

DERLEME

REVIEW

İNMEDE BİRİNCİL VE İKİNCİL KORUNMA: DİABETES MELLİTUS OLGULARINA YAKLAŞIM

Derya ULUDÜZ*, Taşkın DUMAN**

***İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL**

****Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, HATAY**

ÖZET

Diabetes mellitus olgularında metabolik bozulma sonucu ateroskleroza yatkınlığın artması ile mikroanjiyopati ve makroanjiyopati indüklenir. İskemik inme olgularında diabetes mellitus prevalansı %15-33 arasındadır. Diabetes mellitus, özellikle inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve ilk inme için rölatif riski (RR) 1.8-6 kat artırabilir. İskemik inme riski diabetli olan kadın olgularda daha yüksektir. Diabetes mellitus olgularında glisemik hedefler kişiye göre ayarlanır; ancak inme veya GİA öyküsü varlığında mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların azaltılması için HbA1C seviyesi \leq 7.0 olacak şekilde tedavinin düzenlenmesi önerilmektedir. HbA1C seviyesinin \leq 7.0 olması için olgularda, açlık hedef plazma glukoz düzeyleri 4.0-7.0 mmol/L, postprandiyal 2. saatte hedeflenen plazma glukoz düzeyleri 5.0-10.0 mmol/L arasında olmalıdır. Günlük fiziksel aktivite, kilo kontrolü, tansiyon kontrolü, lipid kontrolü ve yaşam şekli değişikliklerine yönelik adımlar tüm diyabet hastalarına tavsiye edilmektedir. Hedeflenen HbA1c seviyesi için sıklıkla medikal tedavi de gerekli olur. Diabetli olgularda inme riskinin azaltılmasına yönelik olarak Metformin ilk basamakta etkin bir farmakoterapidir. Fibrat ile monoterapi de düşünülebilir. Kapsamlı bir kardiyovasküler risk-azaltımı programının bir parçası olarak diabetes mellitus olgularında kan basıncının ACEI veya ARB hipertansiyon tedavisi ile $<$ 130/80 mmHg olması hedeflenir. İlave risk faktörlerine sahip diyabetik erişkinlerin statinler ile tedavisi, ilk inme riskinin azaltılması açısından tavsiye edilmektedir. Diyabetik hastalarda inme riskinin azaltılmasında antiagregan kullanımının yararı henüz net değildir, ancak yüksek kardiyovasküler olay riski olan hastalarda aspirin kullanımı uygun olabilir.

Ahahtar Sözcükler: Diabetes mellitus, inme, primer korunma, sekonder korunma.

PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION IN STROKE: APPROACT TO DIABETES MELLITUS CASES

ABSTRACT

Microangiopathy and macroangiopathy are induced by increased the tendency of atherosclerosis caused by metabolic impairment. The prerulevalance of diabetes mellitus is 15-33 % in cases with ischemic stroke. Diabetes mellitus is an independent risk factor especially for stroke and it can increase the relative risk (RR) 1.8-6 times for initial stroke. The risk of ischemic stroke is higher in women with diabetes. Individual adjustment of glycemc targets is performed but treatment regulation as to set \leq 7.0 % of HbA1C is recommended for decreasing the microvascular and macrovascular complications if the history of stroke or TIA are present. The targeted fasting plasma glucose levels should be ranged from 4.0 to 7.0 mmol/L and the targeted plasma glucose levels at postprandial second hour should be ranged from 5.0 to 10.0 mmol/L. Daily physial activity, weight control, blood pressure control, lipid control and life style changes are recommended to all diabetic patients. Also, medical treatment is commonly needed for targeted HbA1C levels. In diabetic patients, Metformin is an effective first-line pharmacotherapy to decrease the stroke risk. Also, monotherapy with fibrates can be considered. It is proposed to set the blood preassure at $<$ 130/80 mmHg with ACEI or ARB hypertension treatments in diabetic patients. Diabetic adults with additionally risk factors should be treated with statins to decrease the risk of initial stroke. The benefit of antiagregant usage to decrease the stroke risk is not clear yet, however aspirin usage can suitable in diabetic patients with increased cardiovascular event risk.

