетом, у яких відзначається падіння

систоличного артеріального тиску на 10 мм рт. ст. та більше зі зміною горизонтального положення на вертикальне [51]. Останніми роками триває активна дискусія про значення для клінічної практики такого комплексу патологічних станів, яким є так званий метаболічний синдром. Як відомо, під цим поняттям розуміють поєднаний розвиток у пацієнтів артеріальної гіпертензії, дисліпідемії (найхарактерніші під час цього гіпертригліцеридемія й зниження вмісту в крові антиатерогенних ліпопротеїдів високої щільності), ожиріння за центральним (або «чоловічим») типом з переважним відкладенням жирової тканини в ділянці передньої черевної стінки, а також порушення з боку вуглеводного обміну в вигляді явного цукрового діабету 2-го типу або переддіабету. Справді, ці захворювання найчастіше розвиваються поєднано в одних і тих самих осіб, ніж це можна було б припускати, зважаючи на теорію ймовірності, що слугувало підставою для Gerald Reaven сформулювати концепцію цього синдрому, який також називається «синдром Х», «поліметаболічний синдром», «смертельний квартет». Дослідники висловили припущення, що загальним патогенетичним чинником, який є підвалиною формування всіх виявів цього синдрому, є інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія, яка розвивається внаслідок цього. Хоча ця концепція набула широкого розвитку, і в низці країн метаболічний синдром визнали за формальний діагноз, Американська діабетологічна асоціація і Європейська асоціація з вивчення цукрового діабету кілька років тому виступили проти широкого використання цього терміну. Як аргументи експерти цих асоціацій вказували на те, що невідомо, чи є зростання ризику розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема й цереброваскулярних, результатом негативного впливу саме метаболічного синдрому або воно зумовлене окремим негативним впливом кожного зі складових частин метаболічного синдрому, що є визнаними кардіоваскулярними факторами ризику. Тобто немає даних про те, що факт діагностики метаболічного синдрому несе в собі окремий додатковий ризик,

що підвищує сумарний ризик кожного з його складових частин. Використання діагнозу метаболічний синдром не підвищує точності оцінювання кардіоваскулярного ризику в людей порівняно з використанням таких широко відомих шкал оцінювання ризику, як PROCAM, SCORE, Framingham. Також вказувалося на те, що лікування хворих з ознаками метаболічного синдрому є лікуванням окремих його складників (цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії тощо), тоді як специфічного патогенетичного лікування цього синдрому не існує. Не дістала одностайного схвалення й концепція про етіологічну роль інсулінорезистентності в формуванні метаболічного синдрому й, навпаки, можливо, що в багатьох випадках знижена чутливість тканин до інсуліну є вторинним у відповідь на зростання жирової тканини, вмісту вільних жирних кислот у крові в осіб з надлишковою масою тіла і ожирінням.

У контексті обговорення ролі метаболічного синдрому як фактора ризику розвитку інсульту слід, мабуть, звернути увагу на той факт, що в більшості пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу є ті чи інші ознаки метаболічного синдрому. У багатьох випадках вияви метаболічного синдрому передують розвитку явного цукрового діабету 2-го типу та з'являються на багато років раніше. Саме тому метаболічний синдром (насамперед як поєднання низки важливих кардіоваскулярних факторів ризику) часто й густо розглядають як важливий фактор ризику розвитку інсульту в людей, хворих на цукровий діабет 2-го типу. Справді, у осіб з виявами метаболічного синдрому ризик інсульту зростає у 2–3 рази, розрізняючись залежно від популяції залучених осіб і використовуваних визначень метаболічного синдрому [52, 53]. У проспективному дослідженні, що охоплювало 7853 осіб, показали, що наявність метаболічного синдрому підвищувала ризик розвитку ішемічного інсульту на 16–59 % (залежно від використовуваних визначень цього синдрому the WHO, NCEP, NCEP уточненого або IDF) у чоловіків і на 91–168 % у жінок [54]. До того ж ризик геморагічного інсульту в осіб з виявами

метаболического синдрома не збільшується, попри застосовувані діагностичні критерії.

