

Inzulinska rezistencija kao rizični čimbenik u nastanku moždanog udara

Insulin Resistance as a Risk Factor for Stroke

KRISTIAN DOMINIK RUDEŽ¹, ZRINKA ŠAKIĆ¹, MARIN DEŠKIN², DARIO RAHELIĆ^{1,3,4}

¹Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Klinička bolnica Merkur, Zagreb; ²Interni odjel, Opća bolnica Bjelovar; ³Medicinski fakultet, Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb;

⁴Medicinski fakultet Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer, Osijek

SAŽETAK Cerebrovaskularni incidenti drugi su najčešći uzrok smrti u Hrvatskoj i svijetu, a incidencija moždanog udara drastično je porasla posljednjih desetljeća. Budući da se smatra kako je većina moždanih udara preventabilna, ulažu se sve veći napori da se identificiraju i liječe čimbenici rizika koji pridonose moždanom udaru. Sve veći broj dokaza sugerira da inzulinska rezistencija igra ulogu u patofiziologiji ishemijskoga moždanog udara promicanjem naprednih promjena u aterosklerozi, adheziji, aktivaciji i agregaciji trombocita, te izazivanjem hemodinamskih poremećaja koji doprinose ishemijskome moždanom udaru. Hiperglikemija je čest nalaz u bolesnika s akutnim moždanim udarom i povezana je s većim ishemijskim područjem, komplikacijama tijekom trombolize ili mehaničke trombektomije te lošijim dugoročnim ishodima. Prema trenutnim preporukama Europske organizacije za moždani udar, u bolesnika s akutnim moždanim udarom važno je održavati strogu kontrolu glikemije. Međutim, postoje neka neslaganja oko takvog pristupa. Otkriće inzulinske rezistencije kao čimbenika rizika za moždani udar i infarkt miokarda povećalo je šanse da bi pioglitazon, lijek koji poboljšava osjetljivost na inzulin, mogao koristiti bolesnicima s cerebrovaskularnom bolešću. Pokazalo se da pioglitazon smanjuje rizik od ponovnoga moždanog udara te ukupni rizik od kardiovaskularnih bolesti, uključujući infarkt miokarda. Daljnja istraživanja usmjerena su na evaluaciju liječenja hiperglikemije tijekom moždanog udara, kao i na identificiranje bolesnika kojima bi preventivne mjere najviše koristile.

KLJUČNE RIJEČI: moždani udar, inzulinska rezistencija, šećerna bolest, pioglitazon

SUMMARY Cerebrovascular incidents represent the second most frequent cause of mortality in Croatia and the world, and the incidence of stroke has staggeringly increased in the previous decades. As it is considered that the majority of strokes could be prevented, there are increasing efforts toward identifying and treating risk factors that contribute to stroke. Increasing evidence suggests that insulin resistance plays a role in the pathophysiology of ischemic stroke by promoting advanced changes of atherosclerosis, platelet adhesion, activation, and aggregation, and inducing hemodynamic disturbances that contribute to the onset of ischemic stroke. Hyperglycemia is a frequent finding in patients with acute stroke, and it is associated with a larger ischemic area, complications during thrombolysis or mechanical thrombectomy, and worse long-term outcomes. According to the current recommendations of the European Stroke Organisation, it is important to maintain strict glycemic control in patients with acute stroke, however, there is some controversy about such an approach. The discovery of insulin resistance as a risk factor for stroke and myocardial infarction raised the prospect that pioglitazone, a drug that improves insulin sensitivity, could benefit patients with cerebrovascular disease. It has been shown that pioglitazone reduces the risk of recurrent stroke and reduces the overall risk of cardiovascular disease, including myocardial infarction. Further research is directed toward evaluating the management of hyperglycemia during stroke and identifying patients who would benefit most from preventive measures.

