

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

ORIGINAL ARTICLE

METFORMİN KULLANIMININ AKUT İSKEMİK İNMEDE ŞİDDET VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Tehran ALLAHVERDİYEV, Mine Hayriye SORGUN, Canan TOGAY IŞIKAY, Canan YÜCESAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, ANKARA

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Diabetes mellitus (DM), iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür. Antidiabetik tedavi ile inme tekrarının önlenmesine yönelik çelişkili sonuçlar vardır. Metformin tedavisinin inme tekrarı, inme şiddeti ve prognozu üzerine olumlu etkilerini işaret edebilecek bazı veriler mevcuttur. Bu çalışmanın amacı oral antidiabetik metforminin akut iskemik inme şiddeti ve seyri üzerine etkisini araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2017 ve Nisan 2019 tarihleri arasında nöroloji kliniğine akut iskemik inme tanısı ile yatan ve çalışmaya katılmayı kabul eden DM hastalarının prospektif olarak alınmıştır. Demografik bilgileri, risk faktörleri, muayene bulguları, laboratuvar ve radyolojik tetkikleri, inme etyolojileri ve taburculuk sırasında klinik seyirleri kaydedilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılmıştır. Grup 1’de metformin veya metforminle beraber diğer antidiabetik ilaç kullanan tip 2 DM hastaları ve grup 2’de metformin dışında antidiabetik ilaç kullanan veya hiçbir antidiabetik ilaç almayan tip 2 DM hastaları yer almıştır.

BULGULAR: Bu çalışmaya 70 hasta alınmıştır; grup 1 de 42 hasta (%60), grup 2’de 28 hasta (%40) hasta vardır. Gruplar arasında iskemik inme şiddeti ve prognozu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: İnme öncesinde metformin kullanımının diabetik hastalarda iskemik inme şiddeti ve prognozu üzerine etkisi bulunmamıştır. Ancak daha fazla sayıda hastayı içeren çok merkezli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Metformin, akut iskemik inme, inme şiddeti, prognoz.

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Mine Hayriye Sorgun, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Samanpazarı 06400 Ankara.

Telefon: 0312 508 22 20/ 3403

E-posta: drmsorgun79@hotmail.com

Geliş Tarihi: 24.06.2020

Kabul Tarihi: 11.12.2020

Tüm yazarlar ORCID ID: Tahran Allahverdiyev 0000-0003-4456-1849, Mine Hayriye Sorgun 0000-0003-2370-7319, Canan Togay Işıkay 0000-0001-6256-9487, Canan Yücesan 0000-0001-8999-5355.

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Allahverdiyev T, Sorgun MH, Togay Işıkay C, Yücesan C. Metformin kullanımının akut iskemik inmede şiddet ve prognoz üzerine etkisi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2020; 26(3): 256-261. doi: 10.5505/tbdhd.2020.75768

THE EFFECT OF METFORMIN THERAPY ON SEVERITY AND PROGNOSIS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diabetes mellitus (DM) is an important risk factor for ischemic stroke. The results for the prevention of stroke recurrence with antidiabetic therapy have been controversial. The some of data may indicate the positive effects of metformin treatment on stroke recurrence, stroke severity and prognosis. The aim of this study was to investigate the effect of metformin therapy usage on severity and pronosis of acute ischemic stroke.

METHODS: The consecutive patients who were admitted to acute ischemic stroke with DM and accepted to participate in the study from January 2017 to April 2019 were evaluated, prospectively. The demographic data, risk factors, NIHSS scores at admission, etiologic stroke subtypes and mRS scores at discharge were recorded. The patients were divided into two groups. The patients with usage metformin or metformin plus other antidiabetic therapy were in group 1 and the patients taking antidiabetic therapy other than metformin or patients with type 2 DM receiving no antidiabetic therapy were in group 2.

RESULTS: Of the 70 patients included in the study, 42 patients (60%) were in group 1 and 28 patients (40%) were in group 2. There was not any significant difference between the groups of severity and pronosis of acute ischemic stroke ($p>0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: The usage of metformin and other antidiabetic therapy had no effect on the severity and prognosis of ischemic stroke. However, further controlled studies are needed with larger samples.

Keywords: Metformin, acute ischemic stroke, severity of stroke, pronosis.

