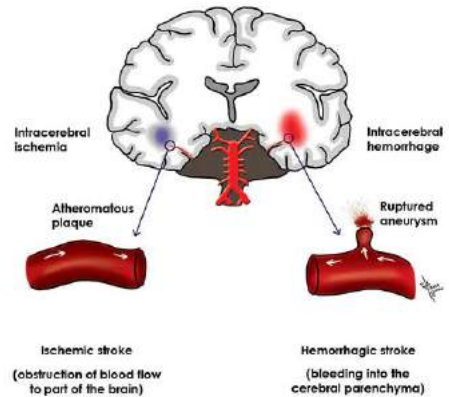


Serebrovasküler Olaylar ve Diyabet

Prof Dr. Alpaslan Kemal Tuzcu
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi



Sunum planı

- Giriş
- Risk faktörleri
- Epidemiyoloji
- Patofizyoloji
- Diyabetik hastada inmede rol oynayan faktörler
- Ayırıcı tanı
- İnmeyle ilgili morbidite ve mortalite
- Akut tedavi
- Anti-diyabetik ilaçlarla inme ilişkisi
- Sonuç

Diyabetli hastalarda inme -Giriş

- İnme, kalp hastalığı, kardiyo-embolik hastalık veya serebral hipoperfüzyon nedeniyle beyin enfarktüsü veya beyin kanamasının bir belirtisidir
- Nörolojik engellilik ve ölümün önde gelen nedenidir.
- İnme geçirenlerin üçte ikisinden fazlası, hem fiziksel hem de psikolojik engellerden dolayı büyük ölçüde düşük yaşam kalitesine sahiptir [1].
- Diyabetli hastalarda iskemik inme insidansı açıkça artmıştır, ancak serebrovasküler hastalık çalışmaları mikrovasküler komplikasyonlar, koroner arter hastalığı ve periferik vasküler hastalık araştırmalarının gerisinde kalmıştır.

[1] B. Norrving, B. Kissela The global burden of stroke and need for a continuum of care Neurology, 80 (3 Suppl 2) (2013), pp.

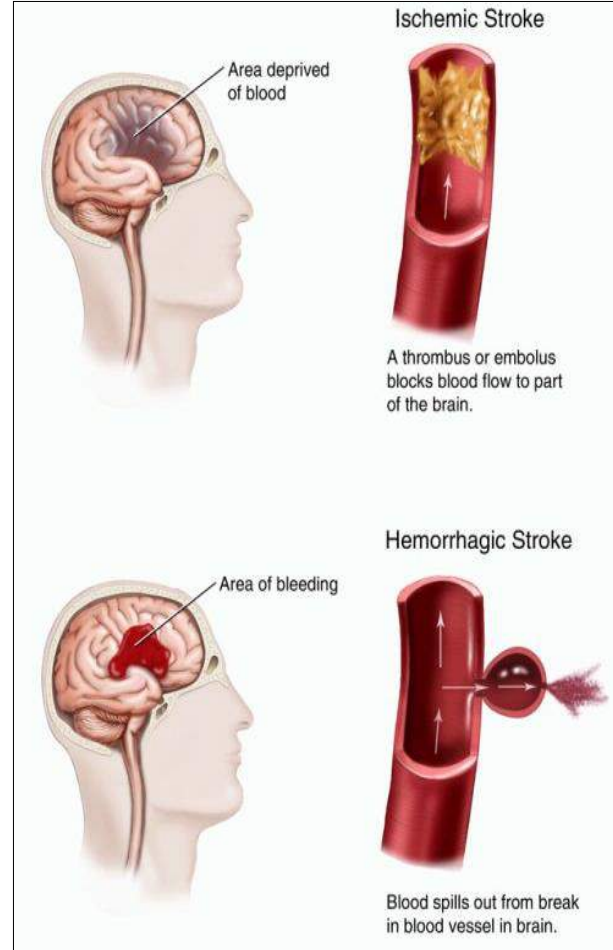
Tip 2 Diyabetik Hastada İnme İçin Başlıca Risk Faktörleri

- Yaş,
- Hipertansiyon,
- Metabolik Sendromun özelliklerinin sayısı,
- Hem tip 1 hem de tip 2 hastada diyabetik nefropatinin varlığı,
- Periferik ve koroner arter hastalığı varlığı
- Atriyal fibrilasyonun varlığı.

Hiperглиsemi, felçlerdeki kötü bir sonuçlarla ilişkilidir, ancak nedensel bir rol oynamaz.

Inmenin tipleri

İskemik %87
Hemorajik % 13



Cincinnati hastane öncesi inme skalası

1. FACIAL DROOP: *Have patient show teeth or smile.*

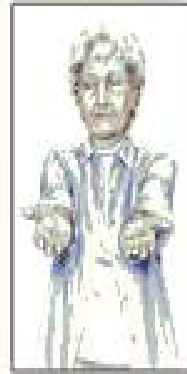


Normal:
both sides
of the face
move equally

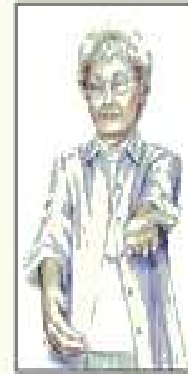


Abnormal:
one side of
face does not
move as well
as the other
side

2. ARM DRIFT: *Patient closes eyes & holds both arms out for 10 sec.*



Normal:
both arms
move the
same or both
arms do not
move at all



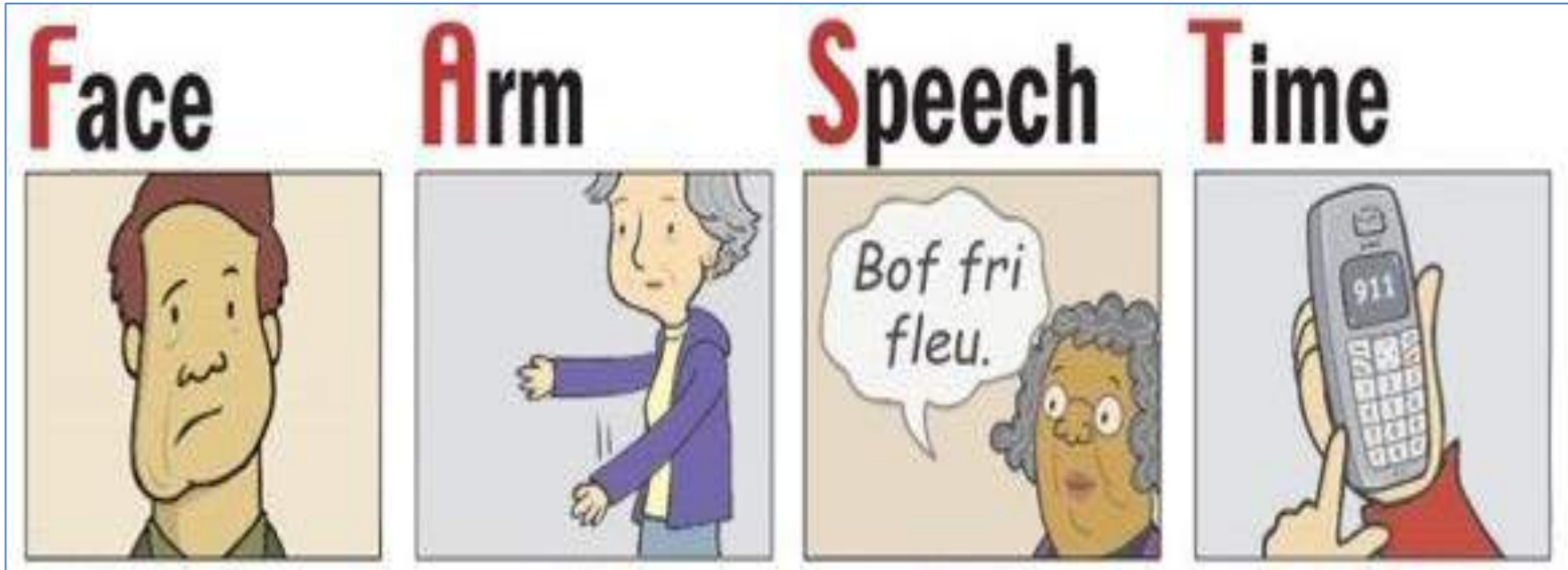
Abnormal:
one arm does
not move or
drifts down
compared to
the other

3. ABNORMAL SPEECH: *Have the patient say "you can't teach an old dog new tricks."*

Normal: patient uses correct words with no slurring

Abnormal: patient slurs words, uses the wrong words, or is unable to speak

FAST Assessment



2. Epidemiyoloji

- Genel popülasyonda inmelerin % 80'i iskemiktir ve % 20'si hemorajiktir (sub-araknoid ve intraserebral).[1], [2].
- Diyabet, inme için köklü bağımsız bir risk faktörüdür. Yirmi iki uluslu bir vaka kontrol çalışması olan INTERSTROKE çalışmasında, diyabetin varlığı inme riskini % 36 artırmıştır (CI 1.10-1.60) [3].
- Framingham Çalışması'nda beşinci ve altıncı dekatta olan diyabetik erkekler inme insidansında dört kat artış gösterirken, yedinci on yılda ise üç kat artış gösterdi [4].
- Genel olarak, 20 ile 65 yaşları arasındaki diyabetik deneklerde 5 ila 14 kat artmış inme riski vardı [5].

[1] X.Y. Yao, C.Q. Jiang, G.L. Jia, G. Chen Diabetes mellitus and the risk of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A systematic review and meta-analysis of current evidence J Int Med Res, 44 (6) (2016), pp. 1141-1155

[2] T. Karapanayiotides, B. Piechowski-Jozwiak, G. van Melle, J. Bogousslavsky, G. Devuyst Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus Neurology, 62 (9) (2004), pp. 1558-1562

[3] M.J. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study Lancet, 376 (9735) (2010), pp. 112-123

[4] P.A. Wolf, W.B. Kannel, J. Verter Current status of risk factors for stroke Neurol Clin, 1 (1) (1983), pp. 317-343

