

## ОБЗОРЫ

© ПИЗОВА Н.В., ПИЗОВ А.В., 2025

# ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Пизова Н.В.<sup>1</sup>, Пизов А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

<sup>2</sup>Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Россия

### Резюме

Инсулинорезистентность является самостоятельным фактором риска развития ишемического инсульта (ИИ). Инсулинорезистентность способствует тромбообразованию и развитию атеросклероза, участвуя в основных патогенетических звеньях развития ИИ. Резистентность к инсулину также связана с некоторыми независимыми факторами риска инсульта, такими как гипертензия, гипертриглицеридемия и снижение уровня липопротеинов высокой плотности. Инсулинорезистентность негативно влияет на функциональное восстановление и прогноз у пациентов с ИИ независимо от того, есть ли у пациента сахарный диабет, но механизмы этого недостаточно изучены. Терапия инсулинорезистентности является важным компонентом вторичной профилактики ИИ и включает немедикаментозное и фармакологическое лечение. Представлены терапевтические подходы к инсулинорезистентности, которые позволяют предложить новые терапевтические направления для клинического улучшения прогноза у пациентов с ИИ.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, инсулиновая сигнализация в мозге, ишемический инсульт.

**Для цитирования:** Пизова Н.В., Пизов А.В. Инсулинорезистентность и ишемический инсульт. *Российский неврологический журнал*. 2025;30(6):4–10. DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-6-4-10

**Для корреспонденции:** Пизова Н.В., e-mail: pizova@yandex.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

### Информация об авторах

Пизова Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>; e-mail: pizova@yandex.ru

Пизов А.В., <https://orcid.org/0000-0002-0522-675X>

## INSULIN RESISTANCE AND ISCHEMIC STROKE

Pizova N.V.<sup>1</sup>, Pizov A.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

<sup>2</sup>Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, Yaroslavl, Russia

### Abstract

Insulin resistance is an independent risk factor for ischemic stroke (IS). Insulin resistance contributes to thrombus formation and atherosclerosis development, participating in the main pathogenetic links of IS. Insulin resistance is also associated with some independent risk factors for stroke, such as hypertension, hypertriglyceridemia, and low levels of high-density lipoprotein. Insulin resistance negatively affects functional recovery and prognosis in patients with IS, regardless of whether the patient has diabetes, but the mechanisms behind this are not well understood. Insulin resistance therapy is an important component of secondary prevention of IS and includes non-pharmacological and pharmacological treatment. The article presents therapeutic approaches to insulin resistance, which allow for the development of new therapeutic strategies to improve the clinical prognosis of patients with IS.

**Keywords:** insulin resistance, insulin signaling in the brain, ischemic stroke.

**For citation:** Pizova N.V., Pizov A.V. Insulin resistance and ischemic stroke. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2025;30(6):4–10. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-6-4-10

**For correspondence:** Pizova N.V., e-mail: pizova@yandex.ru

**Conflict of interest.** The authors declare there is no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Information about authors

Pizova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>; e-mail: pizova@yandex.ru

Pizov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-0522-675X>

**Сокращения:** АМРК — аденозинмонофосфат (АМФ)-активируемая киназа, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, ИР — инсулинорезистентность, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ОШ — отношение рисков, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТГИ — триглицеридо-глюкозный индекс, ЦНС — центральная нервная система, АМРА — аминокислота-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота, GLUT3 — глюкозный транспортер 3, GLUT4 — глюкозный транспортер 4, IL-6 — интерлейкин-6, IR — инсулиновый рецептор, NMDA — N-метил-D-аспартат, NO — оксид азота, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, PGI2 — простаглицин 2, TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли- $\alpha$ .

Заболеваемость инсультом существенно не изменилась за последние несколько десятилетий, несмотря на значительные успехи в клинических вмешательствах, направленных на снижение факторов риска инсульта, таких как гипертония, курение и сахарный диабет (СД). Инсульт остается второй по значимости причиной инвалидности и смертности во всем мире [1]. Поскольку энергетический метаболизм является необходимым условием для жизнедеятельности, многочисленные исследования посвящены изучению нарушений энергетического метаболизма в ткани мозга, особенно роли инсулина. Инсулин защищает ткани мозга, предотвращая ишемию, окислительный стресс и повреждение ткани мозга, вызванное апоптозом, а также регулируя метаболизм холестерина в нейронах и астроцитах. Инсулин также может эффективно облегчать когнитивные нарушения, вызванные болезнью Альцгеймера [2].