GİRİŞ VE AMAÇ

Makroanjyopati, diabetes mellitusun (DM) majör bir komplikasyonudur ve önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabet aterosklerotik plakların ilerlemesini hızlandırır. Bu sürece plak erozyonu ve yırtılmasıyla sonuçlanan ve enflamatuvar olaylarda anahtar faktör olan, vasküler hücre fonksiyon bozukluğu ile beraber oksidatif stres aracılık eder. Epidemiyolojik çalışmalar, postprandiyal hipergliseminin inme ve inme ilişkili mortalite ile güçlü bir ilişkisi olduğunu da göstermektedir. Postprandiyal hiperglisemi, endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, oksidatif stres, inflamasyon ve hiperkoagülabilitate gibi çeşitli mekanizmalarla vasküler hasara katkıda bulunabilir (1,2).

Antidiabetik tedavi ile inme tekrarının önlenmesine yönelik çelişkili sonuçlar vardır (3-27). Metformin tedavisinin inme tekrarı, inme şiddeti ve prognozu üzerine olumlu etkilerini işaret edebilecek bazı veriler vardır (1-3,14,22).

Metformin, DM tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antihiperglisemik ajandır. Metformin biguanid grubunda yer alan ve insülin duyarlılığını arttıran ilaçlardan biridir. Glikoz düşürücü etkilerinin ötesinde, metforminin birkaç epidemiyolojik çalışmada gözlemlenen vasküloprotektif etkilere katkıda bulunan antioksidan özellikleri de olduğu öne sürülmüştür. Metformin, in vitro olarak üretilen serbest radikallere karşı doğrudan bir temizleme etkisine sahiptir ve hem nikotinamid adenin dinükleotid

fosfat (NADPH) oksidaz hem de mitokondriyal solunum yollarının azalması aracılığıyla aort endotelial hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) hücre içi üretimini azaltır. Serbest oksijen radikallerinin düşük ağırlıklı lipoproteinlerin oksidasyonunu arttırarak çok sayıda zararlı kardiyovasküler etki yaptığı bilinmektedir; metformin oksijen radikallerini temizler (28).

Bu çalışmanın amacı metforminin akut iskemik inme şiddeti ve seyri üzerine etkisini araştırmaktır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu etik standartlarına uygun olarak yapılmış, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 11-607-17, Tarih: 12.06.2017).

Ocak 2017 ve Nisan 2019 tarihleri arasında nöroloji kliniğine akut iskemik inme tanısı ile yatan 293 hastadan, çalışmaya katılmak isteyen ve Amerikan Diabet Cemiyeti kriterlerine göre tanı konan 70 tip 2 DM hastası prospektif olarak bu çalışmaya alınmıştır (29). Çalışmaya katılmak istemeyen, hemorojik inme geçiren, tip 1 DM, ciddi böbrek yetmezliği olan, inme öncesi günlük yaşam aktivitelerinde ciddi bozulma olan (modifiye Rankin skalası (mRS) skoru ≥ 3) 223 hasta bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların tümünden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

imzalatılarak alınmıştır.

Tüm hastaların başvuru sırasında yaşı, cinsiyeti ve özgeçmiş öyküleri kaydedilmiştir. Özgeçmişte özellikle inme için risk faktörü olan hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), atriyal fibrilasyon (AF), koroner arter hastalığı (KAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), geçirilmiş inme ve/veya geçici iskemik atak (GİA), sigara ve alkol kullanım öyküsü sorgulanmıştır. Önceden kullandığı ilaçlar, özellikle de antiplatelet, antikoagülan, antilipidemik, antidiabetik ve antihipertansif ilaçlar kaydedilmiştir. Hastaların fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır ve başvuru kan basıncı ölçülmüştür. Ardından ilk başvurudaki Ulusal İnme Sağlık Ölçeği (NIHSS) skorları, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmıştır. Tetkikleri yapılmış tüm hastaların tam kan sayımı, açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitleri (BUN, kreatin, Na, K, GFR), HbA1c, lipid profili, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), elektrokardiyografisi (EKG), difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), vasküler görüntüleme olarak ise beyin-boyun bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) veya karotis vertebral Doppler ultrasonografi (USG) veya beyin-boyun manyetik rezonans anjiyografisi (MRA), 24 saatlik EKG monitorizasyonu, transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve/veya transözefageal ekokardiyografi (TEE) sonuçları kaydedilmiştir.