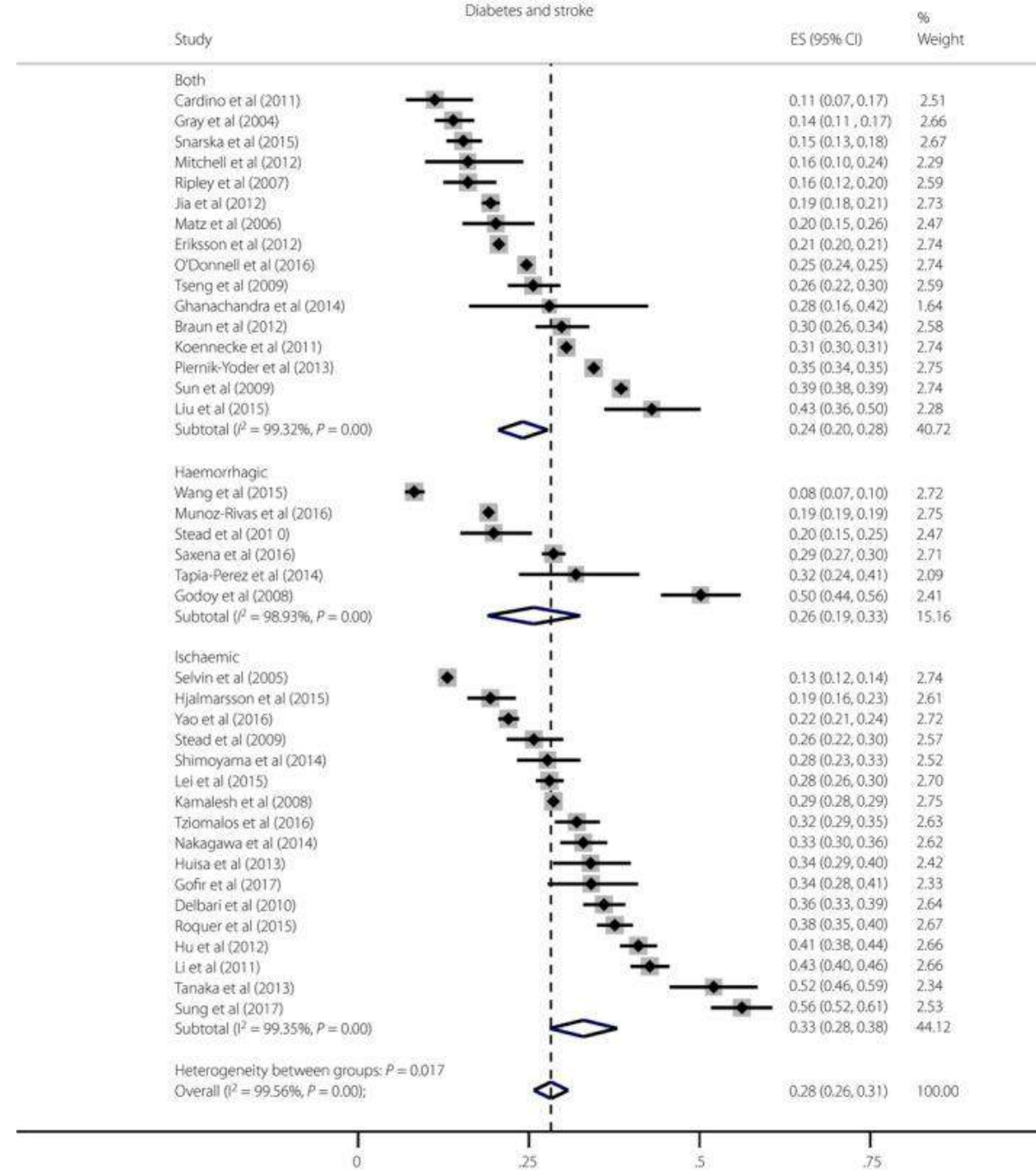
2. Epidemiyoloji

- Tip 2 diyabete göre, tip 1 diyabetliler 3.8 (CI 1.2–11.8) kat artmış hemorajik inme riski ile ilişkilendirilmiştir [1].
- Tip 1 diyabetik hastada artan inme insidansı, **nefropati, mikroalbüminüri ve şiddetli retinopati** gibi diyabet komplikasyonları ile açıkça ilişkilidir [2].

[1] M. Janghorbani, F.B. Hu, W.C. Willett, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study Diabetes Care, 30 (7) (2007), pp. 1730-1735
[2] S. Hagg, L.M. Thorn, J. Putaala, et al. Incidence of stroke according to presence of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes Diabetes Care, 36 (12) (2013), pp. 4140-4146

Burasını tanıdınız mı ?





3. Patofizyoloji

- Emboli veya lokal tıkanıklığa bağlı bir tıkanma sonucu iskemik inme meydana gelebilir.
- Emboli genellikle kardiyak kökenlidir, bu durumda% 45'i atriyal fibrilasyon ve sol atriyal uzantıda bir trombüs ile ilişkiliyken,% 15'i miyokard enfarktüsünü takiben bir miyokardiyal duvar trombüsü ile ilişkilidir [1].
- Miyokard enfarktüsünü takiben kardiyoembolik inme diyabetikte diyabetik olmayan hastaya göre daha sık görülürken, diyabetik hastada iskemik inmeye neden olan ekstrakraniyal embolinin ana kaynağı internal karotid arterin ekstrakraniyal kısmıdır [2], .

[1]D.S.H. Bell, E. Goncalves Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies Diabetes Obes Metab, 21 (2) (2019), pp. 210-217

[2] P.M. Pullicino, M. Xuereb, J. Aquilina, M.R. Piedmonte Stroke following acute myocardial infarction in diabetics J Intern Med, 231 (3) (1992), pp. 287-293

3. Patofizyoloji

- Diyabetik hastada inme ile ilişkili başlıca arteriyel lezyonlar, çapı 0,5 mm veya daha az olan ve kollateralleri olmayan arterlerdedir.
- Bu küçük damarların tıkanması ile oluşan enfarktlar büyük infarktların aksine glial skar oluşumuna neden olmazlar ve laküner (“göl benzeri”) infarktlar olarak tanımlanan karakteristik görünümülerinden sorumlu kistik enfarktlardır.

[1] L.C.A. Rutten-Jacobs, H.S. Markus Study UKYLSVD vascular risk factor profiles differ between magnetic resonance imaging-defined subtypes of younger-onset lacunar stroke *Stroke*, 48 (9) (2017), pp. 2405-2411

[2] P. Dandona, I.M. James, P.A. Newbury, M.L. Woollard, A.G. Beckett Cerebral blood flow in diabetes mellitus: evidence of abnormal cerebrovascular reactivity *Br Med J*, 2 (6133) (1978), pp. 325-326

[3] W.K. Burn, D. Machin, W.E. Waters Prevalence of migraine in patients with diabetes *Br Med J (Clin Res Ed)*, 289 (6458) (1984), pp. 1579-1580

Diyabetik hastada inmenin etiyolojisinde rol oynayan faktörler

Hipertansiyon

- Diyabetik hastada hipertansiyon sıklığı hiperglisemi ile daha da artar çünkü filtre edilen ve reabsorbe edilen her bir glikoz molekülü ile birlikte sodyumda reabsorbe olur. [1].
- Ek olarak, insülin proksimal renal tübül üzerindeki etkisiyle tuz tutucu bir hormondur, bu nedenle hem insülin direnci hem de eksojen insülin kullanımına bağlı yüksek serum insülin seviyeleri toplam vücut sodyumunu ve kan basıncını artırır [2].
- UKPDS de yeni başlayan **tip 2 diyabetin sistolik kan basıncında 10 mm'lik bir düşüş, inmede % 44'lük bir düşüşle** sonuçlandığı gözlenmiştir. (CI 0.35-0.89) [3].
-

[1] D.S. Bell Hypertension in the person with diabetes Am J Med Sci, 297 (4) (1989), pp. 228-232

[2] D.S. Bell Treatment of diabetic hypertension Diabetes Obes Metab, 11 (5) (2009), pp. 433-444

[3] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998;317(7160):703-713.

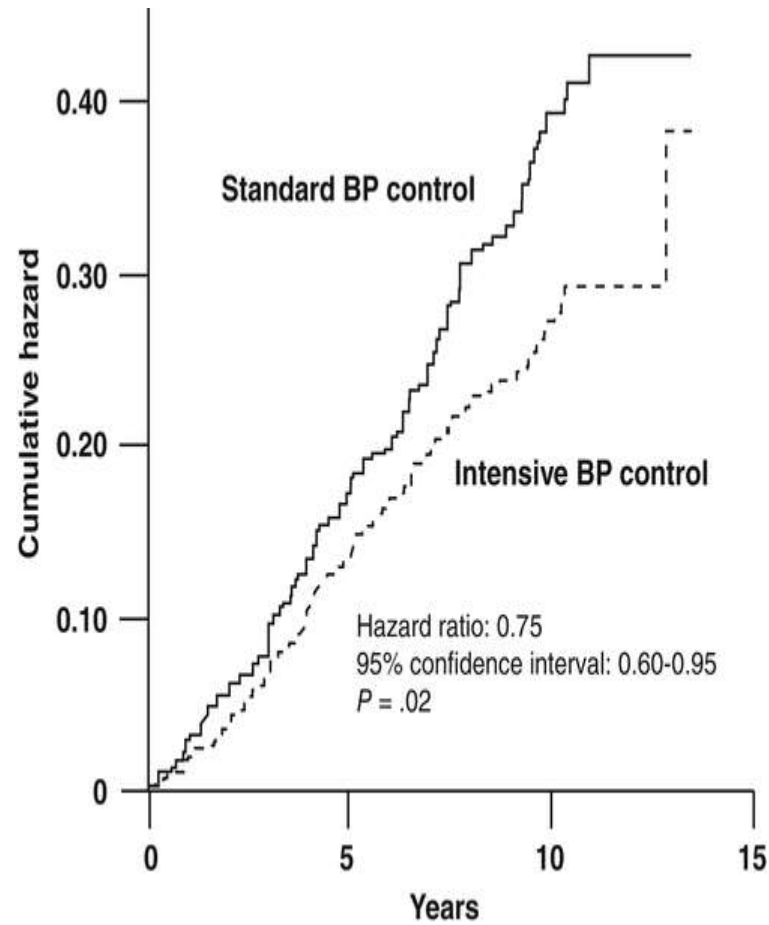
[4] R.R. Holman, S.K. Paul, M.A. Bethel, H.A. Neil, D.R. Matthews Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes N Engl J Med, 359 (15) (2008), pp. 1565-1576

Table 2. UKPDS End Points among Patients Followed for Up to 20 Years, Including Up to 10 Years of Post-Trial Monitoring, According to Treatment Assignments.

Aggregate End Point	No. of Patients with End Point		Absolute Risk of End Point		Log-Rank P Value	Relative Risk of End Point (95% CI)*
	Tight Control (N=758)	Less-Tight Control (N=390)	Tight Control	Less-Tight Control		
<i>no. of events/1000 patient-yr</i>						
Tight control or less-tight control						
Any diabetes-related end point	466	248	62.1	67.2	0.31	0.93 (0.80–1.09)
Diabetes-related death	203	122	20.0	23.9	0.12	0.84 (0.67–1.05)
Death from any cause	373	211	36.0	40.4	0.18	0.89 (0.75–1.06)
Myocardial infarction	205	115	21.4	24.0	0.35	0.90 (0.71–1.13)
Stroke	90	58	9.2	12.0	0.12	0.77 (0.55–1.07)
Peripheral vascular disease	21	21	2.1	4.2	0.02	0.50 (0.28–0.92)
Microvascular disease	141	82	15.5	18.3	0.17	0.84 (0.64–1.10)
ACE inhibitor or beta-blocker						
	ACE Inhibitor (N=400)	Beta-Blocker (N=358)	ACE Inhibitor	Beta-Blocker		
Any diabetes-related end point	242	224	62.0	62.3	0.92	0.99 (0.83–1.19)
Diabetes-related death	112	91	21.1	18.7	0.34	1.14 (0.87–1.51)
Death from any cause	213	180	39.4	32.3	0.047	1.23 (1.00–1.51)
Myocardial infarction	115	90	23.0	19.7	0.24	1.18 (0.90–1.56)
Stroke	45	45	8.9	9.6	0.75	0.93 (0.62–1.41)
Peripheral vascular disease	13	8	2.5	1.7	0.33	1.55 (0.64–3.74)
Microvascular disease	80	61	17.0	13.9	0.24	1.22 (0.88–1.71)

* The relative risk is given for the tight-control group as compared with the less-tight-control group and for the angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor group as compared with the beta-blocker group.

Kan basıncındaki farklılıklar giderildiğinde hastalarda 10 yıllık inme geçirme riski %23 oranında daha düşük bulundu ve bu durum istatistiksel olarak farklı değildi (CI 0.55-1.07) [4].



Standard 632 459 158
 Intensive 652 502 168

Table 1. Long-term outcomes among SPRINT-eligible ACCORD BP/ACCORDION participants

Outcome	Intensive BP control		Standard BP control		Hazard ratio (95% CI)	P value
	Events (n)	% per year	Events (n)	% per year		
Cardiovascular death, nonfatal MI, nonfatal stroke	130	2.70	164	3.63	0.75 (0.60-0.95)	.015
Coronary death, nonfatal MI, unstable angina	131	2.77	169	3.81	0.73 (0.58-0.92)	.008
Any death	146	2.48	148	2.61	0.94 (0.75-1.19)	.62
Cardiovascular death	38	0.64	48	0.85	0.78 (0.51-1.19)	.24
Nonfatal MI	65	1.32	93	2.00	0.66 (0.48-0.91)	.01
Nonfatal stroke	41	0.81	52	1.07	0.77 (0.51-1.16)	.21
Heart failure	46	0.89	61	1.22	0.77 (0.52-1.13)	.17

Abbreviations: BP, blood pressure; MI, myocardial infarction.