Инсулинорезистентность (ИР) является ключевым фактором патогенеза ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инсульта [3, 4]. Наличие ИР у пациентов с инсультом связано с плохим прогнозом [5]. Одним из наиболее известных эффектов ИР является наличие гипергликемии, которая может негативно влиять на функцию мозга через различные механизмы [6].

**Нормальная инсулиновая сигнализация в мозге и инсулинорезистентность.** Инсулин — хорошо известный гормон, вырабатываемый бета-клетками поджелудочной железы, который регулирует периферический метаболизм глюкозы. Инсулиновая сигнализация из центральной нервной системы (ЦНС) регулирует энергетический баланс посредством сложных механизмов [7]. Концентрация инсулина в цереброспинальной жидкости коррелирует с его концентрацией в циркулирующей плазме. Хотя до сих пор ведутся споры о возможности выработки инсулина в ЦНС, циркулирующий инсулин может

проникать в ткани мозга через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [8].

Нейроны являются главными потребителями глюкозы в мозговой ткани, используя 85% энергии, необходимой для ее функционирования [9]. Хотя мозговая ткань составляет всего около 2% от массы тела взрослого человека, она потребляет примерно 20% всей энергии организма. При этом метаболизм глюкозы обеспечивает более 95% АТФ, необходимого мозгу, делает метаболизм глюкозы в мозговой ткани особенно важным [10]. Глюкозный транспортер 3 (GLUT3) и глюкозный транспортер 4 (GLUT4) присутствуют на мембране нейронов. GLUT4 играет ключевую роль в поддержании гомеостаза глюкозы, и его активность сильно зависит от инсулина [11, 12]. Под воздействием инсулина происходит перемещение GLUT4 из цитоплазмы на клеточную мембрану в нейронах гиппокампа и коры, что способствует транспортировке глюкозы [13]. Инсулин не только поддерживает баланс энергетического метаболизма в тканях мозга, но и стимулирует рост нейритов, регулирует высвобождение и обратный захват катехоламинов, управляет экспрессией и локализацией рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA),  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (АМРА) и  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАБА), а также модулирует синаптическую пластичность, способствуя выживанию нейронов путем подавления апоптоза [14].

Инсулин должен связываться с инсулиновыми рецепторами (IR) на плазматических мембранах, чтобы оказывать свой известный биологический эффект. IR, состоящие из  $\alpha$ -субъединиц и  $\beta$ -субъединиц, присутствуют в мозге и на большинстве клеток. В тканях мозга IR в основном распределены в гипоталамусе, обонятельной луковице, гиппокампе, полосатом теле, коре головного мозга и мозжечке [14]. Инсулин сначала связывается с внеклеточными  $\alpha$ -субъединицами рецепторов инсулина, что вызывает аутофосфорилирование внутриклеточных  $\beta$ -субъединиц. Инсулиновый рецептор имеет две изоформы: А и В. Исследования показывают, что в мозге экспрессируется только более короткая высокоафинная изоформа А (IR-A), в отличие от низкоафинной изоформы В (IR-B), которая присутствует у взрослых людей в периферических тканях (мышцы, почки, печень, жир) [15]. Наиболее классическим каркасом для инсулинового рецептора является семейство субстратов инсулинового рецептора (IRS), включающее шесть изоформ (IRS1-6). Предполагается, что IRS1 и IRS2 опосредуют большинство метаболических эффектов активации инсулинового рецептора [16]. В тканях мозга инсулин действует через IRS1, а IRS2 тесно связан с активностью инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) [15].

Существует четыре клинически признанных критерия для выявления ИР у пациентов: «золотым стандартом» измерения ИР является эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест (НОМА-IR); пероральные глюкозотолерантные тесты; тест

на высвобождение С-пептида; и триглицеридо-глюкозный индекс (ТГИ). Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки.

ТГИ считается простым и надежным практическим маркером ИР. ТГИ рассчитывается как  $\ln(\text{триглицериды натошак (мг/дл)} \times \text{глюкоза крови натошак (мг/дл)})/2$  [17]. Поперечное исследование, проведенное в сельских районах северо-восточного Китая [18], было направлено на изучение связи между ТГИ и ишемическим инсультом (и при разделении ТГИ на квартили риск развития ИИ в верхнем квартиле был в 1,776 раза выше, чем в нижней категории). Кроме того, в нескольких исследованиях также указана прогностическая способность ТГИ в отношении риска рецидива инсульта, заболеваемости и даже смерти у пациентов с ИИ [17, 19]. В конечном итоге это открытие демонстрирует потенциальную ценность ТГИ в оптимизации стратификации риска ИИ в общей популяции.

