

Tip 2 diyabetik hastalarda statin kullanımı ile glisemik kontrol arasında ilişki var mıdır?

Is there a relation between statin use and glycemic control in type 2 diabetic patients?

Altuğ Kut¹, Yusuf Boşkuş², Özgür Çaycı³, Ali Ümit Geçkil⁴,

Özet

Amaç: Statinler onlarca yıldır dislipidemi tedavisinde kullanılan ajanlar olup kardiyovasküler mortalite üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Her ne kadar statinler diyabet başlangıcında %9'luk bir artışla ilişkilendiriliyor olsalar da, glikoz regülasyonunu nasıl etkiledikleri konusu açık değildir. Bu çalışmanın amacı, Tip2 Diyabeti olan bir hasta popülasyonunda statinlerin glisemik kontrolü nasıl etkilediklerini incelemektir.

Yöntem: Bu amaçla bir üniversite hastanesinin endokrinoloji polikliniğine 2008-2013 yılları arasında başvuran hastaların kayıtları retrospektif olarak taranmış ve dahil etme kriterleri ışığında bir örneklem belirlenmiştir. Statin kullanan grup 119 hastadan oluşurken, statin kullanmayan grup 28 hastadan oluşmuştur.

Bulgular: Örneklem ortalama yaşı $66,8 \pm 11,6$ (31-93) yıl ve erkek-kadın oranı 0,67:1 olarak bulundu. Ortalama diyabet süresi $10,5 \pm 8,9$ (1-49) yıldır. Statin kullanan ve kullanmayan gruplar arası karşılaştırmalar yapılırken her iki grup yaş, DM süresi, DM için kullanılan ilaç, anti hipertansif tedavi değişkenleri yönünden istatistiksel olarak eşitlendi. Statin kullanan ve kullanmayan gruplardaki ortalama HbA1c değerleri sırasıyla $7,0 \pm 0,1$ SEM ve $6,4 \pm 0,2$ SEM olarak bulundu ($p=0,02$). Çalışma grubunun ortalama izlem süresi $44,3 \pm 35,4$ (6-139) aydır.

Sonuç: Sonuç olarak statinlerin diyabet başlangıcını arttırmalarının yanı sıra diyabetik hastaların izlemi sırasında glikoz regülasyonu üzerinde de anlamlı bir olumsuz etkileri olduğu görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Statinler, Tip 2 diyabetes mellitus, glisemik regülasyon

Summary

Objective: Statins are used for decades to treat dyslipidemia, and improve cardiovascular mortality. Although statins are associated with an increase of 9% in diabetes onset; it is not clear how they affect glucose regulation. Therefore we aimed to investigate the effect of statins on glycemic control in a sample of Type 2 Diabetes patients.

Methods: Patient records of the endocrinology outpatient clinics of a university hospital in Turkey between 2008-2013 were retrospectively investigated according to the inclusion criteria to identify the study sample. The statin treated group enrolled 119 patients, while the non-statin group consisted of 28 patients.

Results: Mean age of the study population was 66.8 ± 11.6 (31-93) years with a male-to-female ratio of 0.67:1. Mean diabetes duration was 10.5 ± 8.9 (1-49) years. Statistical comparisons were made by adjusting groups according to age, diabetes duration, anti-diabetic and anti-hypertensive medication. Mean HbA1c percentages in the statin and non-statin group were 7.0 ± 0.1 SEM and 6.4 ± 0.2 SEM respectively ($p=0.02$). Mean follow-up duration of the study population was 44.3 ± 35.4 (6-139) months.

Conclusion: Besides increasing diabetes onset, statins also have a significantly negative effect on glucose control during follow up of diabetic patients.

Key words: Statins, Type 2 diabetes mellitus, glycemic regulation.