Key Words: Diabetes mellitus, stroke, primary prevention, secondary prevention.

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Derya Uludüz İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji AD. 34340 Fatih, İstanbul.

Tel: 2124143000-22334 **E-posta:** deryaulu@yahoo.com

Geliş Tarihi: 14.01.2014 **Kabul Tarihi:** 10.02.2014

Received: 14.01.2014 **Accepted:** 10.02.2014

Bu makale şu şekilde atf edilmelidir: Uludüz D, Duman T. İnmede birincil ve ikincil korunma: Diabetes mellitus olgularına yaklaşım. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2014; 20(1): 1-6. doi: 10.5505/tbdhd.2013.55264.

GİRİŞ

Klinik uygulamada, hastanın sahip olduğu risklerin belirlenmesi ve risk yönetiminin kritik önem taşıdığı konulardan biri serebrovasküler hastalıklardır. Serebrovasküler hastalıklarda değiştirilebilen risk faktörlerinin belirlenmesi ile primer ve sekonder profilaksi yaklaşımları sayesinde serebrovasküler olay riskinin azaltulabilmesi mümkün görünmektedir. Değiştirilebilen risk faktörlerinin ortaya konulması serebrovasküler hastalıkların tedavi yaklaşımları açısından da önem kazanmaktadır (1).

Diabetes mellitus (DM), anormal glukoz metabolizmasının yol açtığı, beraberinde lipid ve protein metabolizmasında da değişikliklere neden olabilen kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir bozukluktur (1). Hiperglisemi belirtileri gösteren olgularda açlık kan glukoz düzeylerinin ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol) olması, Hemogloblin A_{1c}'nin ≥ 6.5 olması veya rastgele ölçülen kan glukoz düzeylerinin ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/l) olması DM tanısı için gereklidir (2). Hemogloblin A_{1c} seviyesinin (HbA_{1c}) > 7 olması, glisemik kontrolün yetersiz olduğunu düşündürür.

DM olgularında metabolik bozulma sonucu ateroskleroza yatkınlığın artması ile mikroanjyopati ve makroanjyopatının indüklenmesi serebrovasküler hastalıklar açısından önem taşır. İskemik inme olgularında DM prevalansı %15-33 arasındadır (3-5). DM, özellikle ilk inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve diabetik olmak ilk inme için rölatif riski (RR) 1.8-6 kat artırabilir (6,7). DM olgularında tromboembolik inme riskinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak iki kat arttığı belirlenmiştir (8). İskemik inme riskinin DM olan erkeklerde 2.5, kadınlarda 3.6 kat arttığı vurgulanmıştır (3). Strong Heart çalışmasında, 45-74 yaşları arasında DM veya glukoz intoleransı olan olgularda 12-15 yıllık izlem sonrasında %6.8 oranında inme görüldüğü ve ayrıca DM veya glukoz intoleransının inme riskini 2 kat artırdığı gözlenmiştir (9). İlk kez ortaya çıkan inmelerde DM her ne kadar önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmişse de tekrarlayan inme olgularında DM'nin riski ne oranda artırdığına dair yeterince veri yoktur (10), ancak toplum bazlı çalışmalar tekrarlayan inmelerin %9.1'ini diyabetle ilişkilendirmiştir (11,12). Diyabet geçici iskemik atak (GİA) sonrası inme riskini de artırır; ABCD² skorlamasında [A: yaş, B: kan basıncı, C: klinik semptomlar ve D: DM] puan arttıkça inme riski de

artar. DM'i olan inme olgularında prognoz; yüksek mortalite morbidite oranları ve uzun hastanede yatış süresi ile anlamlı derecede daha kötüdür (13). Akut inme ile ilgili kabul görmüş pek çok risk faktörünün yanında DM olgularında sıklığı belirgin artış gösteren hipertansiyon, hiperlipidemi, asemptomatik karotis darlığı ve obezite gibi spesifik risk faktörleri de inme riskini etkilemektedir (13). DM olgularında hipertansiyon DM olmayan olgulara göre 2 kat sık görülmektedir (14). 3500 DM olgusunun dahil edildiği HDS çalışmasında olgularda hipertansiyon sıklığı %39 saptanmıştır (15).