**Как инсулинорезистентность приводит к ишемическому инсульту.** В настоящее время показано, что ИР может быть ранним предиктором и независимым фактором риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [20], а инсульт может усугубить нарушения метаболизма глюкозы и привести к ИР [21]. ИР может способствовать развитию ИИ через различные механизмы.

Все больше работ посвящается связи между ИР и тромбозом. Обнаружено, что ИР может нарушать функцию эндотелиальных клеток и усиливать адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов, что приводит к образованию тромбов [22]. Эндотелиальные клетки выполняют несколько функций, включая про- и антикоагуляцию, которые находятся в равновесии в нормальных условиях. Когда функция эндотелиальных клеток нарушена, риск тромбоза увеличивается [23]. При ИР передача сигналов фосфатидилинозитол-3-киназы нарушена, что приводит к снижению выработки оксида азота (NO) (сосудорасширяющего вещества), тогда как митоген-активируемая протеинкиназой передача сигналов инсулина в эндотелии активирована, что приводит к увеличению выработки эндотелина-1 (сосудосуживающего вещества) и в конечном итоге к эндотелиальной дисфункции [24]. Избыточное высвобождение свободных жирных кислот, вызванное ИР, и сами свободные жирные кислоты могут приводить к липотоксичности. Это, в свою очередь, вызывает повышение экспрессии коагуляционных тканевых факторов (например, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) по тому же механизму, что и глюкозотоксичность, что приводит к протромботическому состоянию [25]. Кроме того, свободные жирные кислоты могут запускать порочный круг, активируя несколько путей, увеличивающих процент фосфорилирования серина IRS1 [26]. Длительная гипергликемия и снижение активности сывороточной параоксоназы/арилэстеразы 1 (PON-1) могут ослабить противовоспалительные свойства липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В конечном

итоге концентрации сывороточного фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (IL-6) и С-реактивного белка (СРБ), которые реагируют на уровни воспаления, повышались, что указывает на связь между воспалительной реакцией, вызванной ИР, и эндотелиальной дисфункцией [27].

Гиперинсулинемия оказывает сложное и различное воздействие на тромбоциты у пациентов с ИР и у здоровых людей. У здоровых людей инсулин снижает агрегацию тромбоцитов и высвобождение проагрегантных веществ, способствуя переносу магния в тромбоциты (например, тромбоксана A2) [28]. Инсулин естественным образом подавляет гиперактивность тромбоцитов. Он повышает чувствительность тромбоцитов к простаглицлину (PGI2) и увеличивает выработку PGI2 и NO эндотелиальными клетками, что позволяет тромбоцитам поддерживать нормальную функцию. Гиперактивация тромбоцитов способствует макрососудистым и микрососудистым событиям при возникновении ИР, что может объяснить, почему тромбоциты прилипают к эндотелию сосудов чаще у пациентов с СД 2-го типа, чем у здоровых людей [29].

Атеросклероз является распространенной причиной развития ИИ [30]. Существуют убедительные доказательства того, что ИР или метаболический синдром, вызванный ИР, участвуют в патогенезе ИИ, способствуя образованию атеросклеротических бляшек при прогрессировании атеросклероза [31]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, гиперинсулинемия является самостоятельным фактором риска развития атеросклероза. Гиперинсулинемия, вызванная ИР, может усугубить атеросклероз, способствуя воспалению сосудов, развитию гладкомышечных клеток сосудов, патологическому холестеринемному профилю, гипертензии и привлечению иммунных клеток в эндотелий [32]. Многочисленные исследования показали, что ИР приводит к нарушениям липидного обмена [33]. По сравнению с нормальным метаболическим состоянием, резистентность к инсулину способствует избыточному липогенезу *de novo*, а также производству и секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [34]. Кроме того, ИР может ускорить выработку соединительной ткани в стенках кровеносных сосудов и агрегацию липопротеинов низкой плотности ЛПНП в гладких мышцах артерий, что непосредственно ускоряет развитие атеросклероза и в конечном итоге способствует развитию ИИ [31].

**Инсулинорезистентность и исходы у пациентов с инсультом.** ИР рассматривается как новый независимый предиктор впервые возникшего ИИ [35] и связан с более высокими показателями инвалидности у пациентов с ИИ [5]. Авторы в исследовании с включением 173 пациентов с ИИ без СД выявили статистически значимую положительную корреляцию между значениями индекса чувствительности к инсулину, определенному в гомеостатической модели (HOMA-IR), и значениями шкалы тяжести инсульта NIHSS ( $r = 0,408$ ;  $p < 0,001$ ) [36]. Также

они показали, что более высокие значения ИР были связаны с более высоким риском неблагоприятного функционального исхода (отношение рисков [ОР] 3,23; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,75–5,08;  $p = 0,001$ ).