İskemik inmenin etiyolojik tipini belirlemek için otomatize CCS (Causative Classification System) kullanılmıştır (30). Taburculuk sırasındaki mRS skorları hesaplanmıştır. Hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Grup 1'de metformin veya metforminle beraber diğer antidiabetik ilaç kullanan tip 2 DM hastaları ve grup 2'de metformin dışında antidiabetik ilaç kullanan veya hiçbir antidiabetik ilaç almayan tip 2 DM hastaları yer almıştır. Gruplar akut iskemik inme şiddeti ve seyri açısından karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Analiz: Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma (SD), dağılımı normal olmayan değişkenler için medyan (min-maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile, ortanca değerler

yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırılmıştır. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği tek yönlü varyans analiziyle, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir. Bağımlı değişkeni etkileyen risk faktörleri ise Lojistik Regresyon Analizi ile yapılmıştır. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışmada 0.80 güç ve 0.05 hata payı ile iki grubun ortalamaları arasındaki farkın sıfırdan farklı olup olmadığını belirlemek için gerekli örneklem hacmi 70'dir.

BULGULAR

Bu çalışmada akut iskemik inme tanısı ile kliniğimize yatan ve tip 2 DM tanısı olan toplam 70 hasta prospektif olarak incelenmiştir. Grup 1'de 42 hasta (%60) (ortalama yaş:70,02 \pm 10.92, %57,1'si kadın), grup 2'de 28 hasta (%40) (ortalama yaş 68,43 \pm 11,09, %42,9'u kadın) vardı (Tablo 1). Grup 2'de hiçbir antidiabetik ilaç almayan hasta sayısı 11'di.

Yaş, cinsiyet, önceki hastalıkları (hipertansiyon, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı, konjesif kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, geçici iskemik atak (GİA), geçirilmiş inme), sigara ve alkol kullanımı, başvuru sırasındaki kan basıncı, NIHSS ve mRS değerleri açısından iki grup arasında fark yoktu. Metformin dışında antidiabetik ilaç kullanan veya hiçbir antidiabetik ilaç kullanmayan tip 2 DM hastalarında glikohemoglobin düzeyleri daha yüksek iken, metformin kullanan tip 2 DM hastalarında VLDL düzeyi daha yüksek bulundu (Tablo 1).

İnme geçirdikleri sırada grup 1'de 24 (%57.1) hasta antiagregan ilaç (asetilsalisilik asit 20, klopidogrel 2, asetilsalisilik asit ve klopidogrel kombinasyonu 2), 4 (%9.5) hasta antikoagülan ilaç (düşük molekül ağırlıklı heparin 1, varfarin 1, rivaroksaban 1, apiksaban 1) kullanırken, grup 2'de 13 (%46.4) hasta antiagregan ilaç (asetilsalisilik asit 8, klopidogrel 1, asetilsalisilik asit ve klopidogrel kombinasyonu 4), 2 (%7.1) hasta antikoagülan ilaç (varfarin 1, apiksaban 1) kullanmaktaydı. İki grup arasında antiagregan ($p=0.77$) ve antikoagülan ($p=0.73$) kullanımı açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı.

Allahverdiyev ve ark.

İskemik inme etyolojisi açısından CCS'e göre gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 2). Hastaların inme geçirdikleri sırada kullanmakta oldukları ilaçlar açısından da gruplar arasında

anlamlı fark yoktu (Tablo 3). Taburculuk sırasında ortalama mRS skoru açısından gruplar arasında fark yoktu. İki grubun klinikte yattıkları sürede tekrarlayan inme oranları da benzerdi (Tablo 4).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, başvuru sırasındaki ortalama kan basıncı ve kan tetkik sonuçları.