Santral obeziteye eşlik eden yüksek trigliserid düzeyleri, düşük HDL, yüksek kan basıncı veya yüksek açlık serum glukozu parametrelerinden en az ikisinin birlikteliği metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır (16). Metabolik sendromun, insülin direnci, glukoz intoleransı ve hiperinsülinemi gibi bileşenleri yüksek inme riskiyle ilişkilidir. Glukoz metabolizması bozuk olan metabolik sendromlu olgular vasküler olaylar açısından daha yüksek risk altındadır (16) ve bu olgularda yaşam tarzı değişiklikleri, sıkı glisemik kontrol, antiagregan tedavi (ASA) ve lipid düzeylerinin kontrolü önemlidir (10).

Diabetes Mellitusta Birincil Korunma

Tip II DM olgularında kardiyovasküler hastalık ve inme riskine karşı birincil korunma etkinliğinin araştırıldığı randomize klinik çalışmalardan bir olan ACCORD çalışmasında (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), yüksek kardiyovasküler hastalık ve inme riskine sahip olan 10.251 Tip II DM'li olgu HbA_{1c} < 6 olacak şekilde yoğun tedavi programına ve HbA_{1c}'nin %7-7.9 arasında hedeflendiği standart tedavi programına göre iki gruba ayrıldı (17). Çalışma 3.5 yıllık bir izlem süresi sonrasında yoğun tedavi programı uygulanan olgularda yüksek mortalite gözlenmesi nedeniyle durduruldu. Her iki olgu grubunda inme (p=0.72), MI veya kardiyovasküler nedene bağlı mortalite (p=0.16) oranlarında anlamlı bir farklılık yoktu. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yüksek riskli tip II DM olgularında glukozu düşürmek için yoğun bir müdahalenin uygun olmayacağı vurgulanmaktadır. ADVANCE çalışmasında (Action in Diabetes and Vascular Disease), tip II DM ve büyük damar hastalığı ya da başka bir risk faktörüne sahip 11.140 hasta randomize olarak

yoğun glukoz kontrolü (hedef ≤ 6.5) ve standart glukoz kontrolü (hedef HbA1c ≤ 7) şeklinde iki gruba ayrıldı (18). %32 olguda %9'unu inmenin oluşturduğu büyük damar hastalığı mevcuttu. Ortalama 5 yıllık izlem sonunda gruplar arasında mortalite açısından sonuçlar benzer bulundu. VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) çalışmasında 10 yıldan uzun süredir takip edilmekte olan 1.791 tip II DM olgusunda yoğun ve standart tedavinin primer sonuçları karşılaştırıldı (19). Her iki grup arasında major bir kardiyovasküler olayın ortaya çıkış süresi veya herhangi bir nedene bağlı ortaya çıkan mortalite oranları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes) çalışmasında 3.277 tip II DM olgusunda standart tedavi (diyet kısıtlaması) ve yoğun tedavi (sülfonilüre, metformin veya insülin verilmesi) şeklinde iki grup karşılaştırıldığında, 5 yıllık izlem sonunda olgularda MI ve mortalite oranlarında azalma gözlemlendi. Buna karşın, sülfonilüre-insülin ya da metformin tedavilerinin inme insidansı üzerinde etkinliği gösterilemedi (20). DM olgularında inme riskinin azaltılmasına yönelik olarak Metformin ilk basamakta etkin bir farmakoterapi gibi görünmektedir ve kontrendike olmaması halinde faydalı olabilir. Diyabetik hastalarda inme riskinin azaltılmasına yönelik olarak ayrıca fibrat ile monoterapi düşünülebilir.