По результатам исследования ACROSS-China (Аномальная регуляция уровня глюкозы у пациентов с острым инсультом в Китае) среди 1245 пациентов без СД было показано, что пациенты с высокой ИР по индексу НОМА-IR в первые 24 ч после инсульта имели более высокий риск смертности в первый год после инсульта (ОР 1,68; 95% ДИ 1,12–2,53;  $p = 0,005$ ); более высокий риск повторного инсульта (ОР 1,57; 95% ДИ 1,12–2,19);  $p = 0,005$ ); риск плохого функционального результата по шкале Рэнкина (ОР 1,42; 95% ДИ 1,03–1,95;  $p = 0,03$ ) [37]. В исследовании SANHSIS у 441 пациента с острым инсультом без СД при оценке тяжести инсульта по шкале NIHSS было отмечено, что средние значения индекса НОМА-IR нарастали с увеличением тяжести инсульта и составляли  $2,47 \pm 0,28$ ,  $2,95 \pm 0,29$  и  $3,22 \pm 0,41$  балла ( $p < 0,02$ ) у пациентов с легким, средним и тяжелым инсультом, соответственно [38].

**Терапевтические подходы к лечению инсулинорезистентности у пациентов с ишемическим инсультом.** Терапия ИР является важным компонентом вторичной профилактики ИИ [39]. Повышение концентрации инсулина в ЦНС или чувствительности к нему может быть эффективным не только в предотвращении ИИ, но и в улучшении прогноза у пациентов, перенесших его. Лечение ИР включает медикаментозные и немедикаментозные подходы.

Изменения образа жизни, такие как здоровое питание, снижение веса, отказ от курения и адекватная физическая активность, являются общеизвестными способами повышения чувствительности периферических тканей к инсулину и рассматриваются как первичная профилактика ИИ [39]. Ожирение связано с повышенной распространенностью сосудистых факторов риска, и именно оно обычно является основной причиной ИР. В исследовании INTERSTROKE ожирение стало причиной 82% и 90% популяционного риска ишемического и геморрагического инсульта, соответственно [40]. Исследователи обнаружили, что здоровое вегетарианское питание значительно снижает общий риск инсульта [41]. Диетический контроль у пациентов с СД является простым, эффективным, безопасным и действенным способом улучшения ИР [42].

В настоящее время доказано, что курение и пассивное курение являются явными факторами риска инсульта [43]. Как у мужчин, так и у женщин, которые курят табак и/или электронные сигареты, с большей вероятностью развивается ИР по сравнению с некурящими. У мужчин, употребляющих оба типа изделий, вероятность развития ИР была в 2,19 раза выше (95% ДИ 1,39–3,44), а у употребляющих только один тип — в 1,78 раза выше (95% ДИ 1,43–2,22). У женщин, употребляющих оба типа изделий, вероятность была в 2,32 раза выше (95% ДИ 1,01–5,34),

а у употребляющих только один тип — в 1,76 раза выше (95% ДИ 1,28–2,42) [43].

Существуют достаточные основания для включения кардиопульмональных и смешанных тренировок, включая ходьбу, в программы реабилитации после инсульта. Кардиопульмональные тренировки, а также, в меньшей степени, смешанные тренировки, улучшают подвижность и равновесие, тем самым снижая инвалидизацию во время или после стандартного лечения инсульта [44]. Между физическими упражнениями и ИР существует четкая взаимосвязь. Последние исследования неизменно показывают, что умеренные регулярные физические нагрузки продолжительностью 30 минут и более, по крайней мере, три раза в неделю в течение не менее восьми недель, улучшают чувствительность к инсулину у пациентов с СД, ожирением и метаболическим синдромом. Улучшение чувствительности к инсулину может быть связано со снижением веса [45]. Таким образом, изменение образа жизни является не только важной частью первичной профилактики ИИ, но и может играть значительную роль в лечении ИР при вторичной профилактике инсульта.