Giriş

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM); periferik insülin direncinin gelişmesi, hepatik glukoz üretim regülasyonunun bozulması ve pankreatik beta-hücrelerinin fonksiyonlarının azalması nedeniyle oluşan hipergliseminin oluşturduğu metabolik bir bo-

zukluktur.^[1] T2DM'nin kardiyovasküler hastalıklar (KVH), inme ve diğer vasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu^[2] ve diyabet olmayanlarla karşılaştırıldığında KVH riskinin 2-4 kat fazla olduğu bilinmektedir.^[2] Diyabette, dislipidemi genelde düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

1) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Doç. Dr., Ankara
2) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı, Uz. Dr., Ankara
3) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uz. Dr., Ankara
4) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Araş. Gör. Dr., Ankara

(LDL-K) yüksekliği, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğü ve trigliserit (TG) yüksekliği şeklinde ortaya çıkabilir. Ayrıca T2DM hastalarında azalmış HDL-K ve artmış LDL-K, koroner kalp hastalığını (KKH) predikte etmektedir.^[3] Kılavuzlar T2DM hastalarında dislipideminin agresif olarak tedavi edilmesi gerektiğini bildirmektedirler.^[4,5] Ayrıca LDL-K düzeyini düşürmenin, hem primer hem de sekonder korunmada KKH'yi azalttığı iyi bilinmektedir.^[6]

Ancak son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre statinlerin yeni T2DM gelişmesi konusunda olumsuz etkileri olduğu bildirilmiş ve bu durum Amerikan Yiyecek ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından statin ilaç grubunun etiketlerine "Artmış kan glukozu düzeyine ve Tip 2 DM gelişimine neden olmaktadır" ibaresinin eklenmesine neden olmuştur.^[2,7] Aynı kaygılarla ADA 2014 kılavuzu statin kullanımının yeni T2DM riskini arttırdığı yönünde ifadeler de yer vermiştir.^[4] Statinlerin yeni DM gelişimi ve glikoz regülasyonu üzerinde olumsuz etkilerinin statin türü ve dozuna, cinsiyete, menapoz öncesi ve sonrası dönemde olmaya bağlı olarak değiştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur.^[2,7,8] Ancak statinler arasında yalnızca pravastatin ile yapılan çalışmalarda pravastatinin yeni diyabet gelişimini artırmadığı, hatta azalttığı ortaya çıkmıştır. Bu anlamda 5974 hastanın alındığı WOSCOPS çalışmasında pravastatin ile T2DM gelişiminin plaseboya kıyasla %30 daha az olduğu gösterilmiştir.^[9]

Statin kullanımının yeni T2DM başlangıcı üzerindeki olumsuz etkileri konusunda literatürde ve kılavuzlarda birçok bilgi olmasına karşın, halen T2DM nedeniyle tedavi altında olan hastalarda statin kullanımının glukoz regülasyonunu nasıl etkilediği konusundaki bilgiler kanımızca henüz yeterli düzeyde değildir. Bu anlamda bu çalışmanın amacı, halen T2DM nedeniyle izlem altında olan hastalarda, statin kullanımının hastaların glisemik regülasyonu üzerindeki etkilerini belirlemeye çalışmaktır.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel analitik desende planlanan bu çalışma, Başkent Üniversitesi Ümitköy Endokrinoloji polikliniklerine 2008-2013 yılları arasındaki 5 yıllık sürede başvuran hastalar arasından seçilen bir örneklem üzerinde yapılmıştır. İnceleme yapılan süre içerisinde Ümitköy yerleşkesinde bulunan endokrinoloji polikliniklerine toplam 4342 hasta T2DM tanısı almış ve mükerrer başvurularda izlenmiştir. Hasta