Tip II DM'de uzun dönem mikroanjyopatik komplikasyonların önlenmesinde Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association-ADA) "hedef HbA1c düzeyini < 7.0 " olarak önermektedir (21). Bu düzeylerdeki korumanın uzun dönem kardiyovasküler olay ve inme risklerini de azaltıp azaltmadığı konusu daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duymaktadır. Tip I DM olgularında ise yoğun glukoz kontrolü (hedef ≤ 6.5) ve standart glukoz kontrolü (hedef HbA1c ≤ 7.0) grupları arasında ortalama 17 yıllık bir izlem süresince serebrovasküler risk açısından fark bulunamamasına karşın, yoğun glukoz kontrolü tüm kardiyovasküler olaylara dair riski %42 oranında azaltırken, MI, inme veya kardiyovasküler nedene bağlı mortalite riskini %57 azaltmıştır (22). Yoğun glukoz kontrolü ile HbA1c seviyelerinde düşüş serebrovasküler risk ile pozitif ilişkili bulunmuştur. HbA1C seviyesinin ≤ 7.0 olması için, tip I ya da II diyabetli olgularda, açlık plazma glukoz seviyesi veya yemek öncesi plazma glukoz hedefinin 4.0-7.0 mmol/L olması gerekir. Postprandiyal 2. Saatte hedeflenen plazma glukoz

değeri 5.0-10.0 mmol/L'dir. Hedeflenen HbA1C düzeyleri postprandiyal plazma glukoz değerleri 5.0-10.0 mmol/L iken sağlanıyorsa, postprandiyal kan şekerinin biraz daha düşürülmesi düşünülebilir.

DM olgularında vasküler olayların önlenmesinde aspirin (ASA) kullanımının etkinliği henüz net değildir. 2.539 tip II DM olgusunun dahil edildiği bir çalışmada düşük doz ASA kullanan olguların (81 veya 100 mg/dL) %13.6'sında 4.37 yıllık bir izlem süresi sonrasında kardiyovasküler olay gözlenirken, ASA kullanmayan grupta bu oran %17.0 bulunmuştur (23). ASA grubunda sadece bir fatal inme görülürken, bu sayı ASA kullanmayan grupta 5 idi; dolayısıyla çalışma, inme üzerindeki etkileri ölçebilecek yeterlilikte değildi.

Geniş ölçekli birincil korunma çalışmalarının bir kısmında diyabetik hastaların altgrup analizleri de yapılmıştır. Antithrombotic Trialists' Collaboration meta-analizinde 287 randomize çalışma incelendi ve antitrombotik tedavinin (genellikle ASA) etkileri değerlendirildi (24). 5.126 hastadan oluşan DM alt grubunda ASA kullananlarda inme de dahil olmak üzere vasküler olayların insidansında anlamlı olmayan %7'lik bir azalma saptanmıştır. Özetle, diyabetik hastalarda inme riskinin azaltılması konusunda aspirin'in faydalı olup olmadığı konusu henüz tatmin edici kanıtlarla ortaya konamamıştır; buna karşın yüksek kardiyovasküler olay riski olan hastalarda aspirin kullanımını uygun olabilir.

DM ve Hipertansiyon

Primer inme profilaksisi kılavuzları, tip I ve tip II DM olguları için daha dikkatli bir kan basıncı kontrolü (hedef kan basıncı $< 130/80$ mmHg) uygulanması gerektiğinin altını çizmektedir. ADA günümüzde DM ve hipertansiyonu olan tüm olguların ACEI veya Anjiotensin reseptör blokleri (ARB) ile tedavi edilmesini tavsiye etmektedir. UKPD (UK Prospective Diabetes) çalışmasında, DM olgularında sıkı kan basıncı kontrolünün (ortalama kan basıncı 144/82 mmHg), inme için %44 oranında rölâtif risk azalması sağladığı gözlenmiştir (20). SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly) çalışmasında 9 yıllık izlem sonucunda DM olgularında sıkı kan basıncı kontrolü ile inme riskinde ≥ 22 azalma sağlanırken, sıkı bir glisemik kontrol inme sıklığında anlamlı bir azalma sağlamamıştır (25). HOPE çalışmasında (Heart Outcomes Prevention Evaluation), yüksek risk altındaki 9.541 olguda uygulanan mevcut medikal