KEY WORDS: stroke, insulin resistance, diabetes, pioglitazone

Uvod

Prema novim podacima objavljenima u *Lancet Neurology* u listopadu 2021., u posljednjoj „pret pandemijskoj“ godini 2019. u svijetu je bilo zabilježeno oko 12,2 milijuna incidentnih slučajeva moždanog udara te 101 milijun prevalentnih slučajeva moždanog udara. U istoj je godini na globalnoj razini od moždanog udara umrlo 6,55 milijuna ljudi (11,6 % od ukupnih smrtnih slučajeva), dok je prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Hrvatskoj moždani udar bio odgovoran za 10 % svih umrlih. Time je moždani udar ostao drugi vodeći uzrok smrti u Hrvatskoj i svijetu (1, 2). Godišnja incidencija moždanog udara u svijetu

u stalnom je porastu. Od 1990. do 2019. apsolutni broj incidentata moždanih udara porastao je za 70 %, dok je smrtnost od moždanog udara porasla za 43 % (1). Zbog ovoga zabrinjavajućeg trenda Svjetska zdravstvena organizacija moždani udar smatra nadolazećom epidemijom 21. stoljeća. Sukladno tome iznimno je bitno iznijeti strategije za prevenciju moždanog udara, posebice jer se prema nedavnim istraživanjima čak 85 % moždanih udara može spriječiti djelovanjem na čimbenike rizika (3).

Neki od najčešće spominjanih čimbenika rizika u literaturi uključuju arterijsku hipertenziju, dislipidemiju, šećernu bolest, stenozu karotidnih arterija, pušenje i pretilost (4).

Naime, djelovanje na vaskularne rizične čimbenike pokazalo se kao najdjelotvornija metoda primarne prevencije moždanog udara te je u nekim zemljama već rezultirala značajnim smanjenjem njegove incidencije (5). Uz već spomenute dobro poznate čimbenike rizika za nastanak moždanog udara, inzulinska rezistencija se, iako ništa manje važna, u mnogim radovima o moždanom udaru često niti ne spominje (3, 4). U ovome preglednom radu objasniti ćemo što je inzulinska rezistencija i koja je njezina uloga u nastanku moždanog udara te ćemo поближе opisati utjecaj hiperglikemije u akutnome moždanom udaru i ulogu inzulinskih senzibilizatora na razvoj i prevenciju moždanog udara. Odabrani su relevantni članci s ključnim riječima „moždani udar“, „cerebrovaskularna bolest“, „inzulinska rezistencija“ ili „hiperglikemija“, a u odabranim radovima još su pregledane reference za izbor dodatnih radova.

Inzulinska rezistencija

Inzulinska rezistencija (IR) označava stanje smanjene osjetljivosti stanica mišića, jetre i masnog tkiva na inzulin zbog čega je otežan utok glukoze iz krvi u stanice. Ovu pojavu gušterača u početku može kompenzirati povećanom proizvodnjom inzulina, održavajući tako vrijednosti glikemije urednima. Kada gušterača više ne može nadoknaditi povećane potrebe za inzulinom, najprije dolazi do razvoja predijabetesa, a zatim i šećerne bolesti. Postoji više metoda za procjenu inzulinske rezistencije, od kojih su najpouzdanije hiperinzulinemični euglikemijski klamp (HEC) i intraveniski test tolerancije glukoze. Iako se ove dvije metode smatraju referentnim standardom, zbog složenosti navedenih postupaka osmišljeni su jednostavniji modeli koji procjenjuju inzulinsku rezistenciju (6). Prilikom definiranja inzulinske rezistencije u istraživanjima autori širom svijeta najčešće koriste HOMA-IR ili ISI modele. HOMA-IR (engl. *The Homeostasis Model Assessment of IR*) i HOMA-% β (funkcija β stanica) određuju se s pomoću formula za koje je potrebno imati podatke o ispitanikovo koncentraciji inzulina u plazmi natašte te koncentraciji glukoze u plazmi natašte. Zbog jednostavnosti računanja pokazao se kao odličan alat za procjenu inzulinske rezistencije i indeks je koji se najviše koristi u velikim populacijskim studijama (7). Rjeđe se koristi ISI (indeks inzulinske osjetljivosti) jer formule za njegovo računanje zahtijevaju provođenje oralnog testa tolerancije glukoze (oGTT). Za postavljanje sumnje na pristupnost inzulinske rezistencije u bolesnika u većim studijama koristile su se i surogatne mjere poput prisutnosti metaboličkog sindroma ili njegovih sastavnica, hipertrigliceridemije uz nisku serumsku koncentraciju HDL kolesterola, sistoličke hipertenzije, pretilosti i hiperinzulinemije (6). Brojna istraživanja povezuju inzulinsku rezistenciju s drugim bolestima (8). Inzulinska rezistencija etiološki je glavni poremećaj u metaboličkom sindromu (9), a smatra se i čimbenikom