kayıtları elektronik ortamda izlenen bu hasta dosyaları üzerinden yapılan taramalara çalışmaya dahil etme kriterleri uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak en az bir yıl öncesinden T2DM tanısı almış olmak, aynı poliklinikteki takip süresi 6 aydan uzun olmak, HbA1C ölçüm sayısı ikiden fazla olmak, yaşam tarzı önerilerine uyum göstermek (diyet ve egzersiz uyumu, sigara kullanmama), 18-60 yaş arasında olmak şartları aranmıştır. Hastalara her başvurularında sigara kullanma durumları, diyet uyum durumları (öğün sayıları, ara öğün alma durumları, gıda içerikleri, gıda kaçamakları), egzersiz durumları (haftalık egzersiz sayıları, egzersiz türü, şiddeti ve süresi) sorulup kayıt edilmiştir. Hastalar bu bilgilere göre diyet uyuyor veya uymuyor, egzersize uyuyor veya uymuyor olarak not edilerek sınıflandırılmıştır. Bu kriterler uygulandığında 1834 hastanın (%42,2) çalışma dışında kaldığı ve 2508 hastanın (%57,8) çalışma için uygunluk gösterdiği görülmüştür. Bu hasta grubunda hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite, komorbid durumlar olarak kabul edilmiştir. Bunun dışındaki multimorbid durumlar olan; sistemik hastalık varlığı (tiroid, adrenal, hipofiz gibi diğer endokrin gland sorunları, kronik karaciğer, pankreas ve akciğer hastalıkları vb.), morbid obezite, diyabetin makro (KKH, inme, periferik arter hastalığı) ve mikrovasküler komplikasyonlarının (retinopati, nefropati, polinöropati) oluşmuş olması ve statin olarak pravastatin kullanma (glukoz regülasyonunu olumsuz etkilemediği gösterildiği için) gibi durumlar ayrıca dışlama kriterleri olarak kullanılmıştır. Grup bu kriterlere göre irdelendiğinde çalışmaya kabul edilebilecek hasta sayısının %51,1 daha da azalarak 1281 kişi ile sınırlandığı görülmüştür. Bu hasta sayısı üzerinden %5 hata payı, %95 güven düzeyi ile 141 kişinin rastgele örnekleme yöntemiyle çalışmaya alınması planlandı.

Çalışma popülasyonunun tıbbi kayıtlarından yaş, cinsiyet, diyabet süresi, hastaların ortalama takip zamanı, HbA1C düzeyleri, LDL-K düzeyleri ve kullanılan antidiyabetik ilaçların verileri toplandı. LDL-K <100 mg/dl normal değer olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz için veriler SPSS 21.0 ortamında kayıt altına alındı. Demografik değişkenler frekans ve yüzde dağılım oranlarına göre incelendi. Statin kullanan ve kullanmayan gruplar arası karşılaştırmalar yapılırken her iki grup yaş, diyabet süresi, diyabet için kullanılan ilaç (metformin, sülfonilüre, insülin), anti hipertansif tedavi (diüretikler,

beta blokerler ve ARB'ler) değişkenleri yönünden istatistiksel olarak eşitlendi. Karşılaştırmalar için univariate ANOVA (tek değişkenli ANOVA) tekniği kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için %95 güven aralığında $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen T2DM hastalarının ortalama hastalık süresi $10,5 \pm 8,9$ yıl (1-49 yıl), erkek/kadın oranı 0,67/1, tüm çalışma popülasyonunun ortalama takip süresi 44,3 ay (6-139 ay), tekrarlanan HbA1c ölçüm ortanca sayısı 4 (2-7 ölçüm) idi. Katılımcıların 119'u (%80,9) statin kullanmakta, 28'i (%19,1) ise kullanmamaktaydı. Çalışmaya katılanların demografik özelliklerinin statin kullanma durumuna göre dağılımları **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Bu dağılımlara göre demografik değişkenler bakımından iki grup homojen kabul edildi.

Total izlem süreci içerisinde hastaların tamamına yapılan LDL ölçümü ortancası 4 (1-7 ölçüm) olarak bulundu. Hastalardan yalnızca %36,1'inde hedef LDL düzeyi olan 100 mg/dL düzeyinin altına ulaşılmıştı. Statin kullanan ve kullanmayan gruplar arasında LDL hedefine ulaşma durumundan bağımsız olarak izlem süreci içerisinde LDL ölçüm tekrarı yapmak konusunda anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $3,65 \pm 1,45$, $3,79 \pm 1,34$; $p > 0,05$). Kullanılan etken maddelerin dağılımına bakıldığında, hastaların %13,4'ü ($s=15$) simvastatin, %64,3'ü ($s=72$) atorvastatin ve %22,3'ü ($s=25$) ise rosuvastatin kullanmaktaydı. Statin kullanma durumuna göre ayrılan grupların LDL hedefine ulaşma durumuna göre dağılımı **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Statin kullanan hasta grubunun kullandıkları statin türüne göre HbA1c ortalamalarına bakıldığında, statin türleri arasında HbA1c düzeyi açısından fark

