

Obez Tip 2 Diabetik Hastalarda Simvastatin İle Hiperkolesterolemi Tedavisi İnsülin Direnci ve Beta Hücre Fonksiyonunu Etkilemez

Nuri Haksever*

Murat Akgün**

Nursal Gedik***

Kasımpaşa Deniz Hastanesi, İstanbul

* Endokrinoloji Kliniği

** İç Hastalıkları Kliniği

*** Biokimya Kliniği

Obezite ve tip 2 diabetes mellitus insülin direncinin arttığı iki durumdur. Bu hastalarda koroner kalp hastalığı riski de artmıştır. Koroner kalp hastalığı risk faktörlerinden biri de hiperkolesterolemidir. Obez tip 2 diabetik hastalarda hiperkolesterolemiyi tedavi ederken insülin direncindeki değişimi tespit etmek amacıyla bu çalışmayı yaptık.

Çalışmamıza hiperkolesterolemi bulunan 56 tip 2 diabetik obez hasta alındı. Otuzaltı hasta (yaşları 61 ± 16 yıl, vücut kitle indeksi (VKI) 30.5 ± 3.7 kg/m^2 , kolesterol 260 ± 31 mg/dl) simvastatin grubuna ve 20 hasta (yaşları 60 ± 12 yıl, VKI 30.4 ± 4.1 kg/m^2 , kolesterol 256 ± 32 mg/dl) plasebo grubuna alındı. Yirmi dört hafta süren çalışmada günde 10 mg oral simvastatin tedavisi başlamadan önce ve bu süre sonunda 12 saat açlık sonrası glikolize hemoglobin (HbA1c), glisemi, insülin, kolesterol, HDL ve LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri tespit edildi. İnsülin direnci (ID) ve beta hücre fonksiyonu (Bhf) homeostasis model (HOMA) ile hesaplandı. Glisemi regülasyonu amacıyla oral antidiabetik (OAD) ilaç dozunda değişiklik yapılan 25 hasta ayrıca bir grup olarak tekrar değerlendirildi.

Kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri çalışma sonunda istatistiksel anlamlı olarak azalırken ID anlamlı olmayarak azaldı (8.74 ± 16 'dan 6.25 ± 5.8 'e, $p > 0.05$). Bhf ise arttı (79 ± 79 'dan 110 ± 76 'a, $p < 0.05$). ID ve Bhf'ndeki değişikliklerin glisemi regülasyonuna bağlı olduğunu gördük. OAD dozu artırılmayan hastalarda HbA1c (5.8 ± 0.6 'dan 6.9 ± 1.0 'a, $p < 0.05$) artarken ID hafif arttı (3.82 ± 2.9 'dan 4.91 ± 5.6 'ya, $p > 0.05$) ve Bhf azaldı (121 ± 109 'dan 104 ± 73 'e, $p > 0.05$).

Obez tip 2 diabetik hiperkolesterolemik hastalarımızda insülin direncinin simvastatin tedavisi ile değişmediği ve kolesterol düzeyleri düşürülürken koroner kalp hastalığı riskinde başka mekanizma ile artış olmadığı görüldü.

Anahtar Sözcükler : Diabetes mellitus, kolesterol, insülin direnci

Giriş

Her ikisi de aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörü olan obezite ve diabetes mellitus tip 2'de insülin direnci görülür (1). Yükselmiş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri de koroner kalp

hastalığı (KAH) için kuvvetli önceden belirleyicidir (2). Bir çok çalışma hiperinsülinemi veya insülin direncinin veya ikisinin birlikte artmış ateroskleroz riski ile beraber olduğunu göstermiştir (3). Paolisso ve ark. hiperkolesterolemi ile hiperinsülinemi arasında ilişki olduğunu belirttiler (7). Buna zıt olarak hiperinsülineminin olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (1, 8, 9). Raal ve ark. total ve LDL kolesterol düzeylerinin insülin direncini de etkilemediğini bildirdiler (9).

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri kolesterol düzeylerini düşürerek KAH riskini azaltır ve KAH'nın

Yazışma Adresi

Nuri Haksever

Açarkent C-196 Kavacık, İstanbul

Tel : (0.532) 322 74 63

Fax : (0.216) 467 02 54

e-mail : nhaksever@hotmail.com

primer ve sekonder korunmasında bu ajanlardan faydalanılır (2). Statin kullanılarak serum kolesterol konsantrasyonu düşürülen çalışmalarda insülin direncinde değişiklik olduğu saptanmıştır (10-14). Fakat bu çalışmalar non-diabetik hastalarda yapılmıştır. Statinlerin diabet varlığında insülin direnci üzerindeki etkisinin ne oranda değiştiğini test etmek amacıyla obez tip 2 diabetik hiperkolesterolemik hastalarda bu çalışmayı yaptık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Haziran 2001 ve Ocak 2002 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. İnsülin kullanan hastalar, obezite ve/veya hiperkolesterolemi tedavisi gören hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hipertansiyon varlığı ve tedavisi dikkate alınmadı. Diabetik hastaları çalışmaya alırken diabet yaşı, glisemi regülasyonu ve aldıkları oral antidiabetik ilaç dozları da önemsenmedi. Çalışmamıza yazılı onay kağıdı veren 20'si kontrol olmak üzere 56 obez diabetik hiperkolesterolemik hasta alındı. Tablo 1'de çalışmamıza alınan hiperkolesterolemisi bulunan obez tip 2 diabetik hastaların özellikleri görülmektedir.

Tüm hastaların boyu ve kilosu ölçülüp vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Glikolize hemoglobinin (HbA1c), glisemi, insülin, kolesterol, HDL ve LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini tespit amacıyla 12 saat açlık sonrası kanları alındı.