rizika za nastanak ne samo kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti nego i šećerne bolesti, hipertenzije, dislipidemije, neurodegenerativnih bolesti i drugih stanja. Šećerna bolest i moždani udar dijele nekoliko zajedničkih etiopatogenetskih mehanizama, uključujući poremećenu inzulinsku signalizaciju, kroničnu hiperinzulinemiju i inzulinsku rezistenciju, kao i oksidativni stres te upalu povezanu s inzulinskom rezistencijom (8). Već i sama inzulinska rezistencija, prisutna godinama prije postavljanja dijagnoze šećerne bolesti, uzrokuje subkliničku vaskularnu ozljedu, čak i u odsutnosti hiperglikemije (10).

Inzulinska rezistencija i kardiovaskularni rizik

Premda često zanemarena, inzulinska rezistencija jedan je od glavnih čimbenika rizika za oboljenje i smrt od kardiovaskularnih bolesti (10). Anthony J. G. Hanley i suradnici su 2002. u studiji provedenoj u San Antoniju dokazali da inzulinska rezistencija povećava rizik za kardiovaskularnim pobolom (11). Godinu dana kasnije Sander J. Robins je sa svojim suradnicima objavio rezultate studije VA-HIT (engl. *Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial*) u kojoj je prikazao učinak inzulinske rezistencije (HOMA-IR) na incidenciju kardiovaskularnih događaja u ispitanika s visokim kardiovaskularnim rizikom. Tijekom petogodišnjeg praćenja bolesnici s inzulinskom rezistencijom imali su veći relativni rizik od kardiovaskularnih događaja (infarkta miokarda, moždanog udara ili smrti od koronarne bolesti srca) u usporedbi s ispitanicima bez inzulinske rezistencije, bez obzira na status šećerne bolesti (10, 12). Sve je više dokaza da je inzulinska rezistencija neovisni rizični čimbenik i za nastanak ishemijskoga moždanog udara – ubrjava ateroskleroze, inducira hemodinamske poremećaje u ishemijskome moždanom udaru, potiče adheziju, aktivaciju i agregaciju trombocita, te povećava ulogu ostalih čimbenika rizika u ishemijskome moždanom udaru (8). Nekoliko je mogućih objašnjenja za ulogu inzulinske rezistencije u nastanku ishemijskoga moždanog udara putem ateroskleroze (8). U započinjanju ateroskleroze inzulinska rezistencija doprinosi endotelnoj disfunkciji i stvaranju pjenastih stanica pojačavajući proces pretvorbe monocita u makrofage. Zatim, u ranoj fazi ateroskleroze inzulinska rezistencija potiče nakupljanje pjenastih stanica te migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih stanica krvnih žila. U kasnoj fazi ateroskleroze inzulinska rezistencija potiče formaciju osjetljivog plaka i umnažanje glatkih mišićnih stanica krvožilja. Naposljetku, inzulinska rezistencija dovodi do defekta vaskularne površine, apoptoze glatkih mišićnih stanica, nekroze plaka, rupture fibrozne kape te posljedične tromboze. Svi spomenuti procesi usko se povezuju s nastankom moždanog udara (8). Uz sve navedeno, u bolesnika s moždanim udarom i inzulinskom rezistencijom dokazani su lošiji ishod nakon trombolize, lošiji funkcionalni ishod

te dugoročno lošija prognoza. Međutim, populacijske studije koje traže poveznicu između razvoja moždanog udara i inzulinske rezistencije imale su oprečne rezultate (13 – 15). Ipak, liječenjem inzulinske rezistencije moguće je prevenirati ponovni moždani udar ili druge neželjene kardiovaskularne ishode. Naime, studija IRIS (engl. *Insulin Resistance Intervention after Stroke*) dokazala je da se poboljšanjem inzulinske rezistencije mogu spriječiti kardiovaskularni događaji u bolesnika koji uz cerebrovaskularnu bolest imaju i inzulinsku rezistenciju (16).