ACCORDION çalışmasında, çok düşük kan basıncı seviyelerine (sistolik 120'den az) veya standart (sistolik 140 mmHg'den az) elde edilen inmelerde %23 azalma gözlemlendi ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (CI 0.51-1.16p = 0.21) [1].

[1] Leo F. Buckley, ACCORDION trial participants Diabetes Obes Metab, 20 (6) (2018), pp. 1499-1502, 10.1111/dom.2018.20.issue-610.1111/dom.13248

Diyabetik hastada inmenin etiyolojisinde rol oynayan faktörler

Hipertansiyon

- Tip 1 diyabetik deneklerde makroalbüminüri (günde 300 mg'dan fazla albümin atılır) varlığı, inme riskinde **3.2 kat** (CI 1.9-5.6) artışla ilişkilendirildi ve son dönem böbrek hastalığı geliştiğinde ise bu risk ile birlikte **7.5 -kat** (CI 4.2-13.3) artan risk tarif edilmiştir
- Mikroalbüminüri varlığı bile (günde 30-300 mg albümin atılır) inme riskini **3.2 kat** (CI 1.9-5.6) ve
- Şiddetli retinopatide **3 kat** (CI 1.9-4.5) artırır [11].

Diyabetik hastada inmenin etiyolojisinde rol oynayan faktörler

(2) hiperlipidemi ve statinler

- Yüksek LDL kolesterol seviyesinin diyabetik hastada inme için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı sorgulanabilir.
- Bununla birlikte, LDL kolesterolden bağımsız olarak, diyabetik hastalarda statin kullanımının felç riskini azalttığına dair çok sayıda kanıt vardır.
- Honolulu Kalp Çalışmasında hiperlipideminin, yalnızca toplam kolesterol seviyeleri **200mg/dL**'nin üzerinde olduğunda inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [1].

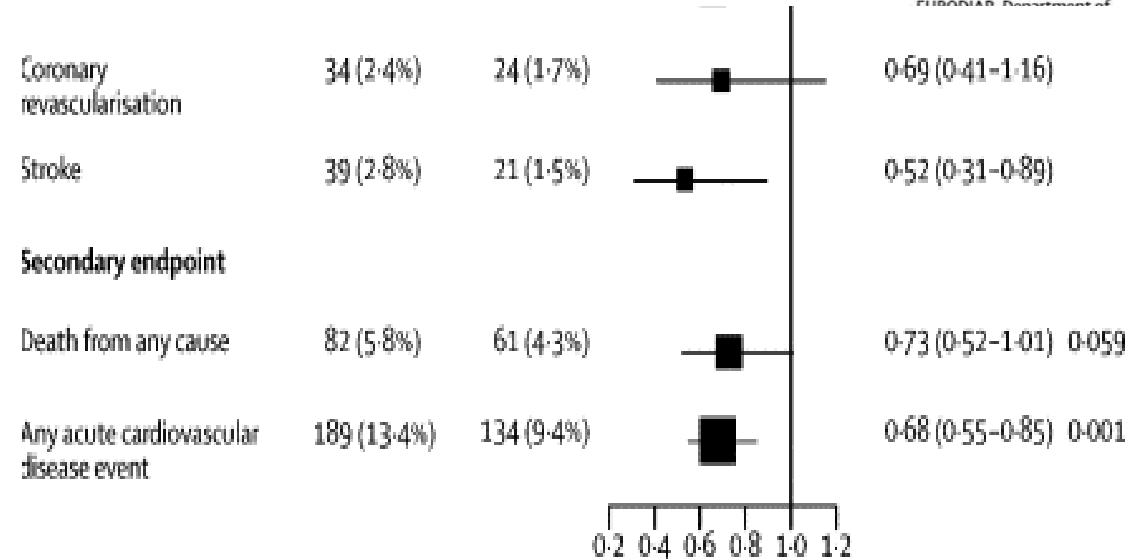
[1] A. Kagan, J.S. Popper, G.G. Rhoads Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The honolulu heart study Stroke, 11 (1) (1980), pp. 14-21

Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial

Helen M Colhoun, D John Betteridge, Paul N Durrington, Graham A Hitman, H Andrew W Neil, Shona J Livingstone, Margaret J Thomason, Michael I Mackness, Valentine Charlton-Menys, John H Fuller, on behalf of the CARDS investigators*



Lancet 2004; 364: 685-96
See Comment page 641
EUROPEAN DEPARTMENT OF



Bununla birlikte, Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) 'de, plaseboya kıyasla günde 10 mg atorvastatin, tip 2 diyabetik hastalarda inme insidansını% 48 (CI 0.31-0.89) önemli ölçüde düşürdü [2].

2] H.M. Colhoun, D.J. Betteridge, P.N. Durrington, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial Lancet, 364 (9435) (2004), pp. 685-

Diyabetik hastada inmenin etiyolojisinde rol oynayan faktörler

(2) hiperlipidemi ve statinler

- Deneklerin% 15'inin diyabet hastası olduğu Yeni Hedeflere Yönelik Tedavi (TNT) çalışmasında, LDL kolesterol düzeyleri 100mg/dL'nin altında olan stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda günlük 80 mg atorvastatin günlük 10 mg atorvastatin ile karşılaştırıldı.
- Genel olarak daha yüksek atorvastatin dozu, inme insidansını% 25 oranında azaltmıştır (CI 0.64-0.93p = 0.007).
- Ek olarak, LDL-C'de her 1mg / dL azalma için inme için% 0.6 nispi risk azalması vardı.
- TNT çalışmasında, veriler çok değişkenli analiz HR 1.94 (CI - 2.39) [1] 'e tabi tutulduktan sonra bile, diyabet varlığının inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu bir kez daha gösterilmiştir.

[1] D.D. Waters, J.C. LaRosa, P. Barter, et al. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to new targets) study J Am Coll Cardiol, 48 (9) (2006), pp. 1793-1799

Diyabetik hastada inmenin etiyolojisinde rol oynayan faktörler (3) glisemik kontrol

- Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları / Diyabet Girişimleri ve Komplikasyonlarının Epidemiyolojisi (DCCT / EDIC) çalışmalarında, konvansiyonel tedavi grubunda 13, yoğun tedavi grubunda 9 meydana geldi. Bu küçük sayılar nedeniyle inmedeki azalma istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı [1].

Diyabetik hastada inmenin etiyolojisinde rol oynayan faktörler
(3) glisemik kontrol

- Bununla birlikte, Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasında (UKPDS),% HBA1c düzeylerindeki % 1'lik artışın inme insidansında %12 bir artışa neden olduğu gözlemlendi.
- UKPDS'nin 10 yıllık açık etiketli takibinde, metformin ile tedavi edilen grupta inme anlamlı olmayan% 20 (CI 0.50–1.27) ve insülin / sülfonilüre tedavi grubunda ise %9 oranında azalmıştır. Bu iki durumda istatistiksel olarak farklı değildir. [1].

Diyabetik hastada inmenin etiyolojisinde rol oynayan faktörler (4) metabolik sendrom

- Diyabetik hastada inme için önceden belgelenmiş risk faktörleri: hipertansiyon, hiperglisemi ve mikroalbüminüri, Metabolik Sendromun (MS) özellikleridir.
- Bu nedenle, inme insidansının artmasının nedeni bileşenlerinden ziyade MS olabilir.
- Bu çalışmada, 18.5-24.9 VKİ ile karşılaştırıldığında, VKİ 40'ın üzerinde olanlar, toplam inme ve iskemik inme insidansında% 30, hemorajik inmede% 47 azalma göstermiştir [1].
- İnme için bir "obezite paradoksu" bulgusu, yağ dağılımına bağlı olabilir, çünkü 14 prospektif çalışmanın gözden geçirilmesi, VKİ bel çevresi için ayarlandığında, inme riskinin gerçekte OR 0,98 den (CI 0,77-1,25) OR = 1,34 (CI 0,96–1,27) ulaştığını ve arttığını gösterdi [2].

[1] W. Li, P.T. Katzmarzyk, R. Horswell, et al. Body mass index and stroke risk among patients with type 2 diabetes mellitus Stroke, 46 (1) (2015), pp. 164-169 View Record in ScopusGoogle Scholar

[2] C.E. Dale, G. Fatemifar, T.M. Palmer, et al. Causal Associations of Adiposity and Body Fat Distribution With Coronary Heart Disease, Stroke Subtypes, and Type 2 Diabetes Mellitus: A Mendelian Randomization Analysis Circulation, 135 (24) (2017), pp. 2373-2388

BMI ve İnme

Stroke

Volume 46, Issue 1, January 2015, Pages 164-169
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006718>



ORIGINAL CONTRIBUTIONS - CLINICAL SCIENCES

Body Mass Index and Stroke Risk Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

Weiqin Li, MSc, Peter T. Katzmarzyk, PhD, Ronald Horswell, PhD, Yonggang Zhang, MSc, Wenhui Zhao, MD, PhD, Yujie Wang, PhD, Jolene Johnson, MD, and Gang Hu, MD, PhD

BACKGROUND AND PURPOSE— Previous studies have evaluated the association of body mass index (BMI) with the risk of all-cause and cardiovascular disease mortality among diabetic patients, and results were controversial. No studies have focused on the association between BMI and stroke risk among diabetic patients. We aimed to examine the association of BMI with stroke risk among diabetic patients.

METHODS— We performed a prospective cohort study with 29 554 patients with type 2 diabetes mellitus. Cox proportional hazards regression models were used to estimate the association of different levels of BMI with stroke risk.

RESULTS— During a mean follow-up period of 8.3 years, 2883 participants developed stroke (2821 ischemic and 109 hemorrhagic). The multivariable-adjusted (age, sex, race, smoking, income, and type of insurance) hazard ratios associated with different levels of BMI at baseline (18.5–24.9 [reference group], 25–29.9, 30–34.9, 35–39.9, and ≥ 40 kg/m²) were 1.00, 0.86, 0.83, 0.76, and 0.70 ($P_{\text{trend}} < 0.001$) for total stroke, 1.00, 0.87, 0.85, 0.78, and 0.72 ($P_{\text{trend}} < 0.001$) for ischemic stroke, and 1.00, 0.76, 0.72, 0.54, and 0.53 ($P_{\text{trend}} = 0.034$) for hemorrhagic stroke, respectively. When we used an updated mean or the last visit value of BMI, the inverse association of BMI with stroke risk did not change. This inverse association was consistent among patients of different races, sex, ages, HbA1c levels, never and current smoking, and patients with and without using glucose-lowering, cholesterol-lowering, or antihypertensive agents.

CONCLUSIONS— The present study demonstrates an inverse association between BMI and stroke risk among patients with type 2 diabetes mellitus.