tedaviye ACEI eklenmesinin etkileri karşılaştırıldı (26). Bu çalışmada kardiyovasküler hastalık öyküsü veya kardiyovasküler hastalık risk faktörüne sahip 3.577 diyabetik olgu altgrubunda tedaviye ACEI eklenmesi ile MI, inme ve kardiyovasküler olaylara bağlı mortalite oranında %25 azalma, tek başına inmede ise %33 azalma gözlemlendi. LIFE çalışmasında (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) esansiyel hipertansiyon (160-200/95-115 mmHg) ve EKG'de sol ventrikül hipertrofisi olan 9.193 olguda ARB ve beta adrenajik reseptör bloker karşılaştırıldı (27). 4 yıllık izlem süresince kan basınçlarında azalma her iki grupta benzerdi. Bu çalışmanın 1.195 DM olgusunun dahil edildiği alt grup analizinde ARB ile tedavi edilenlerde daha belirgin olarak majör kardiyovasküler olay sıklığında %24, inme sıklığında ise %21'lik bir azalma gözlemlendi. Bir meta-analizde hipertansiyon tedavisinde kullanılan beta adrenajik reseptör blokerlerinin, tip II DM gelişimi riskini arttırmadığı araştırıldı (28). Toplam 94.492 olguyu içeren 12 çalışmada, beta-bloker tedavisinin, non-diüretik antihipertansif tedavilere göre, tip II DM riskini %22 arttırdığı gözlemlendi. Tedavi başlangıcında yüksek açlık glukozu, yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı ve yüksek vücut kitle indeksi (BMI) de DM gelişimiyle ilişkili bulundu. Başlangıçta yüksek BMI değerinin tip II DM gelişiminde bağımsız bir prediktör olduğu gözlemlendi. İleri yaşlarda atenolol veya uzun süredir kullanılan beta-bloker tip II DM görülme riskini arttırmaktaydı. Beta-bloker tedavisi aynı zamanda %15'lik bir rölatif risk artışına da neden olmaktadır.

ADVANCE çalışmasında 11.140 tip II DM olgusunda perindopril tedavisine indapamid veya plasebo eklenmesinin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar üzerine etkinliği araştırıldı (29). 4.3 yıllık bir izlem süresinin ardından perindopril ve indapamid kombinasyonu verilen grupta kan basıncında ortalama 5.6/2.2 mmHg'lık azalma gözlenmesine karşın inme de dahil olmak üzere makrovasküler komplikasyon sıklığı azalmadı. ASCOT çalışmasında (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) majör kardiyovasküler olayların önlenmesinde 2 antihipertansif tedavi stratejisinin (gerektiğinde perindoprilin eklendiği amlodipin tedavisi ile gerektiğinde tiyazidin eklendiği atenolol tedavisi) etkinliği 5.137 DM olgusunda karşılaştırıldı (30). Hedef kan basıncı <130/80 mmHg'ydı. Amlodipin grubunda mortalite ve inme oranlarında belirgin azalma gözlenmesi ile çalışma erken sona

erdirildi. DM olgularında amlodipin grubu tedavi atenolol grubu tedaviye göre inme insidansında %25 azalma sağladı. Tip II DM olgularında yoğun kan basıncı kontrolünün vasküler komplikasyonlar açısından değerlendirildiği ACCORD çalışmasında 4.733 DM olgusu sistolik kan basıncı hedefinin <120 mmHg olduğu yoğun tedavi grubu ve sistolik kan basıncı hedefinin <140 mmHg olduğu standart tedavi grubu olarak karşılaştırıldı (17). Her 2 grupta kardiyovasküler olay riski açısından fark gözlenmezken, inme sıklığı yoğun tedavi grubunda %0.32, ılımlı grupta ise %0.53 idi. ACCOMPLISH çalışmasında (Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension trial) hipertansiyonu olan 11.506 olgu (6.746 DM olgusu) benazepril + amlodipin veya benazepril + hidroklorotiyazid tedavi grupları karşılaştırıldığında inme görülme sıklığı açısından farklılık gözlenmedi (31).