В последнее время исследователи сосредоточились на изучении интраназального введения инсулина как на нейропротекторном методе лечения ИИ. Интраназальное введение является безопасным и эффективным способом проникновения через ГЭБ и увеличения распределения в ЦНС, лишенным недостатков системных побочных эффектов, при этом снижая резистентность к инсулину [46]. В клиническом исследовании, изучавшем безопасность интраназального введения инсулина для лечения деменции при болезни Альцгеймера, было установлено, что частота сосудистых заболеваний в группе, получавшей инсулин, была незначительно ниже, чем в группе плацебо, что также продемонстрировало безопасность интраназального введения инсулина [47]. Введение инсулина интраназально уменьшало размер инфаркта мозга и неврологический дефицит у крыс с индуцированным стрептозотационным диабетом и очаговым ишемическим-реперфузионным повреждением головного мозга [48]. Данные, подтверждающие эффективность интраназального введения инсулина, достаточны. Интраназальное введение инсулина является перспективным терапевтическим методом при ИР и для восстановления неврологических функций при ИИ.

Еще одна действенная стратегия заключается в использовании инсулиновых сенситайзеров для непосредственной борьбы с ИР. Несмотря на то, что исследований инсулиновых сенситайзеров при ИИ было проведено немного, выявлен ряд полезных инсулиновых сенситайзеров, основываясь на предыдущих исследованиях пациентов с СД 2-го типа. Тиазолидиндионы снижают резистентность к инсулину непосредственно за счет активации рецептора  $\gamma$ , активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR- $\gamma$ ), который способствует дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты,

липогенезу в периферических адипоцитах, снижению уровня печеночных и периферических триглицеридов, снижению активности висцеральных адипоцитов и повышению уровня адипонектина [49]. Двумя распространенными тиазолидиндионом являются пиоглитазон и росиглитазон, оба из которых — агонисты PPAR- $\gamma$ . В исследовании 3876 пациентов, которые недавно перенесли ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и имели НОМА-IR > 3,0, но не имели СД 2-го типа, были разделены на две группы в многоцентровом двойном слепом эксперименте (пиоглитазон или плацебо). Было выявлено, что пиоглитазон снижает не только риск развития СД 2-го типа (ОР = 0,48, ДИ = 0,33–0,69), но и частоту инсульта и инфаркта миокарда (ОР = 0,76, ДИ = 0,62–0,93) [50]. Опубликованный в 2017 г. метаанализ показал, что у пациентов с ИР, предиабетом и диабетом 2-го типа ( $n = 4980$ ) применение пиоглитазона значительно снижало риск повторного инсульта [51]. Более поздний метаанализ пяти рандомизированных контролируемых испытаний с участием 5039 человек с инсультом или ТИА, из которых четыре оценивали препарат пиоглитазон и одно — росиглитазон, было отмечено, что эти препараты уменьшают частоту повторных инсультов и общих случаев сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта, а также могут улучшить чувствительность к инсулину и стабилизацию «сонных» бляшек [52]. Однако требуется продолжение исследований с большей выборкой пациентов. Метформин является активатором аденозинмонофосфат (АМФ)-активируемой киназы (АМПК) и также обладает нейропротекторными свойствами при ИИ. Активированная АМПК уменьшает нейровоспаление, подавляя высвобождение воспалительных маркеров, снижая образование активных форм кислорода для уменьшения окислительного стресса и стимулируя аутофагию. Кроме того, за счет снижения высвобождения глутамата, активация АМПК предотвращает апоптоз, вызванный глутаматной эксайтотоксичностью [53].

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) поддерживает стабильность глюкозного обмена, увеличивая выработку инсулина и подавляя секрецию глюкагона, стимулируя пролиферацию и рост клеток, а также предотвращая эксайтотоксичность и гибель клеток [54]. Рецепторы ГПП-1 обнаружены по всей ЦНС [55]. Агонисты рецепторов ГПП-1 не только используются для лечения СД 2-го типа за счет повышения чувствительности к инсулину на периферии, но также было установлено, что они повышают чувствительность нейронов к инсулину [56, 57]. В метаанализе, охватившем 33 457 участников, отмечено, что лечение агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 снижает частоту серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) по сравнению с плацебо (ОР = 0,90, ДИ = 0,82–0,99). При этом препарат не вызывал

таких побочных эффектов, как тяжелая гипогликемия [58]. Другой метаанализ, включавший 35 доклинических исследований, 11 ретроспективных исследований баз данных, 7 испытаний исходов сердечно-сосудистых заболеваний и 4 проспективных клинических исследования, показал, что введение агонистов рецепторов ГПП-1 после инсульта уменьшало объем инфаркта, апоптоз, воспалительные реакции и окислительный стресс, одновременно способствуя нейрогенезу, ангиогенезу и увеличению мозгового кровотока, оказывая тем самым нейропротекторное действие. Кроме того, в испытаниях исходов сердечно-сосудистых заболеваний было отмечено, что дулаглутид и семаглутид минимизировали риск инсульта [59].