Key Words: body mass index ■ diabetes mellitus ■ stroke

Table 2. HRs for Total Stroke According to Different Levels of Body Mass Index at Baseline, During Follow-Up, and at Last Visit Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (Table view)

	Body Mass Index, kg/m ²					<i>P</i> _{trend}	Each 1 kg/m ² Increase
	18.5–24.9	25.0–29.9	30–34.9	35–39.9	≥ 40		
Baseline							
No. of participants	3121	6658	7425	5606	6744
No. of cases	395	734	763	494	497
Person-years	25 162	55 474	62 195	46 764	56 527
HRs (95% CI)							
Model 1	1.00	0.84 (0.74–0.95)	0.81 (0.72–0.91)	0.74 (0.65–0.84)	0.68 (0.59–0.77)	<0.001	0.985 (0.980–0.990)
Model 2	1.00	0.86 (0.76–0.97)	0.83 (0.74–0.94)	0.76 (0.66–0.87)	0.70 (0.61–0.80)	<0.001	0.986 (0.981–0.991)
Model 3	1.00	0.81 (0.72–0.92)	0.77 (0.68–0.87)	0.70 (0.61–0.80)	0.64 (0.56–0.74)	<0.001	0.983 (0.978–0.988)
Follow-up							
No. of participants	2959	6774	7656	5617	6548
No. of cases	363	792	774	482	472
Person-years	24 096	56 240	63 937	46 879	54 970
HRs (95% CI)							
Model 1	1.00	0.95 (0.84–1.08)	0.85 (0.75–0.96)	0.77 (0.67–0.88)	0.71 (0.62–0.81)	<0.001	0.983 (0.978–0.988)
Model 2	1.00	0.97 (0.85–1.10)	0.88 (0.77–0.99)	0.79 (0.69–0.91)	0.73 (0.63–0.84)	<0.001	0.984 (0.979–0.989)
Model 3	1.00	0.91 (0.81–1.04)	0.80 (0.71–0.91)	0.71 (0.62–0.82)	0.65 (0.56–0.75)	<0.001	0.980 (0.975–0.985)
Last visit							
No. of participants	3466	6825	7373	5405	6485
No. of cases	464	767	729	451	472
Person-years	28 171	56 890	61 478	45 276	54 306
HRs (95% CI)							
Model 1	1.00	0.84 (0.75–0.95)	0.78 (0.69–0.87)	0.69 (0.61–0.79)	0.66 (0.58–0.75)	<0.001	0.983 (0.978–0.988)
Model 2	1.00	0.86 (0.76–0.96)	0.80 (0.71–0.90)	0.71 (0.63–0.81)	0.68 (0.60–0.78)	<0.001	0.984 (0.979–0.989)
Model 3	1.00	0.83 (0.74–0.93)	0.75 (0.67–0.85)	0.67 (0.58–0.76)	0.63 (0.55–0.72)	<0.001	0.981 (0.976–0.986)

Model 1, adjusted for age, sex, and race; model 2, additionally adjusted for types of insurance, income, and smoking; and model 3, model 2 and also adjusted for low-density lipoprotein cholesterol, systolic blood pressure, HbA1c, estimated glomerular filtration rate, history of atrial fibrillation, the use of antihypertensive drugs, glucose-lowering agents, and cholesterol-lowering agent. CI indicates confidence interval; and HR, hazard ratio.

METABOLİK SENDROM

Abdominal obezite Diyabet
Dislipidemi Hipertansiyon
Hiperürisemi

İnflamasyon oksidatif stres
Endotelial disfonksiyon

Vasoconstriction + Coagulation
Aterom plakları arteriyal stiffness
Vazokonstriksiyon koagulasyon artışı
Fibrinolitikte azalma

İSKEMİK İNME

Diyabetik hastada inmenin etiyolojisinde rol oynayan faktörler (4) metabolik sendrom

- **13 prospektif çalışmanın bir meta-analizi, serum ürik asit seviyeleri ile inme insidansı arasında bir ilişki olduğunu bildirmiş ve serum ürik asitte her 0.0595 mmol / L artış için, inme riskinde% 10'luk bir artış olduğunu göstermiştir (CI 1.05 Erkeklerde - 1.14) ve kadınlarda% 11 (1.09-1.13) [1].**

[1] Y. Shen, L. Shi, E. Nauman, et al. Inverse association between HDL (high-density lipoprotein) cholesterol and stroke risk among patients with type 2 diabetes mellitus *Stroke*, 50 (2) (2019), pp. 291-297

[2] J.S. Lee, P.Y. Chang, Y. Zhang, J.R. Kizer, L.G. Best, B.V. Howard Triglyceride and HDL-C dyslipidemia and risks of coronary heart disease and ischemic stroke by glycemic dysregulation status: the strong heart study *Diabetes Care*, 40 (4) (2017), pp. 529-537

[3] C. Zhong, X. Zhong, T. Xu, T. Xu, Y. Zhang Sex-specific relationship between serum uric acid and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies *J Am Heart Assoc*, 6 (4) (2017)

Bariatrik cerrahi, miyokard enfarktüsü ve inme sonrası daha düşük ölüm oranı ile ilişkilidir:

DIABETES OBESITY AND METABOLISM

WILEY

PUBLICATIONS ▾

Advertisement

WILEY Learn how to get published

Free author training 09 June 2021 Register now

DIABETES, OBESITY AND METABOLISM
A JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

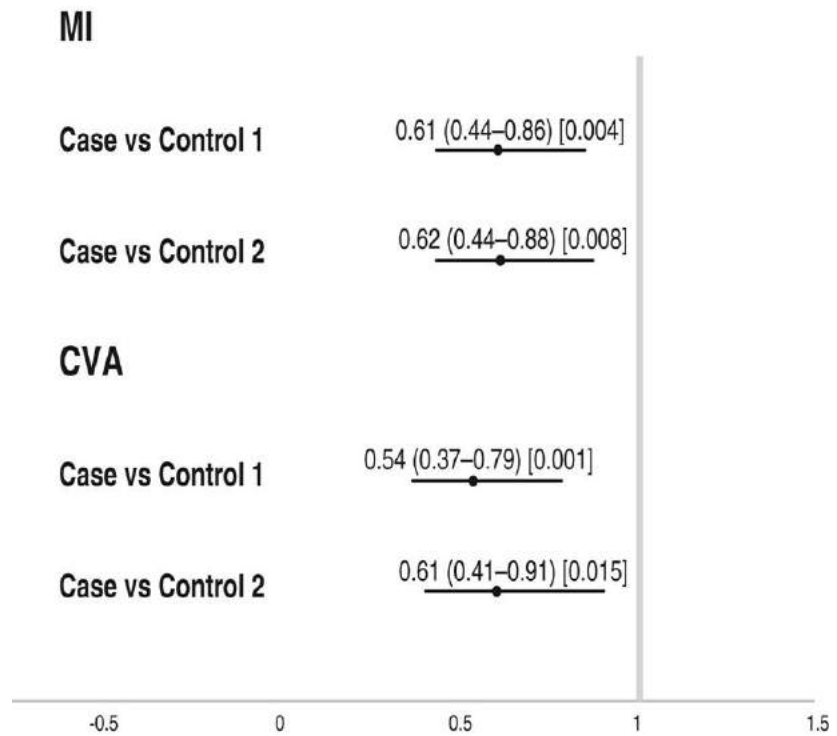
ORIGINAL ARTICLE Full Access

Bariatric surgery is associated with a lower rate of death after myocardial infarction and stroke: A nationwide study

Ali Aminian MD ✉, Essa M. Aleassa MD, Deepak L. Bhatt MD, Chao Tu MS, Zhamak Khorgami MD, Philip R. Schauer MD, Stacy A. Brethauer MD, Christopher R. Daigle MD

First published: 03 May 2019 | <https://doi.org/10.1111/dom.13765> | Citations: 13

Funding information: No funding was received for this study.
The peer review history for this article is available at <https://publons.com/publon/10.1111/dom.13765>.



Diabetes, Obesity and Metabolism, Volume: 21, Issue: 9, Pages: 2058-2067, First published: 03 May 2019, DOI: (10.1111/dom.13765)

4.2. Ayırıcı tanı

- Diyabetik bir hastada inmenin başlıca ayırıcı tanısı **hipoglisemidir** ve mümkün olan en erken zamanda ekarte edilmelidir.
- Hipoglisemiye neden olma potansiyeline sahip önemli faktörler, oral sekretagog veya insülin kullanımı, gıda alımının azalması, alkol kullanımı ve yakın zamandaki fiziksel aktivitedir [1].
- **Hipoglisemi, kendisi de geçici hemiparezi ile sonuçlanabilen büyük bir nöbeti hızlandırabilir. (Todd'un felci) [2].**
- İnmeye koma eşlik ederse, hiperosmolariteye bağlı fokal nörolojik lezyonlar (hiperosmolar non-ketotik diyabetik koma) ortaya çıkabilir ve hiperosmolar durumun düzeltilmesi genellikle fokal nörolojik lezyonun hızlı bir şekilde çözülmesine neden olabilir [3].

[1] D.S. Bell Stroke in the diabetic patient Diabetes Care, 17 (3) (1994), pp. 213-219

[2] E. Sugawara, Y. Kudo, K. Johkura Hypoglycemic hemiplegia Brain Nerve, 69 (2) (2017), pp. 101-110

[3] W.E. Wallis, I. Donaldson, R.S. Scott, J. Wilson Hypoglycemia masquerading as cerebrovascular disease (hypoglycemic hemiplegia) Ann Neurol, 18

(4) (1985), pp. 510-512

4.3. Diyabetik hastada felçten kaynaklanan morbidite ve mortalite

- Çok sayıda çalışma, sadece diyabetik hastalarda değil, aynı zamanda glikoz intoleransı olan hastalarda ve hatta stres hiperglisemisi olan hastalarda bir inme sonrası morbidite ve mortalitede artış olduğunu göstermiştir.
- Tip 2 diyabetik hastaların İsveç Ulusal Diyabet Kayıtlarında, hedef aralığın dışındaki bir HbA1c, inmenin en güçlü prediktörüdür [1].
- Tayvan'da yapılan bir çalışma, HbA1c'nin değil, kabul sırasındaki glikoz seviyesinin, sonraki üç ay içinde inmenin fonksiyonel sonucunu belirlediğini göstermiştir [2].
- Ayrıca, 6.7 mmol / L'nin üzerindeki bir serum glukozu, artmış serebral ödem riski ile ilişkilendirilmiştir [3].

[1] A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzen, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes N Engl J Med, 379 (7) (2018), pp. 633-644

[2] G.C. Hu, S.F. Hsieh, Y.M. Chen, Y.N. Hu, C.L. Kang, K.L. Chien The prognostic roles of initial glucose level and functional outcomes in patients with ischemic stroke: difference between diabetic and nondiabetic patients Disabil Rehabil, 34 (1) (2012), pp. 34-39

[3] L. Berger, A.M. Hakim The association of hyperglycemia with cerebral edema in stroke Stroke, 17 (5) (1986), pp. 865-871

İnme yatarak tedavilerinde diyabet durumu ve mortalite arasındaki ilişki

Çalışma	Örnek boyutu	Diyabet tanısı	Hasta popülasyonu	Sonuç ölçüsü	Hastalarda gözlenen daha kötü sonuçlar:		
					Diyabet yok	Önemli bir fark yok	Diyabet
Kamalesh vd.45	48,733	Tıbbi kayıtlar	Akut iskemik stroke	Mortalite (60 gün ve 1 yıl sonra taburculuk)		✓	
Lei vd.8	1,877		Akut iskemik stroke	Mortalite (3 ay 1 yıl sonrası taburculuk)			✓
Saxena ve ark.57	2,653	Tıbbi kayıtlar	Akut hemorajik strok	Ölüm ve büyük sakatlık (mRS 3–6)			✓
Wang ve ark.38	1,438	FBG veya 2-h sonrası glikoz	Akut hemorajik strok	Mortalite (≥1 ay)		✓	
Sun ve ark.39	9,766	ICD-9CM kodları	her ikisi	Hastanede ölüm oranı		✓	
Koennecke ve ark.50	16,518	FBG ≥7 mmol/L veya diyabet öyküsü	her ikisi	Hastanede ölüm oranı		✓	
Eriksson ve ark.7	12,375	Tıbbi kayıtlar	her ikisi	Ortanca hayatta kalma			✓
Braun ve ark.51	537	Tarihçesi veya reçete edilen anti-diyabetik tedavi veya kan şekeri ≥11.1mmol/L	her ikisi	Hastanede ölüm oranı		✓	

HbA1c ve post-stroke sonuçları ile ilişkisi

Çalışma	Örnek boyutu	Hasta popülasyonu	Araştırılan konu	HbA1c ilişkisi ile ilgili sonucu
Lei ve ark. ⁸	1,877	Akut iskemik strok	ölümlülük	Pozitif ilişki
Hjalmarsson ve ark. ¹⁷	501	Akut iskemik strok	Mortalite (30 gün 12 ay)	Pozitif ilişki
			İnme şiddeti (NIHSS ≥ 7)	Pozitif ilişki
Masrur ve ark. ⁷¹	58,265	Akut iskemik strok	ölümlülük	Pozitif ilişki
Xu ve ark. ⁵⁹	2,137	Genel yatan hastalar	Kardiyovasküler mortalite	U şeklindeki ilişkilendirlik

4.4. Akut tedavi

(1)

Hipergliseminin tedavisi

- Hiperglisemi beyin laktat üretimini arttırır ve bu da bir enfarktüsü çevreleyen iskemik alanı kurtarma yeteneğini azaltır.
- Bu nedenle teoride, bir felcin akut fazı sırasında glikoz kontrolü arzu edilir çünkü hiperglisemi, artmış inflamasyon , oksidatif stres ve trombosit agregasyonu yoluyla reperfüzyon hasarı ile bağlantılı olabilir.
- Ek olarak, hiperglisemi, plazma aktivatör inhibitörü 1'i (PAI1) artırarak fibrinolizi azaltır ve aynı zamanda serebral ödemi indükler [1].