DM ve Hiperlipidemi

DM olgularında statin kullanılması, inme riskini azalttığı gösterilmiştir (32,33). HPS (Heart Protection Study) çalışmasında, yüksek risk altındaki DM olgularında mevcut tedaviye statin eklenmesinin (LDL < 100 mg/dL veya 70 mg/dL seviyeleri hedeflenecek şekilde), majör kardiyovasküler olay görülme insidansında %24'lük bir azalma sağladığı bildirilmiştir (%19-%28) (34). Optimal medikal tedavinin yanında statin verilmesi ile 5.963 diyabet olgusunda majör vasküler olay (bilinen koroner kalp hastalığı olması ya da kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak) insidansında %22 azalma, inme insidansında ise %24 azalma elde edilmiştir. CARDS çalışmasında (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) en az 1 ek risk faktöre sahip (retinopati, albüminüri, sigara kullanımı veya hipertansiyon) ve LDL kolesterol seviyesi <160 mg/dL olan tip II DM olgularında statin ile tedavinin inme insidansında %48 azalma sağladığı bildirilmiştir (33). TNT (Treating to New Targets) çalışmasında, koroner kalp hastalığı olan DM olgularında yüksek doz (80 mg) ve düşük doz (10 mg) atorvastatin tedavisi ile LDL kolesterol seviyesinin düşürülmesinin kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisi karşılaştırıldı (35). Ortalama 4.9 yıllık izlem sonunda yüksek doz atorvastatin kullanan grupta serebrovasküler olay sıklığında belirgin (%40) azalma gözlemlendi. Major kardiyovasküler riske sahip olgularda gemfibrozil ve plasebo tedavisinin karşılaştırıldığı VA-HIT (Veterans Affairs High - Density Lipoprotein

Intervention Trial) çalışmasında ortalama 5 yıl sonunda DM olan ve gemfibrozil kullanan olgularda inme insidansı %40 azalırken, DM olmayan grupta gemfibrozil tedavisinin inme riskini etkilemediği saptandı (36). 18.686 DM olgusunda, LDL kolesterol seviyesinin 1.0 mmol/L düşürülmesinin (yaklaşık 40 mg/dL) ortalama 4.3 yıllık bir izlemin ardından total mortalite oranında da %9 oranında, kardiyovasküler mortalitede ise %13'lük bir azalma sağlayacağı vurgulanmaktadır. Diyabetik kişilerde statin terapisine bir fibrat'ın eklenmesi, inme riskinin azaltılması açısından faydalı değildir.

Diyabetes Mellitusta İkincil Korunma

DM olgularında inme profilaksisi üzerine mevcut verilerin çoğu primer profilaksi ile ilgilidir. Buna karşın çeşitli kılavuzlar, hem primer hem de sekonder inme ve kardiyovasküler hastalık profilaksisinde glisemik kontrolün gerekliliğini ısrarla tavsiye etmektedir. İnme gibi vasküler bir olayın görüldüğü ya da görülmediği tip II DM olgularında multifaktöryel yaklaşımlar (hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi ve mikroalbuminemi kontrolüne yönelik yoğun tedaviler içeren), kardiyovasküler olay meydana gelme riskini azaltabilir. Bu yaklaşımlar, statin, ACEI, ARB ve antitrombosit ilaçların kullanımını kapsamaktadır. Steno-2 çalışmasında tip II diyabetli ve mikroalbuminemisi olan 160 olguda, 7.8 yıl boyunca yoğun (risk faktörü modifikasyonu ve en az bir statin, ACEI, ARB veya antitrombosit tedavi) ve standart tedavi kullanımı karşılaştırıldığında yoğun tedavi uygulanan olgularda kardiyovasküler risk %60 azalırken, inme sayısı 30'dan 6'ya düştüğü gözlenmiştir (37). İlaveten, yoğun tedavi grubunda kardiyovasküler nedenle ölüm riski %57 daha düşük bulunmuştur. Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart çalışmasında ise, renin-angiotensin-aldosteron sistemi inhibitörleri, beta-adrenerjik reseptör blokerleri, anti-trombosit ajanları ve statinlerin kombine kullanımı ile 1-yıllık mortalite ve kardiyovasküler olaylar üzerinde bağımsız nitelikte bir koruyucu etki sağlandı (38). İnme oranları değişmemesine karşın, serebrovasküler revaskülarizasyon prosedürlerin yarı yarıya azaldığı gözlemlendi.