Tablo 1. Statin kullanma durumuna göre grupların demografik bilgilerinin dağılımı.

		Statin kullanmayan	Statin kullanan	p
Yaş		66,31±12,12	66,93±11,48	>0,05†
Cinsiyet	Kadın	%60,7 (s=17)	%59,7 (s=71)	>0,05‡
	Erkek	%39,3 (s=11)	%40,3 (s=48)	
VKİ (kg/m2)		29,66±5,80	29,25±4,86	>0,05†
DM süresi (Yıl)		9,85±9,12	10,63±8,95	>0,05†
Takip süresi (Ay)		39,14±34,99	45,52±35,50	>0,05†
A1c ortancası*		3 (2-7)	4 (2-7)	
Sigara	Var	%3,7 (s=1)	%11,3 (s=12)	>0,05‡
	Yok	%96,3 (s=26)	%88,7 (s=94)	
† t-test; ‡ Ki-kare testi,		* Takip süresince bakılan HbA1c sayısı		

Tablo 2. Vaka (statin kullanan) ve kontrol gruplarının (statin kullanmayan) LDL hedefine ulaşma durumuna göre dağılımı.

LDL 100mg/dL hedefi	Statin kullanmayan	Statin kullanan	p
Ulaşan	%42,9 (s=12)	%35,5 (s=41)	p>0,05
Ulaşamayan	%57,1 (s=16)	%65,5 (s=78)	
Total	%100 (s=28)	%100 (s=119)	
Ki-kare testi,			

saptanmadı (**Tablo 3, Şekil 1**). Hedef LDL düzeyine ulaşma oranları rosuvastatin kullananlarda %37,5, atorvastatin kullananlarda %40,9, simvastatin kullananlarda %33,3 oranında saptandı ve gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$).

Statin kullanan ve kullanmayan grupların ortalama HbA1c bakımından karşılaştırmasını yapabilmek için gruplar kovaryantların etkisinden arıtılmak için eşitlendi. Bu anlamda gruplar yaş, cinsiyet, diyabet yaşı, sülfonilüre kullanımı, metformin kullanımı, insülin kullanımı, ACE/ARB kullanımı, beta bloker kullanımı ve diüretik kullanımı yönünden eşitlendi. Ortalama HbA1c düzeyi statin kullanan grupta ($7,0 \pm 0,1$ SEM) kullanmayan gruptan ($6,4 \pm 0,2$ SEM) anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu ($p=0,02$).

Tartışma

Gözlem ve diyabet tanı sürelerinin uzun olması nedeniyle hastaların çoğunda hipertansiyon, dislipidemi ve obezite komorbid durumlar olarak bulunmaktaydı. Bu nedenle statin kullanmayan grubun sayısı oldukça düşüktü.

Çalışmamızda statin kullanan hastaların HbA1c düzeyi $7,0 \pm 0,1$ SEM saptanırken, kullanmayan grubun ortalama HbA1c düzeyi $6,4 \pm 0,2$ SEM saptanmıştır ($p=0,02$). Bu veriler statin kullanan hastaların ortalama HbA1c düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın verileri, statinlerin literatürdeki yeni tanı diyabet gelişimini artırdığı yönündeki verileri desteklemektedir. Ancak literatüre bakıldığında, çalışmaların çoğu diyabet tanısı olmayan ve statin kullanan hastaları inceleyen çalışmalar olup, yeni başlangıçlı diyabet gelişimini artırıp artırmadığı ile ilgili çalışmalardır. Bunların bazılarında takipte HbA1c'nin artıp atmadığı incelenmiş ve statinler kendi arasında kıyaslanmıştır. Oysa bizim ça-