	Grup 1 n=42	Grup 2 n=28	p
Yaş, ort±SD	70,02 ±10,92	68,43 ±11,09	0,97
Cinsiyet (K/E), n(%)	24(57,1)/18(42,9)	12(42,9)/16(51,1)	0,24
Hipertansiyon, n(%)	34 (81)	26 (92,9)	0,16
Hiperlipidemi, n(%)	10 (23,8)	8 (28,6)	0,65
AF, n(%)	4 (9,5)	2 (7,1)	0,73
KAH, n(%)	17 (40,5)	11 (39,3)	0,92
KKY, n(%)	5 (11,9)	1 (3,6)	0,22
PAH, n(%)	2 (4,8)	2 (7,1)	0,67
Geçirilmiş GİA, n(%)	4 (9,5)	0 (0)	0,93
Geçirilmiş inme, n(%)	7 (16,7)	4 (14,3)	0,79
Sigara, n(%)	10 (23,8)	13 (46,4)	0,048
Alkol, n(%)	1 (2,4)	3 (10,7)	0,14
Başvuru SKB (mmHg), ort±SD	145,33 ±278,6	155,82 ±33,24	0,46
Başvuru DKB (mmHg), ort±SD	80,71 ±14,69	81,32 ±17,83	0,11
AKŞ (mg/dL), ort±SD	144,94 ±60,74	159,23 ±87,31	0,33
HbA1C, n (%)	8,11 ±1,78	8,84 ±3,16	0,003
Total kolesterol (mg/dL), ort±SD	201 ±60,6	184,86 ±46,73	0,150
LDL (mg/dL), ort±SD	123,48 ±41,28	113 ±37,66	0,47
VLDL (mg/dL), ort±SD	35,12 ±14,53	33,93 ±18,8	0,04
HDL (mg/dL), ort±SD	38,55 ±8,67	37,93 ±9,97	0,22
Trigliserid (mg/dL), ort±SD	205,79 ±165,49	170,39 ±94	0,59
Kabuldeki NIHSS skoru, Ort±SD	4,38 ±3,77	4,89 ±3,64	0,510

SD; standard deviasyon, K; Kadın, E; Erkek, AF; Atriyal Fibrilasyon, KAH; Koroner arter hastalığı, KKY; Konjestif kalp yetmezliği, PAH; Periferik arter hastalığı, GİA; Geçici iskemik atak, LDL; low density lipoprotein, VLDL; very low density lipoprotein, HDL; high density lipoprotein, NIHSS; national institutes of health stroke scale, mRS; modifiye Rankin Skalası, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, AKŞ; açlık kan şekeri.

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastalarda iskemik inmenin etiyolojik sınıflandırılması.

CCS	Grup 1	Grup 2	p
Büyük arter ateroskleroza, n(%)	17 (40,5)	11 (39,3)	
Kardiyo-aortik embolizm, n(%)	12 (28,6)	7 (25)	0,8
Küçük arter tıkanıklığı, n(%)	7 (16,7)	5 (17,9)	
Diğer nedenler, n(%)	2 (4,8)	0 (0)	
Belirlenmemiş, n(%)	4 (9,5)	5 (17,9)	

CCS; Causative Classification System.

Tablo 3. Hastaların inme geçirdikleri sırada kullanmakta olduğu ilaçlar.

Anti-DM ilaçlar	Grup 1 n=42	Grup 2 n=28	p
Sulfonilüreler, n(%)	18 (42,9)	5 (17,9)	0,029
Glinid grubu, n(%)	2 (4,8)	2 (7,1)	0,674
Tiazolidinedionlar (glitazonlar), n(%)	2 (4,8)	0	0,8
Alfa -glukosidaz inhibitörleri, n(%)	2 (4,8)	0	0,24
Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, n(%)	4 (9,5)	4 (14,3)	0,54
İnsülin preparatları, n(%)	10 (23,8)	10 (35,7)	0,28
Antiagregan ilaç, n(%)	24 (57,1)	13 (46,4)	0,38
Antikoagulan ilaç, n(%)	4 (9,5)	2 (7,1)	0,12
Antihipertansif ilaç, n(%)	29 (69)	20 (71,4)	0,83
Antihiperlipidemik, n(%)	6 (14,3)	4 (14,3)	1,0

Tablo 4. Taburculuk mRS skoru değeri ve tekrarlayan inme oranları.