Uloga hiperglikemije u ishemijskome moždanom udaru

Hiperglikemija je prisutna u 40 % do 70 % bolesnika s akutnim moždanim udarom, a od ranije je poznato da bolesnici s hiperglikemijom, osobito oni s perzistirajućom hiperglikemijom, imaju lošije ishode (17). Zanimljivo je da se unutar 24 sata od moždanog udara koncentracija glukoze počne snižavati. Međutim, nakon tog razdoblja ponovno dolazi do njezinog porasta neovisno ima li bolesnik šećernu bolest ili ne (18). Za razlikovanje kronične i stresne hiperglikemije koristi se omjer stresne hiperglikemije (engl. *Stress Hyperglycemia Ratio*, SHR) koja se računa dijeljenjem koncentracije glukoze pri prijemu s prosječnom koncentracijom glukoze procijenjenom pomoću vrijednosti glikiranoga hemoglobina (19). SHR se u studijama na velikom broju bolesnika pokazao kao izvrstan pretkazatelj smrtnosti u bolesnika s moždanim udarom (17, 20, 21). Perzistirajuća hiperglikemija 6 i 24 sata nakon nastanka moždanog udara predstavlja značajan čimbenik rizika od smrti unutar 30 dana (21). Hiperglikemija može služiti kao pretkazatelj i neovisan čimbenik rizika za veće ishemijsko zahvaćeno područje i višu smrtnost (18). Hiperglikemija negativno utječe na ishemično tkivo mozga putem nekoliko mehanizama koji se mogu podijeliti na negativan utjecaj na anaerobni metabolizam ishemičnih stanica, stanične čimbenike poput povećanja koncentracije glutamata i povišenja unutarstaničnoga kalcija, neuroinflamaciju te neurovaskularne čimbenike čije se negativne posljedice očituju i u nižoj uspješnosti reperfuzijske terapije trombolizom. Uopćeno govoreći, hiperglikemija pogoršava ozljedu stanica uzrokovanu ishemijskom (18, 22).

Hiperglikemija i ishodi liječenja moždanog udara

Studije o utjecaju hiperglikemije na uspjeh trombolize s pomoću tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) pokazuju oprečne rezultate. U nekima su prikazane niže stope potpune rekanalizacije kod bolesnika liječenih tPA trombolizom (23), dok prema drugima hiperglikemija nema utjecaja. Međutim, u njima su bolesnici s hiperglikemijom po prijemu imali lošije dugoročne ishode. Hiperglikemija uzrokuje povišenu aktivnost inhibitora aktivatora plazminogena čime smanjuje djelotvornost tPA (24). U nekoliko

je studija hiperglikemija po prijemu prepoznata kao neovisan čimbenik rizika za razvoj intracerebralnog krvarenja tijekom trombolize s tPA. Ipak, nisu sve opservacijske studije došle do istog zaključka (25). Slično tome, povišen rizik od intracerebralnoga krvarenja u bolesnika s hiperglikemijom po prijemu zabilježen je i u bolesnika liječenih mehaničkom trombektomijom te je hiperglikemija po prijemu predstavljala neovisan čimbenik rizika za lošiji ishod nakon 90 dana (26, 27).