Цікаво згадати результати досліджень, у яких порівнювали ризик інсульту в осіб з метаболічним синдромом, які хворіють на туберкульоз і які не хворіють на явний цукровий діабет. У Framingham Offspring Study зростання ризику розвитку гострих порушень церебрального кровообігу становило 2,2 рази в осіб з метаболічним синдромом без діабету, 2,5 рази — у осіб з діабетом без метаболічного синдрому й 3,3 рази в пацієнтів з діабетом та іншими виявами метаболічного синдрому [55]. Водночас підраховували, що так званий популяційний ризик інсульту, зумовлений метаболічним синдромом, був вищий, ніж такий ризик, зумовлений цукровим діабетом, — 19 і 7 % відповідно, до того ж ця різниця найбільшою мірою виражена в жінок — 27 і 5 %, що є доволі зрозумілим, беручи до уваги той факт, що число осіб з метаболічним синдромом набагато перевищує кількість пацієнтів з цукровим діабетом. У проспективному дослідженні, що охоплює понад 14 тисяч людей з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями, знайшли, що самотійний внесок метаболічного синдрому в відносний ризик ішемічного інсульту або минулих порушень церебрального кровообігу становив 1,4 у чоловіків і 2,1 у жінок [56]. Звісно ж, можливо, що в оцінюванні ризику розвитку гострих порушень церебрального кровообігу має значення не тільки наявність метаболічного синдрому або те, що його нема, а й кількість його складників та їхня виразність. У нещодавно опублікованому проспективному дослідженні, що охоплювало понад 13 тисяч людей, яких спостерігають протягом 18,6 року пересічно, довели, що ризик ішемічного синдрому наростав у міру зростання тяжкості метаболічного синдрому, тобто збільшення кількості його складових частин, і був на 75 % вищим у осіб з найвиразнішим синдромом проти людей з найменшою його виразністю [57].

Очевидний інтерес, на наш погляд, становлять результати досліджень про роль інсулінорезистентності як фактора ризику розвитку інсульту. Щоправда, за-

значили, що в осіб з інсультом показники чутливості тканин до інсуліну нижчі, ніж у осіб без інсульту, цей взаємозв'язок не підтверджено в інших дослідженнях, зокрема й такому відомому й важливому, як дослідження UKPDS, у якому було з'ясувало, що оцінювання чутливості тканин до інсуліну не надавало жодної додаткової інформації про оцінювання ризику інсульту в пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу [58]. Також немає чітких даних про значення гіперінсулінемії в зростанні ризику інсультів. Щоправда, довели певний взаємозв'язок між зростанням захворюваності й смертністю від інсульту та підвищенням умісту інсуліну в крові, проте статистична значущість такого зв'язку втрачалася, коли брали до уваги наявності ожиріння та низку інших факторів [59, 60]. Слід наголосити, що вивчення ролі гіперінсулінемії в розвитку інсульту становить особливу складність у осіб з цукровим діабетом 2-го типу, бо відомо, що з перебігом захворювання вироблення інсуліну бета-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози зберігає постійну тенденцію до зниження (пересічно на 4 % в рік), що, власне, і визначає прогресивний характер перебігу захворювання, а з іншого боку, суттєво ускладнює виявлення можливих взаємозв'язків між ризиком розвитку макросудинних ускладнень і вмістом інсуліну в крові впродовж тривалого терміну спостереження.

Важливо наголосити, що депресія набагато частіше трапляється в пацієнтів з цукровим діабетом, що ми обговорювали в іншому розділі цієї праці, також вона є чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань загалом і інсультів зокрема. У нещодавно опублікованій праці подано результати багаторічного спостереження за двома великими когортами людей у межах досліджень Emerging Risk Factors Collaboration (162 036 учасників) і UK Biobank (401 219 осіб) і показано чіткий взаємозв'язок між клінічними виявами депресії та зростанням ризику інсультів, до того ж цю залежність зазначали навіть під час невеликої виразності клінічних виявів депресивних розладів, що не давали діагностувати клінічну депресію [61].