lışmamızda halihazırda diyabet olduğu bilinen hastalar incelenmiş olup, statinlerin HbA1c düzeyine etkisi, yani glisemik regülasyon üzerine olumsuz bir etkisi olup olmadığı, statin hiç almamış diyabetik hastalarla karşılaştırılarak araştırılmıştır. Bu nedenle literatürdeki çalışmalarla farklılık göstermektedir ve bildiğimiz kadarı ile literatürde çalışmamıza benzer bir çalışma olmadığı için tartışma, literatürdeki statin-diyabet ilişkisini inceleyen çalışmaların bir derlemesi gibi sunulacaktır. Ayrıca çalışma verilerimizin retrospektif dosya kayıtlarından alınmış olması, hastaların diyet ve egzersiz durumlarının hastaların sözel beyanına göre kaydedilmiş olması ve diyet ve egzersiz durumunu statin alan ve almayan gruplar arasında objektif olarak kıyaslama şansı olmaması nedeniyle çalışma sonuçlarına dikkatli yaklaşmak gerekmektedir.

Statinler genel olarak iyi tolere edilen güvenli ilaçlar olsalar da, yeni diyabet gelişimi üzerine etkisi ile ilgili çelişkili veriler vardır.^[10-14] Örneğin JUPITER çalışmasında ($s=17802$), rosuvastatin 20 mg/gün ile 1,9 yılda plaseboya göre daha fazla T2DM gelişimi gözlenmiştir ve buna küçük fakat anlamlı bir HbA1c artışının eşlik ettiği gösterilmiştir.^[9] Bunun aksine WOSCOPS çalışmasında ($s=5974$) pravastatin ile T2DM gelişiminin plaseboya kıyasla %30 daha az olduğu gösterilmiştir.^[9] Bu nedenle az sayıdaki pravastatin alan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Ayrıca 13 statin çalışmasının meta analizinde 91140 diyabeti olmayan kişi incelendiğinde statin tedavisinin 4 yılda T2DM gelişim riskini %9 artırdığı gösterilmiştir.^[12] Başka bir meta analizde statinlerin potansiyel diyabetojenik etkisinin doz bağımlı olduğu gösterilmiştir.^[13] Benzer bir sonuç SPARCL çalışmasında da ($s= 3803$) elde edilmiştir.^[13]

Bazı çalışmalar statinlerin bu etkilerini statin

Tablo 3. Statin kullanan hastaların HbA1c ortalamalarının karşılaştırılması

Statin türü	Dağılımı	A1c ortalaması	p *
Simvastatin	%13,4 (s=15)	6,9	<0,05
Atorvastatin	%64,3 (s=72)	7,0	
Rosuvastatin	%22,3 (s=25)	6,8	
Total	%100 (s=112)	(7 vaka dışlandı)	
* Test: One-Way ANOVA			