#### **Заключение**

Таким образом, ИР приводит к нарушению регуляции инсулина и может вызывать неврологические нарушения с помощью различных механизмов. Многочисленные исследования показали, что ИР является не только особенностью СД 2-го типа, но и играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ишемического инсульта. ИР является самостоятельным фактором риска развития ишемического инсульта. ИР связана с плохим прогнозом у пациентов с ишемическим инсультом.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Diseases GBD, Injuries C. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2133–61. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00757-8
2. Agrawal R, Reno CM, Sharma S, Christensen C, Huang Y, Fisher SJ. Insulin action in the brain regulates both central and peripheral functions. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;321(1):E156–e63. doi: 10.1152/ajpendo.00642.2020
3. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106(4):453–458. doi: 10.1172/JCI10762
4. Deng XL, Liu Z, Wang C, Li Y, Cai Z. Insulin resistance in ischemic stroke. *Metab Brain Dis*. 2017;32(5):1323–1334. doi: 10.1007/s11011-017-0050-0
5. Ago T, Matsuo R, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, Kitazono T, Kamouchi M, Fukuoka Stroke Registry Investigators. Insulin resistance and clinical outcomes after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2018;90(17):e1470–e7. doi: 10.1212/WNL.0000000000005358
6. Rehani AK, Cho S, Dave KR. Ischemic brain injury in diabetes and endoplasmic reticulum stress. *Neurochem Int*. 2022;152:105219. doi: 10.1016/j.neuint.2021.105219
7. Kullmann S, Kleinridders A, Small DM, Fritsche A, Häring H-U, Preissl H, Heni M. Central nervous pathways of insulin action in the control of metabolism and food intake. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):524–34. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30113-3
8. Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: Insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):216. doi: 10.1038/s41392-022-01073-0