Hiperglikemija i dugoročni ishodi nakon moždanog udara

Perzistirajuća hiperglikemija, poglavito ona kratkog trajanja definirana kao hiperglikemija po prijemu i nasumično unutar 24 sata nakon prijema, smatra se jednim od pretkazatelja mortaliteta nakon moždanog udara u bolesnika koji nemaju šećernu bolest. Naime, Hou i suradnici u svojoj studiji ukazali na važnost održavanja nasumične vrijednosti glikemije unutar 24 sata nakon prijema bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom bez šećerne bolesti, ali s hiperglikemijom po prijemu, ispod 7,8 mmol/L. Zaključili su da se prevencijom perzistirajuće hiperglikemije (> 24 sata) može reducirati kratkoročna (1 ili 3 mjeseca) smrtnost nakon moždanog udara (17). S druge strane, postoje kontroverze oko utjecaja održavanja normoglikemije na ishode moždanog udara. Cerecedo-Lopez i suradnici sustavnim pregledom 12 randomiziranih kontrolnih studija ustanovili su da stroga kontrola glikemije nakon akutnoga ishemijskog moždanog udara nije povezana s poboljšanjem mortaliteta te da čak dovodi do viših stopa simptomatske ili teške hipoglikemije (28). Unatoč trenutno ograničenim dostupnim podacima i slabim preporukama o liječenju hiperglikemije u bolesnika s akutnim moždanim udarom, Europska organizacija za moždani udar (engl. *European Stroke Organisation*, ESO) preporučuje strogu kontrolu glikemije kao i kod svakoga drugog hospitaliziranog bolesnika (29). Jatrogena hipoglikemija naročito je opasna za bolesnike s moždanim udarom zbog osjetljivosti moždanih živčanih stanica nakon preboljenoga moždanog udara. Izbjegavanje hipoglikemije može biti problematično, a predloženo rješenje je kontinuirana enteralna prehrana putem nazogastrične sonde tijekom terapije inzulinom. Međutim, u trećine bolesnika liječenih na taj način javljale su se epizode hiperglikemije, a trenutno se provodi nekoliko studija s tim pitanjem u fokusu (18).

Uloga inzulinskih senzibilizatora u prevenciji moždanog udara

U posljednjih nekoliko desetljeća nekolicina kliničkih studija istraživala je upotrebu inzulina i inzulinskih senzibilizatora u liječenju ishemijskoga moždanog udara (30, 31). U skupinu inzulinskih senzibilizatora, odnosno lijekova koji povećavaju osjetljivost stanica na inzulin, ubrajaju se met-

formin i pioglitazon. Iako su neke studije pokazale zaštitno djelovanje metformina u smanjenju kardiovaskularnog rizika i povezane smrtnosti, dokazi o njegovoj ulozi u prevenciji moždanog udara još uvijek su ograničeni (32). Zbog protektivnog učinka u smanjenju rizika od ponovnoga moždanog udara, a i od nepoželjnih kardiovaskularnih događaja uopće, veću pažnju od metformina privlači pioglitazon. U prethodno spomenutoj IRIS studiji demonstriran je pozitivan učinak pioglitazona u bolesnika koji su uz recentni ishemijski moždani udar u anamnezi imali i inzulinsku rezistenciju bez ustanovljene šećerne bolesti (8). Nadalje, Lee i suradnici u svojoj su randomiziranoj studiji ukazali da pioglitazon moguće smanjuje rizik od ponovnoga moždanog udara i značajnih vaskularnih događaja u bolesnika koji su prethodno preboljeli moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA) s inzulinskom rezistencijom, predijabetesom i šećernom bolešću tipa 2 (33). Ti su rezultati potvrđeni i u drugim studijama i metaanalizama (33, 34), a upotreba pioglitazona u kroničnoj terapiji povezana je i sa smanjenim rizikom od razvoja prvoga moždanog udara (35). Štoviše, u svim ovim studijama nađen je pozitivan učinak pioglitazona na smanjenje rizika od nepoželjnih kardiovaskularnih događaja, uključujući i srčani udar (34, 36). Najveću korist imali su bolesnici s višim rizikom od nepoželjnih kardiovaskularnih događaja čime se naglašava potreba za individualnim pristupom svakom bolesniku i procjena koristi naspram nepoželjnih djelovanja lijeka (37).