İnme geçirmiş tip II DM olgularında glisemik kontrole yönelik pioglitazon kullanımını değerlendiren PROactive çalışmasında (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) rekürent inme açısından %47 rölatif risk

azalması ve inme, MI ya da vasküler ölüm açısından ise %28 rölatif risk azalması sağlandığı gözlenmiştir (39). Halen IRIS (The Insulin Resistance Intervention after Stroke) çalışması devam etmekte olup, GİA veya inmeli hastalar pioglitazon ve plasebo gruplarına randomize olarak ayrılarak, primer olarak inme ve MI açısından sonuçlar incelenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jasminka Djelilovic-Vranic, Azra Alajbegovic, Velija Zelija-Asimi, ve ark. Predilection Role Diabetes Mellitus and Dyslipidemia in the Onset of Ischemic Stroke. *Med Arh* 2013; 67(2): 120-123.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes Care* 2010;33:11-61.
3. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, ve ark. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 2004;62:1558-1562.
4. Megherbi SE, Milan C, Minier D, ve ark. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke* 2003;34:688-694.
5. Woo D, Gebel J, Miller R, ve ark. Incidence rates of first-ever ischemic stroke subtypes among blacks: a population-based study. *Stroke* 1999;30:2517-2522.
6. US Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1996.
7. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, ve ark. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2006;113(24):873-923.
8. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, ve ark. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994;25:951-957.
9. Zhang Y, Galloway JM, Welty TK, ve ark. Incidence and risk factors for stroke in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation* 2008;118:1577-1584.
10. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, ve ark. American Heart Association Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(1):227-76.
11. Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M, ve ark. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke* 1991;22:155-161.
12. Hillen T, Coshall C, Tilling K, ve ark. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke* 2003;34:1457-1463.
13. Heart and Stroke Foundation of Canada. Canadian best practice of recommendations for stroke care. Lindsay MP,

- Gubitz G, Bayley M, Phillips S (Editors), on Behalf of the Canadian Stroke Best Practices and Standards Working Group CHAPTER 2 Stroke Prevention. Update 2012-2013.
14. The National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994;23:145-158.
 15. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11:309.
 16. Idris I, Thomson GA, Sharma JC. Diabetes mellitus and stroke. *Int J Clin Pract* 2006;60:48-56.
 17. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, ve ark. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-1585.
 18. ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE-Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet Med* 2005;22(7):882-8.
 19. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, ve ark. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
 20. 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;352:854-865.
 21. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, ve ark. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:351-357.
 22. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, ve ark. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653.
 23. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, ve ark. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-2141.
 24. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
 25. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996;276:1886-1892.
 26. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
 27. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, ve ark. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
 28. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;100:1254-1262.
 29. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, ve ark. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-840.
 30. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, ve ark. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:2103-2111.
 31. Weder AB. The Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: a comparison of first-line combination therapies. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(2):275-81.
 32. Collins R, Armitage J, Parish S, ve ark. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
 33. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, ve ark. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-696.
 34. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
 35. Shepherd J, Barter P, Carmena R, ve ark. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220-1226.
 36. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, ve ark. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597-2604.
 37. Gaede P, Vedel P, Larsen N, ve ark. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 Diabetes. *N Engl J. Med* 2003; 348:383-393.
 38. Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J, Ryden L. Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:216-223.
 39. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, ve ark. 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* 2007;38:865-873.