9. Diemel GA. Brain glucose metabolism: Integration of energetics with function. *Physiol Rev.* 2018;99(1):949–1045. doi: 10.1152/physrev.00062.2017
10. Magistretti PJ, Allaman I. Lactate in the brain: From metabolic end-product to signalling molecule. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(4):235–49. doi: 10.1038/nrn.2018.19
11. Cunnane SC, Trushina E, Morland C, Prigione A, Casadesus G, Andrews ZB, Beal MF, Bergersen LH, Brinton RD, de la Monte S, Eckert A, Harvey J, Jeggo R, Jhamandas JH, Kann O, la Cour CM, Martin WF, Mithieux G, Moreira PI, Murphy MP, Nave K-A, Nuriel T, Olliet SHR, Saudou F, Mattson MP, Swerdlow RH, Millan MJ. Brain energy rescue: An emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(9):609–33. doi: 10.1038/s41573-020-0072-x
12. Huang S, Czech MP. The Glut4 glucose transporter. *Cell Metab.* 2007;5(4):237–52. doi: 10.1016/j.cmet.2007.03.006
13. Ashrafi G, Wu Z, Farrell RJ, Ryan TA. Glut4 mobilization supports energetic demands of active synapses. *Neuron.* 2017;93(3):606–15.e3. doi: 10.1016/j.neuron.2016.12.020
14. Scherer T, Sakamoto K, Buettner C. Brain insulin signalling in metabolic homeostasis and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(8):468–83. doi: 10.1038/s41574-021-00498-x
15. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, Fuino RL, Kawaguchi KR, Samoyedny AJ, Wilson RS, Arvanitakis Z, Schneider JA, Wolf BA, Bennett DA, Trojanowski JQ, Arnold SE. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, Irs-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest.* 2012;122(4):1316–38. doi: 10.1172/JCI159903
16. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133–223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017
17. Liu D, Yang K, Gu H, Li Z, Wang Y, Wang Y. Predictive effect of triglyceride-glucose index on clinical events in patients with acute ischemic stroke and type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):280. doi: 10.1186/s12933-022-01704-4
18. Shi W, Xing L, Jing L, Tian Y, Yan H, Sun Q, Dai D, Shi L, Liu S. Value of triglyceride-glucose index for the estimation of ischemic stroke risk: insights from a general population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30:245–53. doi: 10.1016/j.numecd.2019.09.015
19. Guo Y, Zhao J, Zhang Y, Wu L, Yu Z, He D, Huang H, Qu W, Luo X. Triglyceride glucose index influences platelet reactivity in acute ischemic stroke patients. *BMC Neurol.* 2021;21(1):409. doi: 10.1186/s12883-021-02443-x
20. Chen W, Wang S, Lv W, Pan Y. Causal associations of insulin resistance with coronary artery disease and ischemic stroke: a Mendelian randomization analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001217. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001217
21. Chu LM, Liu CC, Yeh CC, Chang YC, Hu CJ, Shih CC, Cherng YG, Chen TL, Liao CC. Increased diabetes risk and interaction with social and medical events in patients upon stroke: two nationwide studies. *Atherosclerosis.* 2017;265:87–92. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.017
22. Hierons SJ, Marsh JS, Wu D, Blindauer CA, Stewart AJ. The interplay between non-esterified fatty acids and plasma zinc and its influence on thrombotic risk in obesity and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18). doi: 10.3390/ijms221810140
23. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, Shechter M, Trifunovic D, Duncker DJ, Aboyans V, Bäck M, Badimon L, Cosentino F, De Carlo M, Dorobantu M, Harrison DG, Guzik TJ, Hofer I, Morris PD, Norata GD, Suades R, Taddei S, Vilahur G, Waltenberger J, Weber C, Wilkinson F, Bochaton-Piallat M-L, Evans PC. Endothelial function in cardiovascular medicine: A consensus paper of the European society of cardiology working groups on atherosclerosis and vascular biology, aorta and peripheral vascular diseases, coronary pathophysiology and microcirculation, and thrombosis. *Cardiovasc Res.* 2021;117(1):29–42. doi: 10.1093/cvr/cvaa085
24. Muniyappa R, Chen H, Montagnani M, Sherman A, Quon MJ. Endothelial dysfunction due to selective insulin resistance in vascular endothelium: Insights from mechanistic modeling. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(3):E629–e46. doi: 10.1152/ajpendo.00247.2020
25. Potenza AM, Gagliardi S, Nacci C, Carratu RM, Montagnani M. Endothelial dysfunction in diabetes: From mechanisms to therapeutic targets. *Curr Medicinal Chem.* 2009;16(1):94–112. doi: 10.2174/092986709787002853
26. Den Hartogh DJ, Vlavecshi F, Giacca A, Tsiani E. Attenuation of free fatty acid (Ffa)-induced skeletal muscle cell insulin resistance by resveratrol is linked to activation of AMPK and inhibition of mTOR and P70 S6K. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14). doi: 10.3390/ijms21144900
27. Natali A, Toschi E, Baldeweg S, Ciociaro D, Favilla S, Saccà L, Ferrannini E. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2006;55(4):1133–40. doi: 10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1076
28. Hwang DL, Yen CF, Nadler JL. Insulin increases intracellular magnesium transport in human platelets. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(3):549–53. doi: 10.1210/jcem.76.3.8445010
29. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1476–85. doi: 10.2337/diacare.24.8.1476
30. Feske SK. Ischemic stroke. *Am J Med.* 2021;134(12):1457–64. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.027
31. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin resistance and atherosclerosis: Implications for insulin-sensitizing agents. *Endocrine Rev.* 2019;40(6):1447–67. doi: 10.1210/er.2018-00141
32. Love KM, Liu Z. Dpp4 activity, hyperinsulinemia, and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(6):1553–65. doi: 10.1210/clinem/dgab078
33. Athyros VG, Doumas M, Imprialos KP, Stavropoulos K, Georgiou E, Katsimardou A, Karagiannis A. Diabetes and lipid metabolism. *Hormones.* 2018;17(1):61–7. doi: 10.1007/s42000-018-0014-8
34. Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab.* 2021;50:101238. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101238
35. Zabala A, Darsalia V, Lind M, Svensson AM, Franzén S, Eliasson B, Parone C, Jonsson M, Nyström T. Estimated glucose disposal rate and risk of stroke and mortality in type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):202. doi: 10.1186/s12933-021-01394-4
36. Li S., Yin C., Zhao W., Zhu H., Xu D., Xu Q., Jiao Y., Wang X., Qiao H. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the poor functional outcomes in nondiabetic patients with ischemic stroke. *Biosci. Rep.* 2018;38(3):BSR20180330. doi: 10.1042/BSR20180330
37. Jing J., Pan Y., Zhao X., Zheng H., Jia Q., Mi D., Chen W., Li H., Liu L., Wang C., He Y., Wang D., Wang Y., Wang Y. Insulin Resistance and Prognosis of Nondiabetic Patients with Ischemic Stroke: The ACROSS-China Study (Abnormal Glucose Regulation in Patients with Acute Stroke Across China). *Stroke.* 2017;48(4):887–893. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015613
38. Åberg D., Åberg N.D., Jood K., Holmegaard L., Redfors P., Blomstrand C., Isgaard J., Jern C., Svensson J. Homeostasis model assessment of insulin resistance and outcome of ischemic stroke in non-diabetic patients — a prospective observational study. *BMC Neurol.* 2019;19(1):177. doi: 10.1186/s12883-019-1406-3
39. Diener HC, Hankey GJ. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage: Jacc focus seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(15):1804–18. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.072
40. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangelo P, Sharrief AZ, Smith Jr SC, Turan TN, Williams LS. Guideline