Zaključak

Unatoč nekolicini studija koje pokazuju suprotno, brojna istraživanja pokazala su da inzulinska rezistencija ima ulogu kao čimbenik rizika u nastanku ishemijskoga moždanog udara. Ona ubrzava proces ateroskleroze, kao i adheziju, aktivaciju i agregaciju trombocita. Također, kao glavni etiološki poremećaj u metaboličkom sindromu, inzulinska rezistencija potencira ulogu i ostalih čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Hiperglikemija po prijemu rizični je čimbenik za veći moždani udar, lošiji uspjeh trombolize i mehaničke trombektomije te dugoročno lošije ishode nakon moždanog udara kod bolesnika sa i bez šećerne bolesti. Preporuke stručnih društava su stroga kontrola glikemije u ovih bolesnika, a trenutno se provodi nekoliko studija koje će procijeniti kratkoročni i dugoročni utjecaj kontrole hiperglikemije u liječenju moždanog udara. Od oralnih antihiperglikemika, pioglitazon je jedini pokazao protektivne učinke od razvoja ponovnoga moždanog udara, kao i povoljne kardiovaskularne ishode u bolesnika koji su preboljeli moždani udar. Smanjivanje inzulinske rezistencije mogla bi biti obećavajuća strategija za sprječavanje i liječenje ishemijskoga moždanog udara u budućnosti.

LITERATURA

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. 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.
2. Hrvatski dan moždanog udara – 21. 6. 2021. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/hrvatski-dan-mozdanog-udara-21-6-2021/>. Datum pristupa: 15. 3. 2022.
3. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L i sur; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376(9735):112-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
4. Sarikaya H, Ferro J, Arnold M. Stroke prevention--medical and lifestyle measures. *Eur Neurol* 2015;73(3-4):150-7. DOI: 10.1159/000367652.
5. Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular Disease: Primary and Secondary Stroke Prevention. *Med Clin North Am* 2019;103(2):295-308. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.001.
6. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19(1):160-4. DOI: 10.4103/2230-8210.146874.
7. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther* 2015;9(6):380-5. DOI: 10.5582/ddt.2015.01207.
8. Deng XL, Liu Z, Wang C, Li Y, Cai Z. Insulin resistance in ischemic stroke. *Metab Brain Dis*. 2017 Oct;32(5):1323-1334. DOI: 10.1007/s11011-017-0050-0.
9. Moller DE, Kaufman KD. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med* 2005;56:45-62. DOI: 10.1146/annurev.med.56.082103.104751.
10. Adeva-Andany MM, Martínez-Rodríguez J, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13(2):1449-55. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.02.023.
11. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002;25(7):1177-84. DOI: 10.2337/diacare.25.7.1177.
12. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH i sur; Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care* 2003;26(5):1513-7. DOI: 10.2337/diacare.26.5.1513.
13. Calleja AI, García-Bermejo P, Cortijo E i sur. Insulin resistance is associated with a poor response to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Diabetes Care* 2011;34(11):2413-7. DOI: 10.2337/dc11-1242.
14. Chang Y, Kim CK, Kim MK, Seo WK, Oh K. Insulin resistance is associated with poor functional outcome after acute ischemic stroke in non-diabetic patients. *Sci Rep* 2021;11(1):1229. DOI: 10.1038/s41598-020-80315-z.
15. Wu A, Li Y, Liu R i sur. Predictive Value of Insulin Resistance as Determined by Homeostasis Model Assessment in Acute Ischemic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res* 2021;53(11):746-51. DOI: 10.1055/a-1648-7767.
16. Inzucchi SE, Furie KL. The IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke) trial: A new perspective on pioglitazone. *J Diabetes* 2016;8(5):607-9. DOI: 10.1111/1753-0407.12399.
17. Hou D, Zhong P, Ye X, Wu D. Persistent hyperglycemia is a useful glycemic pattern to predict stroke mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2021;21(1):487. DOI: 10.1186/s12883-021-02512-1.
18. Kruyt ND, Biessels GJ, Devries JH, Roos YB. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management. *Nat Rev Neurol* 2010;6(3):145-55. DOI: 10.1038/nrneuro.2009.231.
19. Roberts GW, Quinn SJ, Valentine N i sur. Relative Hyperglycemia, a Marker of Critical Illness: Introducing the Stress Hyperglycemia Ratio. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(12):4490-7. DOI: 10.1210/jc.2015-2660.
20. Mi D, Li Z, Gu H, Jiang Y, Zhao X, Wang Y, Wang Y. Stress hyperglycemia is associated with in-hospital mortality in patients with diabetes and acute ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther* 2022;28(3):372-81. DOI: 10.1111/cns.13764.
21. 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* 2017;11:1756285617731686. DOI: 10.1177/1756285617731686.
22. Ferrari F, Moretti A, Villa RF. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: physiopathological and therapeutic complexity. *Neural Regen Res* 2022;17(2):292-9. DOI: 10.4103/1673-5374.317959.
23. Saqqur M, Shuaib A, Alexandrov AV, Sebastian J, Khan K, Uchino K. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: a multi-centre TCD study. *Int J Stroke* 2015;10(7):1087-92. DOI: 10.1111/ijvs.12517.
24. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C i sur. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol* 2001;38(2):71-6. DOI: 10.1007/s005920170016.
25. Fang HJ, Pan YS, Wang YJ, Wang CX, Wang YL, Zhong LY. Prognostic value of admission hyperglycemia on outcomes of thrombolysis in ischemic stroke patients with or without diabetes. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(18):2244-6. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001005.