4.4. Akut tedavi

(1)

Hipergliseminin tedavisi

- Akut inme geçiren 811 hastada yapılan prospektif bir çalışmada yaş, inme şiddeti ve inme alt tipi düzeltmeleri yapıldıktan sonra plazma glukozunun **144 mg / dL'nin** üzerinde olması durumunun kötü prognoz ile ilgili olduğu saptanmıştır., [1].
- Amerikan Kalp Derneği kılavuzları, bir inmeden sonra plazma glukoz konsantrasyonlarının **140-180 mg/ dL** olmasını tavsiye ederken, Avrupa kılavuzları, **180 mg/dL'nin** üzerinde bir plazma glukozu ile insülin veya insülin titrasyonunun derhal başlatılmasını önermektedir [2].

[1] C.J. Weir, G.D. Murray, A.G. Dyker, K.R. Lees Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study BMJ, 314 (7090) (1997), pp. 1303-1306

[2] E.C. Jauch, J.L. Saver, H.P. Adams Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke, 44 (3) (2013), pp. 870-947

4.4. Akut tedavi

(1)

Hipergliseminin tedavisi

- The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Trial (SHINE) (SHINE) çalışmasında intravenöz insülin ile kan şekeri **80-138mg/dl** tutulmaya çalışırken diğer bu grupta subkutan insülin ile kan şekeri **80-180mg/dL** de tutulmaya çalışıldı ve intravenöz insülin alan grubun 90 gün sonra değerlendirildiğinde avantajlı olmadığı gözlemlendi.

4.4.Akut tedavi

(2)

Tromboliz ve vaskularizasyon

- Beyin kanaması dışlandığında, genellikle alteplaz (rekombinant doku plazminojen aktivatörü (tpA) ile trombolitik tedavi, inmeden 4,5 saat içinde verilmelidir, böylece infarktı çevreleyen iskemik alan (penumbra) reperfüze edilerek mortaliteyi azaltır ve Revaskülarizasyon, anterior serebral dolaşımında büyük bir arter oklüzyonu olduğunda ve inme başlangıcından altı saat sonra trombektomi yapıldığında nadir durumlarda da başarılabilir [1].

4.4.Akut tedavi

(2)

Tromboliz ve vaskularizasyon

- Akut inme sonrası tpA alan 1.689 diyabetik hasta arasında, diyabetik olmayan hastalara kıyasla daha düşük bir olumlu sonuç oranı vardı RR 0.90 (CI 0.82-0.98), ancak intrakraniyal kanama oranı farklı değildi RR 1.01 (CI 0.72-1.40) [1].
- Akut inmeyi takiben karotis endarterektomi veya karotis stent uygulanan hastaların retrospektif bir çalışması, **karotis endarterektomi ile diyabet varlığının perioperatif inme / ölümün bir prediktörü olduğunu (OR 2.83 CI 1.05-7.61p = 0.04) gösterdi, ancak karotis artere stent uygulamasının perioperatif inme ve ve ölümü arttırmadığı ortaya konuldu.**
- Ek olarak, restenoz, sağkalım ve geç inme riski, her iki prosedürde de diyabetik ve diyabetik olmayan bireyler arasında benzerdi [2]. Bu nedenle, diyabet varlığı tromboliz veya revaskülarizasyonun sonuçlarını etkilemez.

[1] D. Nikneshan, R. Raptis, J. Pongmoragot, et al. Predicting clinical outcomes and response to thrombolysis in acute stroke patients with diabetes Diabetes Care, 36 (7) (2013), pp. 2041-2047

[2] G. Parlani, P. De Rango, E. Cieri, et al. Diabetes is not a predictor of outcome for carotid revascularization with stenting as it may be for carotid endarterectomy J Vasc Surg, 55 (1) (2012), pp. 79-89

Primer ve Sekonder Koruma

- Karotit arter hastalığı veya laküner enfarktüs ile anti-platelet tedavisinin kullanılması esastır.
- ASA, diyabetik hastada en sık kullanılan anti-trombosit ajandır ve diyabetli hastalar gibi yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler olayların (inme dahil) hem birincil hem de ikincil önlenmesi için önerilmiştir [1], [2].
- Bununla birlikte, özel olarak diyabetli hastalarda yürütülen hiçbir çağdaş çalışma, şimdiye kadar, birincil inmenin önlenmesi için aspirin kullanımının faydasını gösteren kesin veriler sağlamamıştır [3], [4], [5].
- Diyabetik deneklerde kardiyovasküler olayların birincil önlenmesine yönelik ASA çalışmalarının bir meta-analizi, iskemik inme için ASA kullanımıyla inme insidansında% 30 (CI 0.25-1.97) anlamlı olmayan bir azalma olduğunu göstermiştir [6].

[1] American Diabetes A 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018 Diabetes Care, 41 (Suppl 1) (2018), pp. S86-S104

[2] A. Nicolucci, G. De Berardis, M. Sacco, G. Tognoni AHA/ADA vs. ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions Eur Heart J, 28 (16) (2007), pp. 1925-1927

[3] H. Ogawa, M. Nakayama, T. Morimoto, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial JAMA, 300 (18) (2008), pp. 2134-2141

[4] J. Belch, A. MacCuish, I. Campbell, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease BMJ, 337 (2008), p. a1840

[5] Group ASC, L. Bowman, M. Mafham, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus N Engl J Med, 379 (16) (2018), pp. 1529-1539

[6] A.D. Calvin, N.R. Aggarwal, M.H. Murad, et al. Erratum. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. A systematic review and meta-analysis comparing patients with and

Primer ve Sekonder Koruma

- Diyabetli hastalarda, özellikle diyabet HTN ve obezite varlığında atriyal fibrilasyon daha sık gözlenir [1] ve aritmi tedavisine ek olarak, varfarin [2] yerine doğrudan etkili oral antikoagülanlarla tedavi edilmelidir .

[1] D.S.H. Bell, E. Goncalves Atrial fibrillation and type 2 diabetes: prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies Diabetes Obes Metab, 21 (2) (2019), pp. 210-217

[2] D.S.H. Bell, E. Goncalves Should we still be utilizing warfarin in the type 2 diabetic patient? Diabetes Obes Metab, 20 (10) (2018), pp. 2327-2329



Insulin-Requiring Versus Noninsulin-Requiring Diabetes and Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation

PREFER in AF

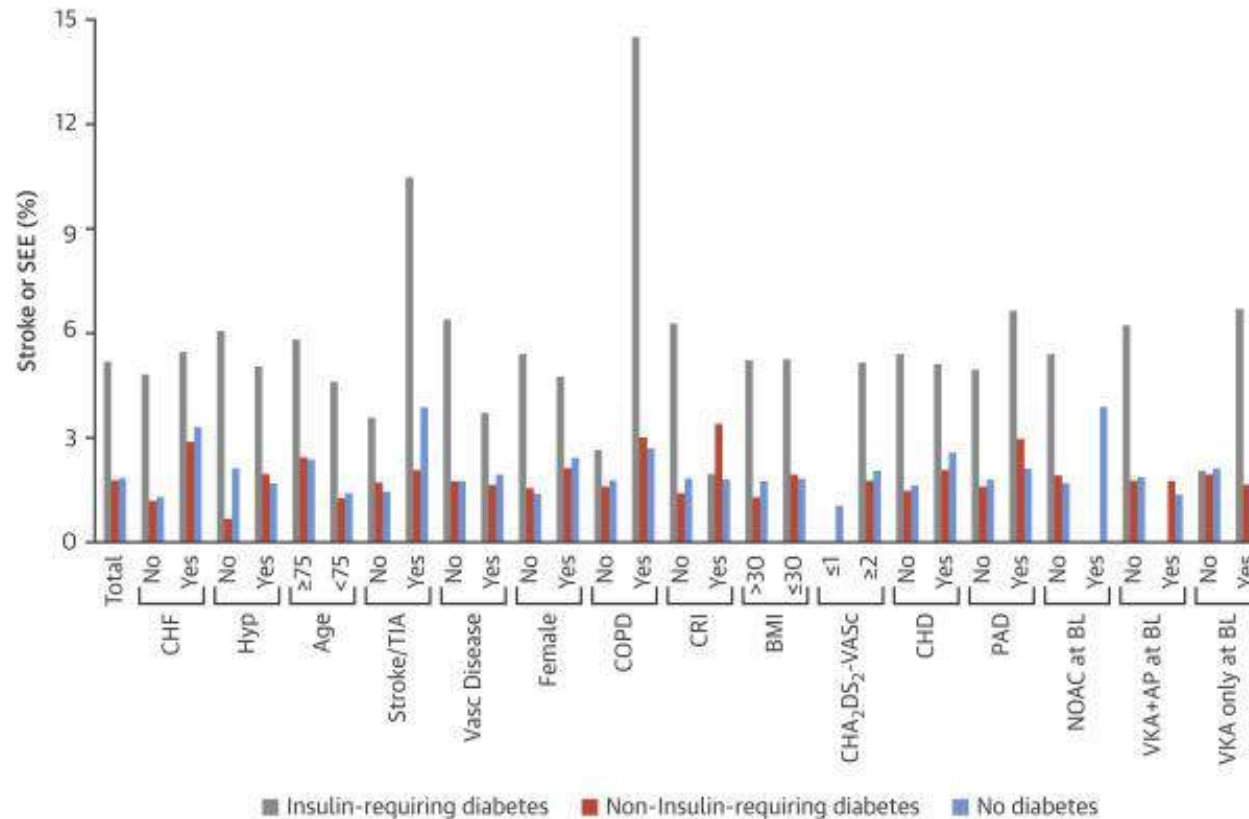
Giuseppe Patti, MD,^a Markus Lucerna, PhD,^b Ilaria Cavallari, MD,^a Elisabetta Ricottini, MD,^a Giulia Renda, MD, PhD,^c Ladislav Pecan, PhD,^d Fabio Romeo, MD,^e Jean-Yves Le Heuzey, MD,^f José Luis Zamorano, MD, PhD,^g Paulus Kirchhof, MD,^{h,i} Raffaele De Caterina, MD, PhD^{h,i}

ABSTRACT

BACKGROUND Diabetes is a known risk predictor for thromboembolic events in patients with atrial fibrillation (AF), but no study has explored the prognostic weight of insulin in this setting.

OBJECTIVES This study evaluated the differential role of insulin versus no insulin therapy on thromboembolic risk in patients with diabetes and AF.