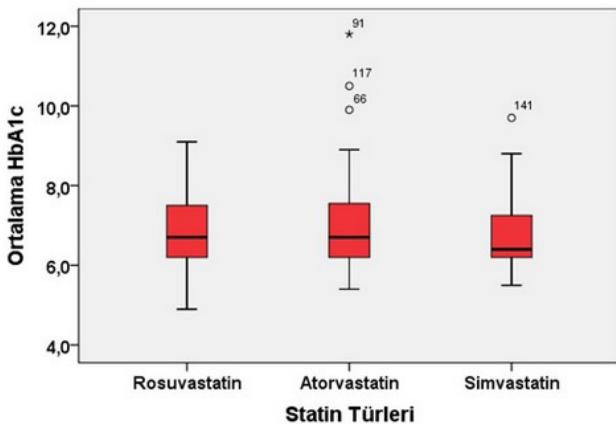
gruplarına göre de karşılaştırmıştır. Bunlardan biri olan PROVE-IT TIMI 22 çalışmasının verilerinin analizinde, 3382 önceden diyabeti olmayan hasta incelendiğinde pravastatin 40 mg ile HbA1c artışı %0,12 saptanırken, atorvastatin 80 mg ile bu artış %0,3 bulunmuştur ($p<0,0001$).^[15] Benzer bir çalışmada T2DM'si olan hastalarda ($n=279$) atorvastatin 10 mg, pravastatin 10 mg veya pitavastatin 2 mg/gün alanlar glisemik kontrol açısından karşılaştırıldığında, glisemik parametrelerin (kan glukozu ve HbA1c) yalnızca atorvastatin alanlarda yükseldiği gözlenmiştir.^[16] Ayrıca HbA1c'deki değişim ile LDL-K düzeyindeki değişim arasında ilişki bulunamadığı için glisemik kontrol üzerine statin etki mekanizmasının lipid profili ile ilgili olmadığı düşünülmektedir. CHIBA çalışmasının alt analizinde T2DM'si ve hiperkolesterolemisi olan 45 Japon hasta 2 mg pitavastatin ve 10 mg atorvastatin ile 12 hafta süre ile randomize edildiğinde atorvastatinin serum glikoalbumin düzeyini belirgin artırdığı, HbA1c düzeyini hafif düzeyde artırdığı ancak pitavastatinin etkisinin olmadığı gösterilmiştir.^[17] Ülkemizde pitavastatin henüz bulunmamaktadır.

Öte yandan statinlerin kardiyovasküler (KV) olayları azaltıcı etkisi ile ilgili kanıtlar da oldukça fazladır. Meta-analiz sonuçlarına göre her 255 hastanın 4 yıl boyunca standart doz statin ile tedavi edilmesi dokuz KV olayı önlerken yalnızca bir statin ilişkili T2DM'ye yol açmaktadır (fayda-zarar oranı= 9:1).^[12] Ayrıca T2DM tedavisi ile mikro vasküler komplikasyon riskinde belirgin azalma görülürken, makrovasküler komplikasyon riskinde azalma daha azdır. Beş randomize çalışmanın meta-analizinde ($n=33040$) hipergliseminin vasküler hastalıklara etkisi incelenmiştir.^[18] Bu meta-analize göre yoğun tedavi ile HbA1c'de %0,9 düşüş ile nonfatal

miyokard enfarktüsü riskinde %17 ve koroner kalp hastalığı riskinde %15 azalma sağlanmış ve inme veya tüm nedenlere bağlı ölümlerde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak glikoz regülasyonu ile elde edilen KV olay riskinde azalma, lipid düşürücü tedaviyle (her 1 mmol/L LDL-K düşüşü ile 8,2 daha az olay) elde edilene göre çok daha az bulunmuştur.^[18]