26. Shi Z, Guo S, Pan J, Xu C, Geng Y, Zheng S. Increased Postoperative Fasting Glucose Is Associated With Unfavorable Outcomes in Patients Treated With Mechanical Thrombectomy Treatment. *Front Neurol* 2021;12:668363. DOI: 10.3389/fneur.2021.668363.
27. Wnuk M, Popiela T, Drabik L i sur. Fasting Hyperglycemia and Long-term Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke Treated with Mechanical Thrombectomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29(5):104774. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104774.
28. 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 Neurosurg* 2020;136:e514–e534. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.01.056.
29. Fuentes B, Ntaios G, Putaala J, Thomas B, Turc G, Díez-Tejedor E; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on glycaemia management in acute stroke. *Eur Stroke J* 2018;3(1):5–21. DOI: 10.1177/2396987317742065.
30. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL i sur; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;374(14):1321–31. DOI: 10.1056/NEJMoal506930.
31. Lioutas VA, Alfaro-Martinez F, Bedoya F, Chung CC, Pimentel DA, Novak V. Intranasal Insulin and Insulin-Like Growth Factor 1 as Neuroprotectants in Acute Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res* 2015;6(4):264–75. DOI: 10.1007/s12975-015-0409-7.
32. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T i sur. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9(4):e1001204. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001204.
33. Lee M, Saver JL, Liao HW, Lin CH, Ovbiagele B. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017;48(2):388–93. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013977.
34. Young LH, Viscoli CM, Schwartz GG i sur; IRIS Investigators. Heart Failure After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack in Insulin-Resistant Patients Without Diabetes Mellitus Treated With Pioglitazone. *Circulation* 2018;138(12):1210–20. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034763.
35. Ha J, Choi DW, Kim KY, Nam CM, Kim E. Pioglitazone use associated with reduced risk of the first attack of ischemic stroke in patients with newly onset type 2 diabetes: a nationwide nested case-control study. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20(1):152. DOI: 10.1186/s12933-021-01339-x.
36. Young LH, Viscoli CM, Curtis JP i sur; IRIS Investigators. Cardiac Outcomes After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: Effects of Pioglitazone in Patients With Insulin Resistance Without Diabetes Mellitus. *Circulation* 2017;135(20):1882–93. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024863.
37. Kernan WN, Viscoli CM, Dearborn JL, Kent DM, Conwit R, Fayad P, Furie KL, Gorman M, Guarino PD, Inzucchi SE, Stuart A, Young LH; Insulin Resistance Intervention After Stroke (IRIS) Trial Investigators. Targeting Pioglitazone Hydrochloride Therapy After Stroke or Transient Ischemic Attack According to Pretreatment Risk for Stroke or Myocardial Infarction. *JAMA Neurol.* 2017 Nov 1;74(11):1319–27. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2136.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

izv. prof. dr. sc. Dario Rahelić, dr. med.
Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju
i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Klinička
bolnica Merkur
Dugi dol 4a, 10 000 Zagreb
e-mail: dario.rahelic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

6. ožujka 2022./March 6, 2022

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

15. ožujka 2022./March 15, 2022