METHODS We accessed individual patient data from the prospective, real-world, multicenter, PREFER in AF (European Prevention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation). We compared the rates of stroke/systemic embolism at 1 year according to diabetes status (no diabetes, diabetes without insulin therapy, diabetes on insulin



Anti-Diyabetik İlaçlar: Sülfanilüreler

- Hipoglisemi inme nedeni olarak ortaya çıktığı için, sülfonilürelerin iskemik inme riskinde bir artışla ilişkili olabileceği varsayılabilir.
- Birleşik Krallık Genel Uygulama Araştırma Veritabanı, metformin monoterapisine kıyasla sülfonilürelili inmede% 24'lük önemli bir artış (CI 1.01–1.27) olduğunu gösterdi [1].
- Öte yandan, popülasyona dayalı bir vaka kontrol çalışması, sülfonilüreler ve uzun etkili insülin kombinasyonu miyokard enfarktüsündeki bir artışla ilişkili iken, inme insidansında bir artış olmadığını göstermiştir [2].

[1] C.J. Currie, C.D. Poole, M. Evans, J.R. Peters, C.L. Morgan Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes J Clin Endocrinol Metab, 98 (2) (2013), pp. 668-677

[2] J.S. Floyd, K.L. Wiggins, M. Christiansen, et al. Case-control study of oral glucose-lowering drugs in combination with long-acting insulin and the risks of incident myocardial infarction and incident stroke Pharmacoepidemiol Drug Saf, 25 (2) (2016), pp. 151-160

[3] C.L. Roumie, A.M. Hung, R.A. Greevy, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study Ann Intern Med, 157 (9) (2012), pp. 601-610

[4] S. Bain, E. Druyts, C. Balijepalli, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: a Bayesian meta-analysis of survival data Diabetes Obes Metab, 19 (3) (2017), pp. 329-335

Anti-Diyabetik İlaçlar: Sulfanilüreler

- Öte yandan, UKPDS gibi randomize çalışmalarda, inme riski, yakın zamanda başlangıçlı diyabeti olan hastalarda klorpropamid (HR 1.01 CI 0.65-1.58) veya gliburit (HR 1.38 CI 0.52-2.08) ile önemli ölçüde değişmemiştir [1].
- 6.5 yıldan uzun süren prospektif NAVIGATOR (Nateglinide ve Valsartan Bozulmuş Glukoz Tolerans Sonuçları Araştırması) çalışmasındaki sülfonilüre olmayan sekretagog nateglinide de nateglinid ile inmede bir artış (HR 0.89 CI 0.69-1.15) göstermedi [2].
- **En kesin çalışma, Linagliptin ile Glimepiridin Tip 2 Diyabetli Hastalarda Majör Olumsuz Kardiyovasküler Sonuçlar Üzerindeki Etkisi (CAROLINA çalışması), linagliptin ve glimepirid arasında 3 noktalı MACE'de anlamlı bir fark göstermedi (% 11,8'e karşı% 12, HR 0,98).**
- **Linagliptin kullanan hastaların% 3.4'ünde ve glimepirid kullanan hastaların% 4.0'ında anlamlı olmayan bir HR 0.86 (0.66-1.12) ile ölümcül veya ölümcül olmayan inme meydana geldi [3].**

[1] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352(9131):837-53.

[2] N.S. Group, R.R. Holman, S.M. Haffner, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events N Engl J Med, 362 (16) (2010), pp. 1463-1476

[3] J. Rosenstock, S.E. Kahn, O.E. Johansen, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial JAMA (2019)

[4] S.C. Palmer, D. Mavridis, A. Nicolucci, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis JAMA, 316 (3) (2016), pp. 313-324

Anti-Diyabetik İlaçlar: Metformin

- UKPDS çalışması dışında (yukarıya bakınız), metforminin inmeyi önlediğine dair kanıtlar en iyi ihtimalle çelişkilidir .
- Bununla birlikte, 10.000'den fazla tip 2 diyabet hastasını içeren dört çalışmanın meta-analizi, metformin tedavisinin inme insidansını anlamlı şekilde azaltmadığını göstermiştir (HR 0.76; CI 0.51-1.14, p = 0.18) [35].
- Bir meta-analize tabi tutulan geriye dönük çalışmalar, inmede% 25 anlamlı olmayan azalma ile benzer sonuçlar göstermiştir
- Bir popülasyon çalışması, metformin ile daha düşük bir inme riski gösterdi (OR 0.54; CI 0.31-0.95), ancak sadece insülin gerektiren hastalarda

[1] R. Boussageon, I. Supper, T. Bejan-Angoulvant, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials PLoS Med, 9 (4) (2012), p. e1001204

[2] S.E. Kahn, S.M. Haffner, M.A. Heise, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy N Engl J Med, 355 (23) (2006), pp. 2427-2443

[3] D.R. Cryer, S.P. Nicholas, D.H. Henry, D.J. Mills, B.V. Stadel Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study Diabetes Care, 28 (3) (2005), pp. 539-543

[4] C.S. Fung, E.Y. Wan, C.K. Wong, F. Jiao, A.K. Chan Effect of metformin monotherapy on cardiovascular diseases and mortality: a retrospective cohort study on Chinese type 2 diabetes mellitus patients Cardiovasc Diabetol, 14 (2015), p. 137

[5] C.H. Chang, Y.C. Chang, J.W. Lin, S.T. Chen, L.M. Chuang, M.S. Lai Cardiovascular risk associated with acarbose versus metformin as the first-line treatment in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study J Clin Endocrinol Metab, 100 (3) (2015), pp. 1121-1129

Anti-Diyabetik İlaçlar: alfa-glukozidaz İnhibitörleri inhibitors

- A-glukozidaz inhibitörleri sınıfıyla kardiyovasküler sonuçlar hakkında mevcut olan tek veri, karotis intimal-medial kalınlığının ilerlemesini azalttığı gösterilen akarboz ile ilgilidir.
- Bununla birlikte, bu yedek sonlanım noktasının klinik önemi olduğunu gösteren randomize klinik çalışma yoktur [1].
- STOP-NIDDM çalışması, 3.1 yıl sonra akarboz ile plaseboya göre daha az inmeye doğru bir eğilim olduğunu gösterdi [2].
- Akarboz veya plaseboya randomize edilen koroner arter hastalığı olan 6522 Çinli hastayı kapsayan Acarbose Klinik Değerlendirme (ACE) çalışması, akarboz ile inmede (OR 0.97 CI 0.70-1.33) hiçbir azalma göstermedi [3].
- Bu nedenle, karotis aterosklerozunun yavaşlamasına rağmen, randomize kontrollü çalışmalarda bu, inme üzerinde önemli bir etkiye dönüşmemiştir.

[1] Y.R. Patel, M.S. Kirkman, R.V. Considine, T.S. Hannon, K.J. Mather Effect of acarbose to delay progression of carotid intima-media thickness in early diabetes *Diabetes Metab Res Rev*, 29 (7) (2013), pp. 582-591

[2] J.L. Chiasson, R.G. Josse, R. Gomis, et al. Acarbose for the prevention of Type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: facts and interpretations concerning the critical analysis of the STOP-NIDDM Trial data *Diabetologia.*, 47 (6) (2004), pp. 969-975 discussion 976-967

[3] R.R. Holman, R.L. Coleman, J.C.N. Chan, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5 (11) (2017), pp. 877-886

Anti-Diyabetik İlaçlar: Tiyazolinodinedionlar

- Glikoz düşürücü ilaçlar arasında inme riskini azaltmada en güçlü olduğu gösterilen grup tiyazolidinedionlardır.
- Bypass Anjiyoplasti Revaskülarizasyon Araştırması 2 Diyabet (BARI 2D) çalışmasında, rosiglitazon inme riskini% 64 (CI 0.16-0.86) azaltmıştır [1].
- Pioglitazon kullanan PROspektif pioglitazon (PROactive) çalışmasında, çalışmaya girişte inme geçiren hastalar retrospektif olarak incelendi ve tekrarlayan inmenin% 47 oranında azaldığı bulundu (CI 0.34-0.85, p = 0.0085) [2] .

[1] R.G. Bach, M.M. Brooks, M. Lombardero, et al. Rosiglitazone and outcomes for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial *Circulation*, 128 (8) (2013), pp. 785-794

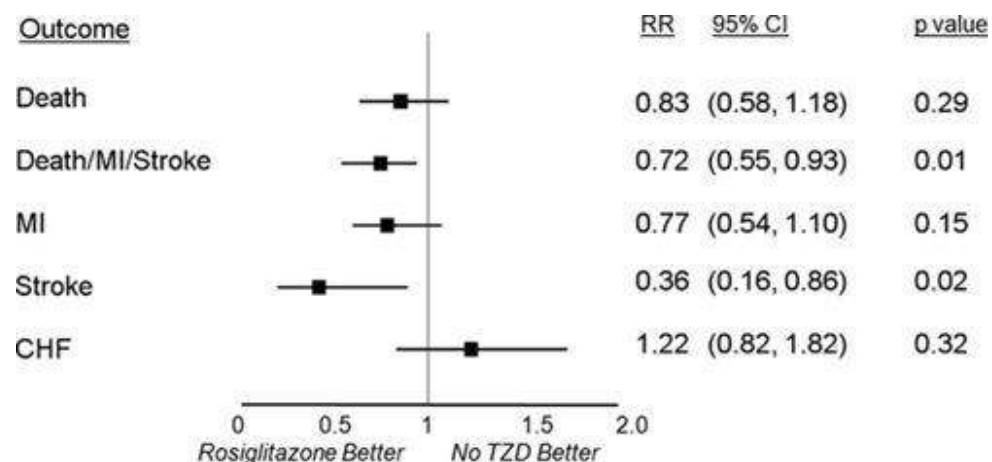
[2] R. Wilcox, M.G. Bousser, D.J. Betteridge, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04) *Stroke*, 38 (3) (2007), pp. 865-873

ORIGINAL ARTICLE - CORONARY HEART DISEASE
 CORONARY HEART DISEASE

Rosiglitazone and Outcomes for Patients With Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial

Editorial see p 777

Richard G. Bach, MD, Maria Mori Brooks, PhD, Manuel Lombardero, MS, Saul Genuth, MD, Thomas W. Donner, MD, Alan Garber, MD, PhD, Laurence Kennedy, MD, E. Scott Monrad, MD, Rodica Pop-Busui, MD, PhD, Sheryl F. Kelsey, PhD, and Robert L. Frye, MD



Richard G. Bach. Circulation. Rosiglitazone and Outcomes for Patients With Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial, Volume: 128, Issue: 8, Pages: 785-794, DOI: (10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000678)



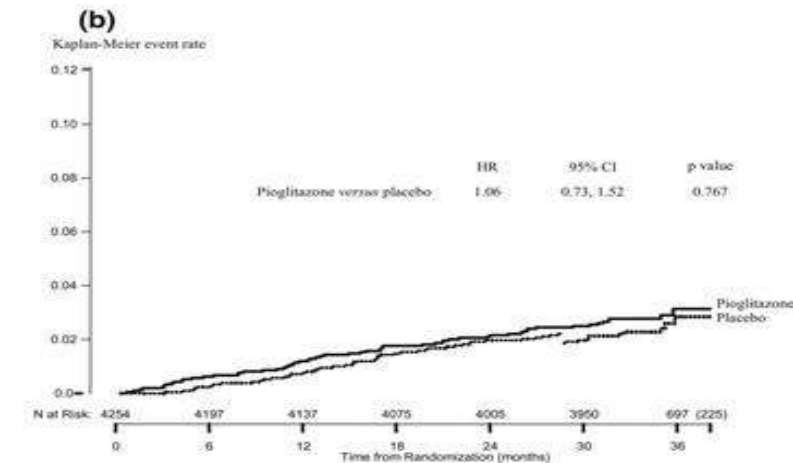
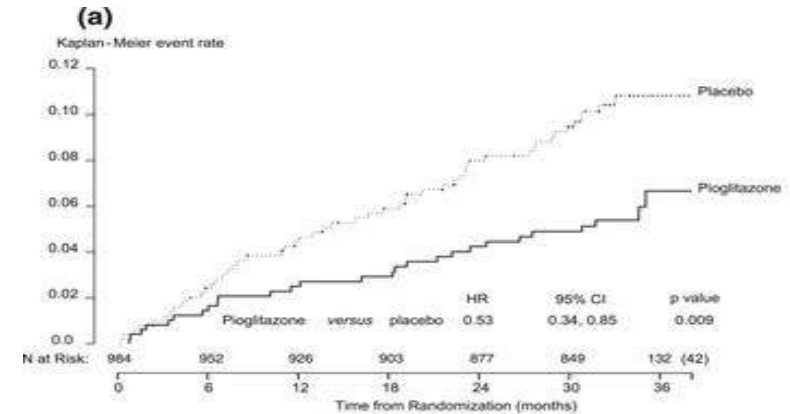
ORIGINAL CONTRIBUTIONS

Effects of Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes With or Without Previous Stroke

Results From PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04)

Robert Wilcox, MD, Marie-Germaine Bousser, MD, D. John Betteridge, MD, Guntram Schernthaner, MD, Valdis Pirags, MD, Stuart Kupfer, MD, and John Dormandy, DSc

ABSTRACT: Background and Purpose— Diabetes is an



Time to stroke (fatal and nonfatal) in patients (a) with and (b) without previous stroke.