	Grup 1	Grup 2	p
Taburculuk mRS skoru, Ort±SD	1,95±1,14	2,54±1,4	0,697
Tekrarlayıcı inme n(%)	7 (16,7)	3 (10,7)	0,49

mRS; modifiye Rankin Skalası, SD; standard deviation

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu araştırmada Ocak 2017 ve Nisan 2019 tarihleri arasında nöroloji kliniğine akut iskemik inme tanısı ile yatan ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalarda, metformin kullanımının inmenin şiddeti ve seyri üzerine etkisi karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. İlk inme öncesinde tip 2 DM nedeniyle metformin kullanımının inme şiddeti ve prognozu üzerine diğer antidiabetik ilaçlardan veya hiçbir antidiabetik ilaç almayan hastalardan farklı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Hastanede yatış süreleri içinde görülen tekrarlayan inme oranları da benzer bulunmuştur.

Yuan-Yang Cheng ve arkadaşlarının yaptığı ve 2014'de yayınlanan retrospektif çalışmada 14.856 tip 2 DM hastası takip eden 4 yıl izlenmiş. Metformin kullanımı olmayan 3999 diyabet hastasının 701'inde (% 17,5) inme varken, metformin kullanan 10,857 hastanın 994'ünde (% 9,2) inme geliştiği görülmüş. Diğer risk faktörleri de dikkate alındığında metformin kullanımı ile HR oranı 0.468 bulunmuş. Bu çalışmada DM hastalarında metformin tedavisinin, dört yıl izlemde inme insidansının yaklaşık yarısını önlediği ve etkisinin yüksek riskli hastalarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (24). Bundan hareketle inme birincil profilaksisinde metforminin ilk tercih edilecek ajan olması gerektiği ileri sürülmüştür (14).

Yohei Mima ve arkadaşlarının yaptığı ve 2016'de yayımlanan çalışmada tip 2 DM tanısı olan ve metformin kullanan (n=77), metformin dışında diğer antidiabetik ilaçları kullanan (n=163) ve hiçbir antidiabetik ilaç kullanmayan (n=115) akut iskemik inme hastalarında inmenin şiddeti ve seyri açısından fark olup olmadığı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada metformin kullanan hastalarda, metformin dışında diğer antidiabetik ilaçları kullanan ve hiçbir antidiabetik ilaç kullanmayan akut iskemik inme hastalarıyla karşılaştırıldığında, inme şiddeti diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Önceden metformin kullanımının sadece inme tekrarı olanlarda fonksiyonel sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (22). Bizim bu prospektif çalışmamızda inme sonrası metformin kullanımının diğer antidiabetik ilaçlara veya hiç antidiabetik ilaç kullanılmamasına göre inme şiddeti ve hastanede yattıkları süre içinde inme tekrarı açısından ek bir yarar sağlamadığı görüldü.

Metformin dışında diğer oral antidiabetik ilaçların da inme sonrası prognoz ve fonksiyonel durum üzerine etkilerini araştıran araştırmalar vardır. Tziomolas ve arkadaşları tarafından 2015'de yayımlanan prospektif bir çalışmada, tip 2 DM tanısı olan 100 hasta alınmıştır. DPP-4 inhibitör kullanan (n=27) ve DPP-4 inhibitör dışında diğer antidiabetik ilaçları kullanan (n=73) grupta, akut iskemik inmenin şiddeti, fonksiyonel sonucu ve mortalite riski değerlendirilmiştir. Akut iskemik inme hastalarında DPP-4 inhibitörlerinin, hafif inme vakalarında daha iyi fonksiyonel sonuç ve düşük mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Çalışmamızda hasta sayısı az olduğu için metformin dışı diğer antidiabetik ilaçları kullanan hastaları farklı gruplarda değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Bu çalışmanın sonuçları yorumlanırken çeşitli sınırlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Akut ve kronik fazdaki çeşitli inme tedavileri ve komplikasyonları hastaların prognozunu farklı etkilemiş olabilir. Çalışmamızın tek merkezde yürütülmüş olması, sadece yatan hastaların değerlendirmeye alınmış olması ve hasta sayımızın az olması araştırmamızın diğer zayıf yönlerini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda; iskemik inme öncesi metformin kullanan diabetik hastalarla, metformin kullanmayan diabetik hastalar karşılaştırıldığında iskemik inme şiddeti ve prognozu benzer bulunmuştur. Sonuçlarımız, daha önce bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülen metforminin tip 2 DM olan hastalarda akut iskemik inme şiddet ve prognozunu olumlu etkilediği hipotezini desteklememiştir. Ancak bu konuda hasta sayısının daha fazla olduğu çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Li J, Benashski SE, Venna VR, et al. Effects of metformin in experimental stroke. *Stroke* 2010; 41(11): 2645-2652.
2. Venna VR, Li J, Hammond MD, et al. Chronic metformin treatment improves post-stroke angiogenesis and recovery after experimental stroke. *Eur J Neurosci* 2014; 39(12): 2129-2138.
3. Turner RC, Holman RR, Stratton IM, et al. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 317(7160): 703-713.
4. Weih M, Amberger N, Wegener S, et al. Sülfonilüre drugs do not influence initial stroke severity and in-hospital