Bu sonuçlara göre T2DM riskinde küçük artış yanında KV olayları önlemedeki ileri derecedeki faydası nedeni ile statinlerin dislipidemide halen ilk seçenek ilaç olarak kullanılması önerilmektedir.^[11] Ancak bu çalışmaların çoğu yeni diyabet gelişimini saptamak üzere tasarlanan çalışmalardır. Diyabet tanısı olup kan glikoz regülasyonu üzerine etkiyi gösteren veri azdır. Bu sayılan çalışmalardan JUPITER çalışmasında rosuvastatin ile; PROVE-IT TIMI 22 çalışmasında atorvastatin 80 mg ile; Yamakawa ve arkadaşlarının çalışmasında yine atorvastatin 10 mg ile HbA1c artışı saptanmıştır. Eldeki verilere göre kılavuzlar, statinlerin yeni tanı diyabet gelişiminde bir miktar artış yaptığını ve olumlu KVH önleyici etkileri nedeniyle kullanılması gerektiğini bildirirse de, diyabeti olan hastalarda regülasyon bozucu etki ile ilgili çok fazla veri olmadığı için bir yargıya varmak güçtür. Her ne kadar, çok sayıda çalışmada, statinlerle LDL-K düzeyini düşürmenin T2DM'si olan ve olmayan hastalarda KV riskleri azalttığı net olarak gösterilmişse de, diyabeti olan hastalarda hangi statini seçmenin regülasyon üzerine daha olumlu veya olumsuz etki göstereceği konusunda veriler sınırlıdır.^[19-23] Şu an için eldeki sınırlı verilere göre atorvastatin ve rosuvastatinin glukoz regülasyonunu bozduğu, ancak pravastatin ve pitavastatinin glukoz regülasyonu üzerinde etkisiz olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızdaki hastalar da atorvastatin, rosuvastatin ve simvastatin almaktaydılar. Toplu olarak bakıldığı zaman statin kullananların HbA1c düzeyi kullanmayanlara göre %0,6 daha düşük saptanmıştır. Üç statin grubu arasında ise fark yoktur. Bu çalışmalarda ve bizim çalışmamızda doz karşılaştırması yapılamamıştır. Statinlerin yeni diyabet gelişimi üzerine etkisinin doz bağımlı olduğu^[11] düşünüldüğünde glukoz regülasyonu üzerine olası olumsuz etkisinin de doz bağımlı olabileceği düşünülebilir. Bu nedenle ileride yapılacak çalışmalarda değişik statin dozlarının karşılaştırılması yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre statin grubu ilaçların diyabet tanısı olan hastalarda glukoz regülasyonunu bozabildiği saptanmıştır. Ancak çalışmanın



Şekil 1. Statin türlerinin ortalama HbA1c'ye göre dağılımları

retrospektif tasarımı nedeniyle, statin grubu ilaç kullanan hastalar farklı statinleri farklı dozlarda kullandıkları için homojen bir çalışma grubu oluşturmak mümkün olmamıştır. Ayrıca diyabet yaşı nispeten ileri olan vakalardan oluşan çalışma popülasyonu nedeniyle, hiperlipidemi tanısı olmayan ve statin grubu ilaç almayan yeterli sayıda vaka içeren kontrol grubu oluşturmak da oldukça güç görünmektedir.

KV olayları önlemedeki etkinliği nedeniyle şu an için vazgeçilmez olan statin grubu ilaçların T2DM tanısı konulanlarda olası glikoz regülasyonunu bozucu etkisinin klinik önemi ile ilgili yorum yapmak

için yeterli veri olmadığı kanaatindeyiz. Ancak ileride yapılacak olan prospektif olarak planlanmış, daha çok diyabetik vaka sayısı olan, tek bir statin grubunun değişik dozlarını ayrı olarak inceleyen ve karşılaştıran daha uzun takip süreli, kardiyovasküler komplikasyonları da irdeleyen yeni çalışmalar bu konuda daha fazla bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır. En azından T2DM'si olanlarda belki statinlerden bazıları tercih sebebi olabilecek ve bazıları da önerilmeyen grupta yer alabilecektir. Bu sayede belki de kan glikozu regülasyonunda bir miktar daha iyileşme sağlamak mümkün olabilecektir.

Kaynaklar

1. Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2014; 57(12): 2444-52.
2. Ray K. Statin diabetogenicity: Guidance for clinicians. *Cardiovascular Diabetology* 2013; 12 (Suppl 1): 3.
3. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Ethnicity and cardiovascular disease: The incidence of myocardial infarction in white, South Asian, and Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes (U.K. Prospective Diabetes Study 32). *Diabetes Care* 1998; 21: 1271-7.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1): 14-80.
5. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008; 31: 811-22.
6. Rosenson RS. Statins: Can the new generation make an impression? *Expert Opin Emerg Drugs* 2004; 9: 269-79.
7. Ma Y, Culver A, Rossouw J, et al. Statin therapy and the risk for diabetes among adult women: do the benefits outweigh the risk? *The Adv Cardiovasc Dis* 2013; 7(1): 41-4.
8. Rocco MB. Statins and diabetes risk: fact, fiction, and clinical implications. *Cleve Clin J Med* 2012; 79 (12): 883-93.
9. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357-62.
10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
11. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556-64.
12. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-42.
13. Sattar N, Taskinen MR. Statins are diabetogenic – myth or reality? *Atheroscler Suppl* 2012; 13:1-10.
14. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1535-45.
15. Sabatine MS, Wiviott SD, Morrow DA, et al. High-dose atorvastatin associated with worse glycemic control: a PROVE-IT TIMI 22 sub-study [abstract]. *Circulation* 2004; 110 (Suppl 3):834.
16. Yamakawa T, Takano T, Tanaka S, et al. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2008; 15:269-75.
17. Yokote K, Saito Y. Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus: subanalysis of the collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 297-8.
18. 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: 1765-72.
19. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670-81.
20. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-25.
21. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-818.
22. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
23. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 12-47.