Anti-Diyabetik İlaçlar: SGLT-2 inhibitörleri

- Canagliflozin ve Tip 2 Diyabet (CANVAS) programında Kardiyovasküler ve Renal Olaylardaki Canagliflozin, fatal veya fatal olmayan inmeyi% 13 oranında azalttı ancak bu istatistiki olarak farklı değildi (CI 0.69-1.09) bu çalışmada çok az polay olduğu için değerlendirmenin doğru olmayabileceği sonucuna varıldı (50) [1].

[1] Z. Zhou, R.I. Lindley, K. Radholm, et al. Canagliflozin and stroke in type 2 diabetes mellitus Stroke, 50 (2) (2019), pp. 396-404

[2] B.L. Neuen, T. Ohkuma, B. Neal, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function Circulation, 138 (15) (2018), pp. 1537-1550

Anti-Diyabetik İlaçlar: SGLT-2 inhibitörleri

- Tip 2 Diyabette Dapagliflozin ve Kardiyovasküler Sonuçlar (DECLARE-TMI 58) çalışmasında, tip 2 diabetes mellitus hastalarının dapagliflozin ilavesi veya plasebo ilavesiyle randomize edildiği çalışmada, iskemik inme açısından gruplar arasında fark gözlenmedi (HR 1.01 CI 0.84–1.21).
- Benzer şekilde, daha önceden miyokardiyal enfarktüs öyküsü olanlarda, dapagliflozin ile iskemik inme insidansında plasebo HR 0,93 (CI 0,66-1,30) ile karşılaştırıldığında bir fark yoktu [1], [2].
- **Bununla birlikte, popülasyona dayalı bir çalışma olan Sodyum-Glukoz Cotransporter-2 İnhibitörlerinin Yeni Kullanıcılarında Kardiyovasküler Sonuçların Karşılaştırmalı Etkinliği (CVD Real) çalışmasında, SGLT-2 inhibitörleri kullanan deneklerde inme insidansı anlamlı olarak düşük bulundu HR 0.83 (CI 0,71–0,97, p = 0,02) [3].**

[1] R.H.M. Furtado, M.P. Bonaca, I. Raz, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction *Circulation*, 139 (22) (2019), pp. 2516-2527

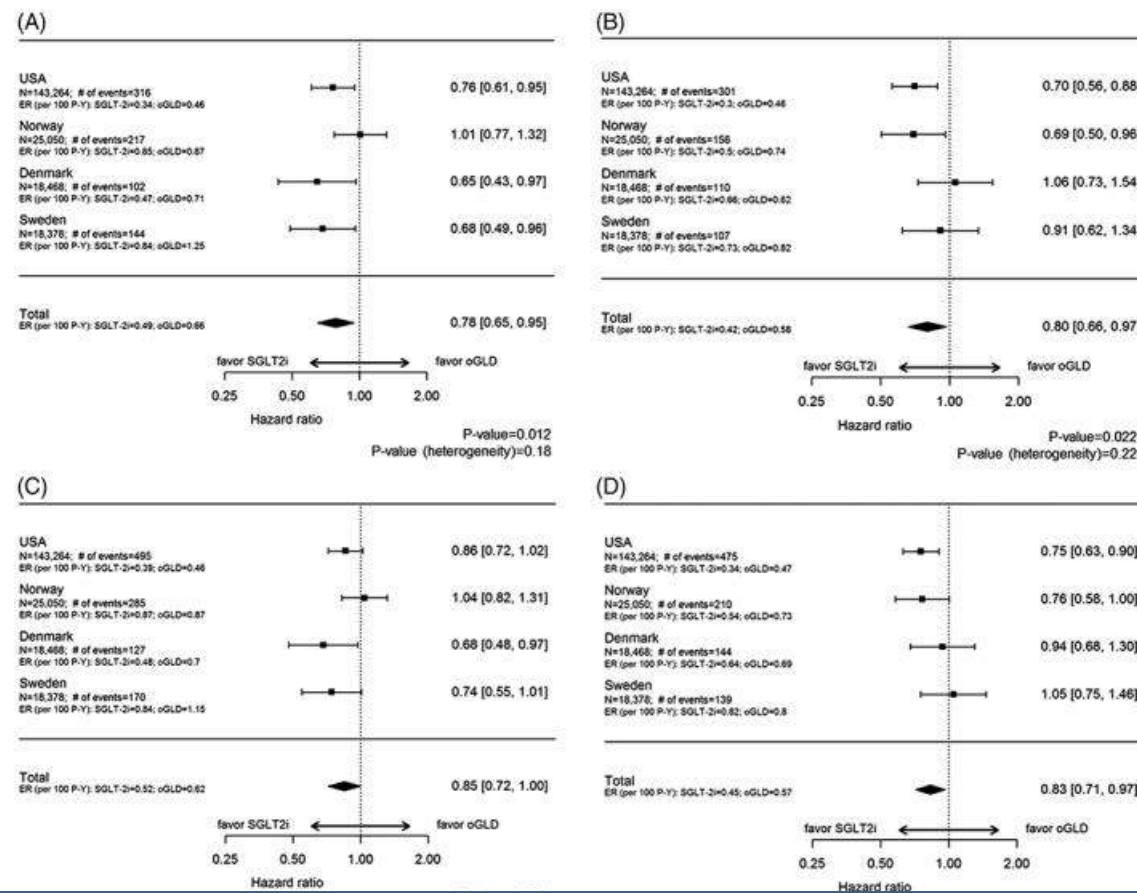
[2] S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes *N Engl J Med*, 380 (4) (2019), pp. 347-357

[3] M. Kosiborod, K.I. Birkeland, M.A. Cavender, et al. Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: results from the CVD-REAL study *Diabetes Obes Metab*, 20 (8) (2018), pp. 1983-1987

BRIEF REPORT

Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study

Mikhail Kosiborod MD¹ | Kåre I. Birkeland MD² | Matthew A. Cavender MD³ | Alex Z. Fu PhD⁴ | John P. Wilding MD⁵ | Kamlesh Khunti MD⁶ | Reinhard W. Holl MD⁷ | Anna Norhammar MD^{8,9} | Marit E. Jørgensen MD^{10,11} | Eric T. Wittbrodt PharmD¹² | Marcus Thuresson PhD¹³ | Johan Bodegård MD¹⁴ | Niklas Hammar PhD^{8,15} | Peter Fenici MD¹⁶ | on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group*



Event rates, unadjusted hazard ratios and 95% CIs for acute myocardial infarction (A) and stroke (B) in the on-treatment population, and for acute myocardial infarction (C) and stroke (D) in the ITT population. Abbreviations: ER, event rate; oGLD, other glucose-lowering drug; P-Y, person-years; SGLT-2i, sodium-glucose transporter-2 inhibitors

Anti-Diyabetik İlaçlar: SGLT-2 inhibitörleri

- .
- DECLARE çalışmasında, dapagliflozinin, incelenen nispeten sağlıklı popülasyona (kardiyovasküler hastalık riski altında ancak yokluğunda) bağlı olarak inme oranını düşürmemiş olması mümkündür.
- Özetle, SGLT-2 inhibitörlerinin gerçek inme faydasını yargılamak zordur.
- En yüksek risk altındaki kişilerde inme insidansını azaltabilirler, ancak kontrollü çalışmalardaki sayılar kesin bir sonuca varmak için çok küçüktür.
- CANVAS çalışmasında kanagliflozinde plasebo grubuna göre daha az hemorajik inme olduğu için kan basıncının düşürülmesi bir rol oynayabilir.

Anti-Diyabetik İlaçlar: GLP-1 reseptör agonistleri

- Tip 2 Diyabetli Hastalarda Semaglutide ve Kardiyovasküler Sonuçlar (SUSTAIN-6), plaseboya karşı 0.5 mg veya 1.0 mg dozlarında haftada bir kez yapılan semaglutid denemesinde,% 85'i kardiyovasküler hastalık oluşturmuş olan 2735 denekte, ölümcül olmayan inmede% 39 (CI 0.38-0.99, p = 0.04) azalma gözlemlendi [1].

ORIGINAL ARTICLE

Semaglutide and Cardiovascular Outcomes
in Patients with Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Stephen C. Bain, M.D., Agostino Consoli, M.D.,
 Freddy G. Eliaschewitz, M.D., Esteban Jódar, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D.,
 Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Julio Rosenstock, M.D.,
 Jochen Seufert, M.D., Ph.D., Mark L. Warren, M.D., Vincent Woo, M.D.,
 Oluf Hansen, M.Sc., Anders G. Holst, M.D., Ph.D., Jonas Pettersson, M.D., Ph.D.,
 and Tina Vilsboll, M.D., D.M.Sc., for the SUSTAIN-6 Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Regulatory guidance specifies the need to establish cardiovascular safety of new diabetes therapies in patients with type 2 diabetes in order to rule out excess cardiovascular risk. The cardiovascular effects of semaglutide, a glucagon-like peptide 1 analogue with an extended half-life of approximately 1 week, in type 2 diabetes are unknown.

METHODS

We randomly assigned 3297 patients with type 2 diabetes who were on a standard-care regimen to receive once-weekly semaglutide (0.5 mg or 1.0 mg) or placebo for 104 weeks. The primary composite outcome was the first occurrence of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. We hypothesized that semaglutide would be noninferior to placebo for the primary outcome. The noninferiority margin was 1.8 for the upper boundary of the 95% confidence interval of the hazard ratio.

RESULTS

At baseline, 2735 of the patients (83.0%) had established cardiovascular disease, chronic kidney disease, or both. The primary outcome occurred in 108 of 1648 patients (6.6%) in the semaglutide group and in 146 of 1649 patients (8.9%) in the placebo group (hazard ratio, 0.74; 95% confidence interval [CI], 0.58 to 0.95; $P < 0.001$ for noninferiority). Nonfatal myocardial infarction occurred in 2.9% of the patients receiving

From the Research Medical Center, Kansas City, MO (S.P.M.); School of Medicine, Swansea University, Swansea, United Kingdom (S.C.B.); Department of Medicine and Aging Science and Center of Excellence on Aging and Translational Medicine, G. d'Annunzio University, Chieti-Pescara, Italy (A.C.); CPclin Research Center/Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (F.G.E.); Hospital Universitario Quirón Salud Madrid, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Madrid, Madrid (E.J.); Li Ka Shing Knowledge Institute and Keenan Research Centre for Biomedical Science, St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto (L.A.L.), and the University of Manitoba, Winnipeg (V.W.) — both in Canada; University of Texas Southwestern Medical Center (J.L.) and Dallas Diabetes Research Center at Medical City (J.R.) — both in Dallas; University of Freiburg Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany (J.S.); Physicians East, Greenville, NC (M.L.W.); and Novo Nordisk, Søborg

CONCLUSIONS

In patients with type 2 diabetes who were at high cardiovascular risk, the rate of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke was significantly lower among patients receiving semaglutide than among those receiving placebo, an outcome that confirmed the noninferiority of semaglutide. (Funded by Novo Nordisk; SUSTAIN-6 ClinicalTrials.gov number, NCT01720446.)

in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on September 16, 2016, at NEJM.org.