Література

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2021; 44, Supplement 1: S1-S232.
- Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, et al. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020;51(8):2418-2427.
- European Society of Cardiology, 2019, Meeting Proceedings.
- Norrving B, Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. *Neurology*. 2013;80: S5-12.
- American Heart Association, Meeting proceedings, 2020.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-123.
- Zareini B, Blanche P, D'Souza M, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Impact of Heart Failure on Prognosis Compared to Other Cardiovascular Diseases: A Nationwide Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(7):e006260. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006260.
- Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia*. 1995; 38: 1061-1068.
- Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless ME, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1077-1083.
- Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care*. 2005;28: 355-359.
- Danaei G, Lawes CM, Van der Hoorn, et al. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet*. 2006; 368: 1651-1659.
- Currie CJ, Morgan CL, Gill L, et al. Epidemiology and costs of acute hospital care for cerebrovascular disease in diabetic and nondiabetic populations. *Stroke*. 1997; 28:1142-1146.
- Ho JE, Paulre F, Mosca L for the Women's Pooling Project. Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project. *Stroke*. 2003; 34: 2812-2816.
- Hu G, Jousilahti P, Sarti C, et al. The effect of diabetes and stroke at baseline and during follow-up on stroke mortality. *Diabetologia*. 2006; 49: 2309-2316.
- Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, et al. Risk of stroke in people with type 2 diabetes in the UK: a study using the General Practice Research Database. *Diabetologia* 2006; 49: 2859-2865.
- Schramm TK, Gislason GH, Køber L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation*. 2008; 117: 1945-1954.
- Gray CS, Scott JF, French JM, et al. Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age Ageing*. 2004;33(1):71-77.
- Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, et al. High prevalence of abnormal glucose metabolism and poor sensitivity of fasting plasma glucose in the chronic phase of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(5-6):368-371.
- Matz K, Keresztes K, Tatschl C, et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. *Diabetes Care*. 2006;29(4):792-797.
- Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014;383(9933):1973-1980.
- Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2007; 30:1730-1735.
- Fuller JH, Stevens LK, Wang SL, and the WHO Multinational Study Group. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. 2001; 44: 54-64.
- Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM et al. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke*. 2003; 34: 418-421.
- Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH, Majumdar SR. Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compared with persons without diabetes: a population-based cohort study. *Stroke*. 2007; 38: 1739-1743.
- Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2021; 64(2): 275-287.
- Niskanen L, Turpeinen A, Penttilä I, Uusitupa MI. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis. *Diabetes Care*. 1998;21: 1861-1869.
- Abu-Lebdeh HS, Hodge DO, Nguyen TT. Predictors of macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76: 707-712.
- Selvin E, Coresh J, Shahar E et al. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 821-826.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 421-431.
- Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, et al. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care*. 2004; 27: 201-207.
- Moss SE, Klein R, Klein BEK, Meuer SM. The association of glycemia and cause-specific mortality in diabetic population. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 2473-2479.
- Lowe LP, Liu K, Greenland P, et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 163-169.
- Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke*. 2002;33(7):1776-1781.
- Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*. 1998;21(3):360-367.
- DECOD Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161(3): 397-405.
- Benn M, Emanuelsson F, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Impact of high glucose levels and glucose lowering on risk of ischaemic stroke: a Mendelian randomisation study and meta-analysis. *Diabetologia*. 2021. doi: 10.1007/s00125-021-05436-0. Online ahead of print.
- Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, et al. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study. *BMJ*. 1983; 287: 867-868.
- Oizumi T, Daimon M, Jimbu Y, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for stroke in a Japanese sample--the Funagata study. *Metabolism*. 2008; 57: 333-338.
- Qureshi AI, Giles WH, Croft JB. Impaired glucose tolerance and the likelihood of nonfatal stroke and myocardial infarction: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Stroke*. 1998; 29: 1329-1332.
- Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, et al. Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 823-829.
- Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2297. doi:10.1136/bmj.m2297.
- Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly patients. *Stroke*. 1994; 25: 1157-1164.
- Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* 1996; 27: 63-68.
- De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, et al. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999; 22: 756-761.