Geliş tarihi: 29.09.2015

Kabul tarihi: 04.11.2015

Çevrimiçi yayın tarihi: 22.12.2015

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Dr. Altuğ Kut

e-posta: altugkut@gmail.com

Extended Summary

Is there a relationship between statin use and glysemic control with type 2 diabetic patients?

Introduction: Statins have been agents that are used in the treatment of dyslipidemia for years and have a positive effect on cardiovascular mortality. With diabetes, dyslipidemia usually occurs as low density of high lipoprotein cholesterol, high density of low lipoprotein cholesterol and high triglyceride. Decreased high density lipoprotein and increased low density lipoprotein also predict coronary heart disease with type two diabetic patients. Guidelines suggest that with type two diabetes patients dyslipidemia should be treated aggressively. However recent studies show that statins affect developing type 2 diabetes. Additionally, even though statins are connected to a 9% increase in diabetes outset, it is not clear how they affect glucose regulation.

Methods: The purpose of this study is to examine how statins affect glycemic control in a patient group with type 2 diabetes. With this purpose in mind a sample group was formed by scanning records of patients retrospectively who have applied to any endocrinology polyclinic in a university hospital between the dates of 2008-2013 in light of involvement criteria. In this time period 4342 patients have applied with type 2 diabetes and received required care. When the involvement criteria were applied the group which used statins turned out to be consisted of 119 patients and the group which doesn't use statin was of 28 patients.

Results: Demographic variables were examined by frequency and percentage distribution rates. When the group which uses statins and the group which doesn't use statins were compared, they were equalized regarding age, DM period, medicine used for the treatment of DM (metformin, sulphonyl urea, insulin), anti-hypertensive treatment (diuretics, beta blockers and ARBs) variables. For the comparison, univariate ANOVA (single variable ANOVA) technique was used. $p < 0.05$ value was accepted as statistically significant with a 95% confidence interval. Mean age of the sample group was 66.8 ± 11.6 (31-93) years and the male-female rate was 0.67:1. The mean diabetes period was 10.5 ± 8.9 (1-49) years. The median of LDL measurement that was done during the time period which the patients were monitored was 4 (1-7 measurement). 13.4% (n=15) of the patients used simvastatin, 64.3% (n=72) used atorvastatin and 22.3% (n=25) used rosuvastatin as active ingredients. Only 36.1% of the patients couldn't meet the required LDL measurement levels which was anything higher than 100 mg/dL. Among the patients who used statin, without having any intergroup differences, the rates of meeting the required LDL levels were as such; 37.5% with the ones who use rosuvastatin, 40.9% with atorvastatin and 33.3% with simvastatin. The mean values of HbA1c with the groups which use statins and doesn't use statin were 7.0 ± 0.1 SEM and 6.4 ± 0.2 SEM respectively ($p=0.02$). The mean time period of the observation of the study group is 44.3 ± 35.4 (6-139) months.

Conclusion: As a result, besides statins increase diabetes outsets, it also has a significant negative effect on glucose regulation which is done during patients' monitoring. Statins are still effective on preventing cardiovascular events and thus irreplaceable however the clinical importance of their adverse effects on glucose regulation with patients who are diagnosed with type 2 diabetes should be further studied and statin effect should be further investigated on active substances.