N Engl J Med 2016;375:1834-44.

DOI: 10.1056/NEJMoa1607141

Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society.

Anti-Diyabetik İlaçlar: GLP-1 reseptör agonistleri

- Haftalık Diyabette Artan Kardiyovasküler Olaylar Araştırması (REWIND) çalışmasında, haftada bir dulaglutide (1.5 mg SC) plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı bir% 24 (CI 0 · 61-0 · 95, $p = 0 · 017$) ölümcül olmayan inmede azalma [1].

[1] H.C. Gerstein, H.M. Colhoun, G.R. Dagenais, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial Lancet (2019)

Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial



Hertzel C Gerstein, Helen M Colhoun, Gilles R Dagenais, Rafael Diaz, Mark Lakshmanan, Prem Pais, Jeffrey Probstfeld, Jeffrey S Riesmeyer, Matthew C Riddle, Lars Rydén, Denis Xavier, Charles Messan Atisso, Leanne Dyal, Stephanie Hall, Purnima Rao-Melacini, Gloria Wong, Alvaro Avezum, Jan Basile, Namsik Chung, Ignacio Conget, William C Cushman, Edward Franek, Nicolae Hancu, Markolf Hanefeld, Shaun Holt, Petr Jansky, Matyas Keltai, Fernando Lanas, Lawrence A Leiter, Patricio Lopez-Jaramillo, Ernesto German Cardona Munoz, Valdis Pirags, Nana Pogossova, Peter J Raubenheimer, Jonathan E Shaw, Wayne H-H Sheu, Theodora Temelkova-Kurktschiev, for the REWIND Investigators*

Summary

Background Three different glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists reduce cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk with high glycated haemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) concentrations. We assessed the effect of the GLP-1 receptor agonist dulaglutide on major adverse cardiovascular events when added to the existing antihyperglycaemic regimens of individuals with type 2 diabetes with and without previous cardiovascular disease and a wide range of glycaemic control.

Methods This multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial was done at 371 sites in 24 countries. Men and women aged at least 50 years with type 2 diabetes who had either a previous cardiovascular event or cardiovascular risk factors were randomly assigned (1:1) to either weekly subcutaneous injection of dulaglutide (1.5 mg) or placebo. Randomisation was done by a computer-generated random code with stratification by site. All investigators and participants were masked to treatment assignment. Participants were followed up at least every 6 months for incident cardiovascular and other serious clinical outcomes. The primary outcome was the first occurrence of the composite endpoint of non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or death from cardiovascular causes (including unknown cause), which was assessed in the intention-to-treat population. This study is registered with ClinicalTrials.gov

Lancet 2019; 394: 121–30

Published Online

June 10, 2019

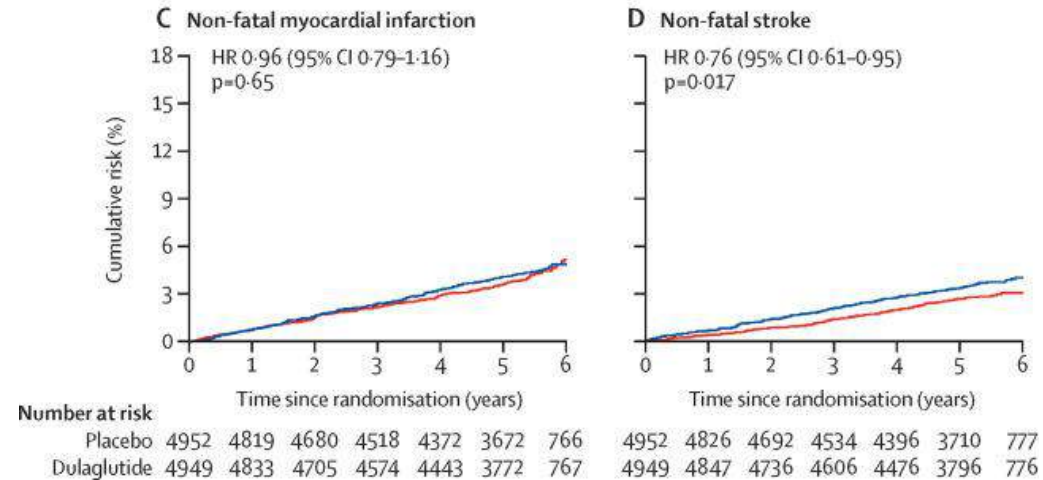
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)

See [Comment](#) page 95

*Investigators listed in the appendix

Population Health Research Institute, McMaster University and Hamilton Health Sciences, Hamilton, ON, Canada (Prof H C Gerstein MD, L Dyal MSc, S Hall BA, P Rao-Melacini MSc, C Wong BSc), University of

Placebo	4952	4791	4625	4437	4275	3575	742	4952	4854	4748	4617	4499	3813	802
Dulaglutide	4949	4815	4670	4521	4369	3686	741	4949	4866	4773	4663	4556	3887	807



Anti-Diyabetik İlaçlar: GLP-1 reseptör agonistleri

- bu nedenle, bu verilere dayanarak, felç insidansındaki bir azalmanın, GLP-1 reseptör agonistlerinin bir sınıf etkisi gibi görüldüğü sonucuna varılabilir.
- Dolayısıyla, felçte bağımsız olarak anlamlı bir azalma gösteren tek GLP-1 reseptör agonistleri haftalık semaglutide ve dulaglutide'dir.

Protection against stroke with glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis

F. Barkas , M. Elisaf and H. Milionis

Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Keywords:

cardiovascular disease, diabetes mellitus, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, stroke

Received 22 October 2018
Accepted 8 January 2019

European Journal of Neurology 2019, **26**: 559–565

doi:10.1111/ene.13905

In experimental stroke models pretreatment with the newly introduced antidiabetic agents, glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R) agonists, has been shown to exert neuroprotective effects. Published evidence with regard to the effect of treatment with GLP-1R agonists on the risk of stroke was evaluated. Data from prospective randomized placebo-controlled trials up to October 2018 involving GLP-1R agonists which reported cardiovascular outcomes as primary end-points of efficacy and/or safety were meta-analysed. Five eligible multicentre randomized placebo-controlled trials (ELIXA, LEADER, SUSTAIN, EXSCEL and HARMONY) were included. The pooled analysis ($n = 42\,358$) showed a significant reduction by 13% in the risk of total stroke from treatment with GLP-1R agonists versus placebo (risk ratio 0.87, 95% confidence interval 0.78–0.98, $P = 0.021$) with no significant heterogeneity between trials ($Q = 4.094$, $P = 0.393$, $I^2 = 2.307\%$). When only fatal stroke was included (this applied for the ELIXA, LEADER, EXSCEL and HARMONY trials), active treatment was associated with a non-significant reduction by 16% compared with placebo (risk ratio 0.84, 95% confidence interval 0.60–1.17, $P = 0.29$). The findings of this meta-analysis support the evidence from earlier experimental studies calling attention to potential 'stroke protective' effects from treatment with GLP-1R.

Gerçekten de, ELIXA, LEADER, EXSCEL ve HARMONY Sonuçları denemelerinin bir meta-analizi, plaseboya kıyasla inmede anlamlı olmayan% 16 (CI 0.60-1.17, $p = 0.29$) bir azalma gösterdi ve denemeler arasında anlamlı bir heterojenlik yoktu ($Q = 4.094$, $P = 0,393$, $I^2 = \% 2,307$) [1].

Anti-Diyabetik İlaçlar: DPP-4 inhibitörleri

- Tip 2 Diyabetli Hastalarda Akut Koroner Sendromdan Sonra Alogliptin (EXAMINE) çalışmasında, akut koroner sendromlu 5380 tip 2 diyabetik denek, alogliptin veya plaseboya randomize edildi.
- Ortanca 18 ay boyunca, inme HR 0,91 (GA 0,55-1,50, $p = 0,71$) insidansında hiçbir farklılık yoktu [1].

[1]

W.B. White, C.P. Cannon, S.R. Heller, et al.

Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes

N Engl J Med, 369 (14) (2013), pp. 1327-1335

CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

Anti-Diyabetik İlaçlar: DPP-4 inhibitörleri

- Benzer şekilde, Tip 2 Diyabetli Hastalarda Saksagliptin ve Kardiyovasküler Sonuçlar (SAVOR-TIMI 53), geçmişte olan veya kardiyovasküler olay riski taşıyan 1222 tip 2 diyabetik deneyin çalışmasında, saksagliptin veya plaseboya randomize edilmiştir.
- İskemik inme insidansı saksagliptin ve plasebo arasında farklılık göstermedi (HR 1.11 CI 0.88-1.39, p = 0.38) [1].
- Benzer şekilde, Tip 2 diyabetli 14.671 kişinin sitagliptin veya plaseboya randomize edildiği Sitagliptin ile Kardiyovasküler Sonuçları Değerlendirme Çalışmasında (TECOS çalışması), ortalama üç yıl sonra ölümcül ve ölümcül olmayan inme insidansı ne arttı ne de azaldı. sitagliptin ile (HR 0.97 CI 0.79-1.19, p = 0.76) [2].
- **Bu nedenle, ileriye dönük randomize çalışmalardan elde edilen verilere göre, inme insidansı DPP-4 inhibitörleri ile ne artmış ne de azalmıştır.**

[1]B.M. Scirica, D.L. Bhatt, E. Braunwald, et al.
Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus
N Engl J Med, 369 (14) (2013), pp. 1317-1326
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

[2]J.B. Green, M.A. Bethel, P.W. Armstrong, et al.
Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes
N Engl J Med, 373 (3) (2015), pp. 232-242
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

Sonuçlar

- Diyabet ve insülin direnci, insüline dirençli olmayan veya hiperglisemik olmayan deneklere kıyasla artmış bir risk ve daha düşük bir sonuçla ilişkilidir.
- Artan inme insidansı serebral enfarktüse, özellikle laküner enfarktlara bağlıdır ve serebral kanamaya değil.
- Atriyal fibrilasyon da dahil olmak üzere metabolik sendromla ilişkili faktörlerin sayısı ne kadar fazlaysa, inme riski o kadar büyük ve kötü sonuç riski o kadar büyüktür.
- Tip 2 diyabetik hastada felçten kaçınmak, atriyal fibrilasyon ve hipertansiyonun kontrolünü, statin kullanımını ve anti-trombosit ajanlarının veya doğrudan etkili oral antikoagülanların ihtiyatlı kullanımını içerir.
- Diyabetik bir hastada bir inmenin akut tedavisi, tpA'nın erken kullanımını gerektirir
- intravenöz insülin tedavisinin kullanımının inme üzerine olumlu bir etkisi yokmuş gibi görülmektedir.

Sonuçlar

- Metabolik sendromlu ve diyabetli hastalar, yüksek risk altındadır ve insülin direnci olmayan veya hiperglisemik olmayan deneklerden daha düşük sonuçlara sahiptir.
- Sülfonilüreler veya insülin kullanımıyla elde edilen glisemik kontrolün, daha eski gözlemsel çalışmalarda inme insidansını artırdığı bildirilmiş, ancak yakın tarihli prospektif randomize kontrollü çalışmalarda bildirilmemiştir.
- Gözlemsel çalışmalardaki sonuçlardan ölçülemeyen klinik faktörlerdeki bir dengesizliğin sorumlu olması muhtemeldir.
- İnsülin kullanımı aynı zamanda insülin direnci için daha güçlü bir belirteç, dolayısıyla inme için daha iyi bir gösterge olabilir.
- Metformin, a-glukozidaz inhibitörleri ve DPP-4 inhibitörlerinin kullanımının hiçbir etkisi olmazken,
- Pioglitazon ve uzun etkili GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı, düşük inme insidansı ile ilişkilidir.

- Cevap : Zervevan Kalesi