- outcome in stroke patients with diabetes. *Stroke* 2001; 32(9): 2029-2032.
5. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PRO- active Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279-1289.
 6. Robin AM, Zhang ZG, Wang L, et al. Stromal cell-derived factor 1alpha mediates neural progenitor cell motility after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26(1): 125-134.
 7. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVas- cular Events 04). *Stroke* 2007; 38(3): 865-873.
 8. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373(9677): 1765-1772.
 9. Darsalia V, Ortsäter H, Olverling A, et al. The DPP-4 inhibitor linagliptin counteracts stroke in the normal and diabetic mouse brain: a comparison with glimepiride. *Diabetes* 2013; 62(4): 1289-1296.
 10. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327-1335.
 11. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317-1326.
 12. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes* 2013; 62(2): 112-120.
 13. Shannon RP. DPP-4 inhibition and neuroprotection: do mechanisms matter? *Diabetes* 2013; 62(4): 1029-1031.
 14. Cheng YY, Leu HB, Chen TJ, et al. Metformin inclusive Therapy Reduces the Risk of Stroke in Patients with Diabetes: A 4-Year Follow-up study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23(2): 99-105.
 15. Tziomalos K, Bouziana SD, Spanou M, et al. Prior treatment with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors is associated with better functional outcome and lower in-hospital mortality in patients with type 2 diabetes mellitus admitted with acute ischaemic stroke. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12(6): 463-466.
 16. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(23): 2247-2255.
 17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-2128.
 18. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232-242.
 19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322.
 20. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-1844.
 21. Patel SS. Cerebrovascular Complications of Diabetes: Alpha Glucosidase Inhibitor as Potential Therapy. *Horm Metab Res* 2016; 48(2): 83-91.
 22. Mima Y, Kuwashiro T, Yasaka M, et al. Impact of Metformin on the Severity and Outcomes of Acute Ischemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(2): 436-446.
 23. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 374(14): 1321-1331.
 24. Young LH, Viscoli CM, Curtis JP, et al. IRIS Investigators. Cardiac out- comes after ischemic stroke or transient ischemic attack: effects of pioglitazone in patients with insulin resistance without diabetes mellitus. *Circulation* 2017; 135(20): 1882-1893.
 25. Avgerinos K, Tziomalos K. Effects of glucose-lowering agents on ischemic stroke. *World J Diabetes* 2017; 8(6): 270-277.
 26. Morgan CL, Inzucchi SE, Puelles J, et al. Impact of treatment with pioglitazone on stroke outcomes: A real-world database analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(9): 2140-2147.
 27. Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, et al. IRIS Trial Investigators. Pioglitazone prevents stroke in patients with a recent TIA or ischemic stroke: a planned secondary analysis of the IRIS trial. *Circulation* 2018; 137(5): 455-463.
 28. Ouslimani N, Mahrouf M, Peynet J, et al. Metformin reduces endothelial cell expression of both the receptor for advanced glycation end products and lectin-like oxidized receptor 1. *Metabolism* 2007; 56(3): 308-313.
 29. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38(Supplement 1): 8-16.
 30. Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005; 58(5): 688- 697.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 11-607-17, Tarih: 12.06.2017).

Onam: Bu çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan imzalı onam alındığı beyan edilmiştir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: TA, MHS, CTI, CY, Konsept: TA, MHS, CTI, CY, Veri Toplama veya İşleme: TA, MHS, CTI, CY, Analiz veya Yorum: TA, MHS, CTI, CY, Literatür Taraması: TA, MHS, CTI, CY, Yazma: TA, MHS, CTI, CY.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.