- for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American heart Association/American stroke association. *Stroke*. 2021;52(7):e364–467. doi: 10.1161/str.0000000000000375
41. Baden MY, Shan Z, Wang F, Li Y, Manson JE, Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Rexrode KM. Quality of plant-based diet and risk of total, ischemic, and hemorrhagic stroke. *Neurology*. 2021;96(15):e1940–e53. doi: 10.1212/wnl.0000000000011713
42. Nesti L, Mengozzi A, Tricò D. Impact of nutrient type and sequence on glucose tolerance: Physiological insights and therapeutic implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:144. doi: 10.3389/fendo.2019.00144
43. Jeong SH, Joo HJ, Kwon J, Park E-C. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795–820. doi: 10.1016/s1474-4422(21)00252-0
44. Saunders DH, Sanderson M, Hayes S, Johnson L, Kramer S, Carter DD, Jarvis H, Brazzelli M, Mead GE. Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):Cd003316. doi: 10.1002/14651858.CD003316.pub7
45. Whillier S. Exercise and insulin resistance. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1228:137–50. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1\_9
46. Hallschmid M. Intranasal insulin. *J Neuroendocrinol* (2021) 33(4):e12934. doi: 10.1111/jne.12934
47. Craft S, Raman R, Chow TW, Rafii MS, Sun CK, Rissman RA, Donohue MC, Brewer JB, Jenkins C, Harless K, Gessert D, Aisen PS. Safety, efficacy, and feasibility of intranasal insulin for the treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(9):1099–109. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1840
48. Huang SS, Lu YJ, Huang JP, Wu YT, Day YJ, Hung LM. The essential role of endothelial nitric oxide synthase activation in insulin-mediated neuroprotection against ischemic stroke in diabetes. *J Vasc Surg*. 2014;59(2):483–91. doi: 10.1016/j.jvs.2013.03.023
49. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: The forgotten diabetes medications. *Curr Diabetes Rep*. 2019;19(12):151. doi: 10.1007/s11892-019-1270-y
50. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams Jr HP, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O’Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* (2016) 374(14):1321–31. doi: 10.1056/NEJMoa1506930
51. Lee M., Saver J.L., Liao H.W., Lin C.H., Ovbiagele B. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(2):388–393. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013977
52. Liu J, Wang LN. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in people with stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):Cd010693. doi: 10.1002/14651858.CD010693.pub5
53. Sharma S, Nozohouri S, Vaidya B, Abbruscato T. Repurposing metformin to treat age-related neurodegenerative disorders and ischemic stroke. *Life Sci*. 2021;274:119343. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119343
54. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740–56. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001
55. Brierley DI, Holt MK, Singh A, de Araujo A, McDougale M, Vergara M, Afaghani MH, Lee SJ, Scott K, Maske C, Langhans W, Krause E, de Kloet A, Gribble FM, Reimann F, Rinaman L, de Lartigue G, Trapp S. Central and peripheral glp-1 systems independently suppress eating. *Nat Metab*. 2021;3(2):258–73. doi: 10.1038/s42255-021-00344-4
56. Love KM, Liu J, Regensteiner JG, Reusch JEB, Liu Z. Glp-1 and insulin regulation of skeletal and cardiac muscle microvascular perfusion in type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2020;12(7):488–98. doi: 10.1111/1753-0407.13045
57. Hanssen R, Kretschmer AC, Rigoux L, Albus K, Edwin Thanarajah S, Sitnikow T, Melzer C, Cornely OA, Brüning JC, Tittgemeyer M. Glp-1 and hunger modulate incentive motivation depending on insulin sensitivity in humans. *Mol Metab*. 2021;45:101163. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101163
58. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, Pagidipati NJ, Chan JC, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Öhman P, Poulter NR, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF, Holman RR; EXSCEL Study Group. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):105–13. doi: 10.1016/s2213-8587(17)30412-6
59. Maskery MP, Holscher C, Jones SP, Price CI, Strain WD, Watkins CL, Werring DJ, Emsley HC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as neuroprotective agents for ischemic stroke: A systematic scoping review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021;41(1):14–30. doi: 10.1177/0271678x20952011