Kontrol grubu olarak ayrılan 20 hasta hariç, tüm hastalara günde tek doz saat 22:00'da oral 10 mg simvastatin tedavisi başlandı. Tedaviye 24 hafta süre ile devam edildi. Bu süre sonunda başlangıç ölçümleri tekrarlandı.

Glisemi regülasyonu amacıyla kullanılan antidiabetik ilaç dozlarında değişikliğe izin verildi. Bu hastalar ayrıca değerlendirildi. Kontrol grubu olarak 20 hastaya ise sadece oral antidiabetik dozunda

Tablo 1. Hiperkolesterolemik obez diabetik hastalarımızın karakteristikleri

	Simvastatin	Plasebo	p
No	36	20	
Age (year)	61±16	60±12	ns
Diabet yaşı	10.3±4.6	9.9±5.6	ns
VKI (kg/m ²)	30.5±3.7	30.4±4.1	ns
HbA1c (%)	8.93±3.36	8.88±3.52	ns
Total-Kol. (mg/dl)	260±31	256±32	ns

değişiklik yapılmasına izin verilerek simvastatin veya diğer lipid düşürücü ilaçlar verilmedi.

İnsülin ölçümü için DPC coat a count insulin TKIN1 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) kiti kullanıldı. RIA yöntemi ile çalışıldı. HbA1c kolon kromatografisi yöntemiyle (15) ve İzolab HbA1c kiti kullanılarak, glikoz glikoz oksidaz yöntemiyle kolorimetrik olarak (15), trigliserid ve kolesterol enzimatik Trinder yöntemiyle (16), HDL-C çöktürücü olarak phosphotungstate/Mg kullanılarak enzimatik Trinder yöntemiyle (16) RA -1000 otoanalizöründe ölçüldü. LDL-C ise Friedewald formülüne göre hesaplandı (17).

İnsülin direnci (ID) ve beta hücre fonksiyonu (Bhf) homeostasis model (HOMA) ile hesaplandı (18).

Tüm değerler ortalama±standard sapma olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki farklılığı göstermede "Student t test" kullanıldı. Anlamlılık (p) değeri olarak 0.05 kabul edildi. Değerler arasında korelasyonu göstermek için Pearson correlation coefficient kullanıldı. İstatistik hesapları SPSS programında yapıldı.

Bulgular

Simvastatin verilen hastaların çalışma öncesi ve sonrası değerleri Tablo 2'de görülmektedir. Plasebo verilen hastaların çalışma öncesi ve sonrası değerleri Tablo 3'de görülmektedir.

Çalışma sırasında simvastatin kullanan 25 hastanın glisemi regülasyonu amacıyla kullandıkları oral antidiabetik (OAD) ilaç dozunda değişiklik yapıldı. Bu hastalar ayrıca bir grup olarak tekrar değerlendirildiler. Tablo 4'de OAD dozu değiştirilen ve Tablo

Tablo 2. Simvastatin tedavisinden önce ve sonra elde edilen değerler

	Başlangıç	Son	p
No	36	36	
VKI (kg/m ²)	30.5±3.7	30.5±3.8	ns
AKŞ (mg/dl)	160±66	131±33	<0.005
HbA1c (%)	8.93±3.36	6.61±1.19	<0.0005
İnsülin (mU/l)	17.7±19.8	18.3±13.9	ns
Total-Kol. (mg/dl)	260±31	217±46	<0.0005
HDL-C (mg/dl)	47.4±13.1	49.5±13.6	ns
LDL-C (mg/dl)	175±32	137±37	<0.0005
Trigliserid (mg/dl)	186±97	154±81	<0.05
İnsülin direnci	8.74±16.0	6.25±5.82	ns
hücre fonksiyonu	78.8±79	110±76	<0.05

5'de de OAD dozu değiştirilmeyen 11 hastadaki sonuçlar görülmektedir.

Tablo 3. Plasebo kullananlarda tedaviden önce ve sonra elde edilen değerler

	Başlangıç	Son	p
No	20	20	
VKI (kg/m ²)	30.4±4.1	30.6±3.1	ns
AKŞ (mg/dl)	159±69	139±28	<0.05
HbA1c (%)	8.88±3.52	6.52±2.1	<0.0005
İnsülin (mU/l)	16.9±18.6	17.5±11.5	ns
Total-Kol. (mg/dl)	256±32	250±46	ns
HDL-C (mg/dl)	46.3±12.9	45.9±11.4	ns
LDL-C (mg/dl)	173±34	172±41	ns
Trigliserid (mg/dl)	182±94	160±89	ns
İnsülin direnci	8.56±14.3	6.05±5.76	ns
hücre fonksiyonu	78.8±79	106±79	<0.05

Tablo 4. OAD dozu değiştirilen (+) hastalarda tedaviden önce ve sonra elde edilen değerler

	Başlangıç	Son	p
No	25	25	
VKI (kg/m ²)	30.6±3.8	30.6±4	ns
AKŞ (mg/dl)	180±69	134±35	<0.001
HbA1c (%)	10.3±3.1	6.5±1.3	<0.0005
İnsülin (mU/l)	19.4±22.7	19.7±14.6	ns
Total-Kol. (mg/dl)	264±31	227±46	<0.0005
HDL-C (mg/dl)	47.6±13.3	49.9±14.1	ns
LDL-C (mg/dl)	175±33	144±36	<0.0005
Trigliserid (mg/dl)	205±109	173±87	ns
İnsülin direnci	10.9±18.8	6.84±5.92	ns
hücre fonksiyonu	60.2±54.5	113±79	<0.004

Tablo 5. OAD dozu değiştirilmeyen (-) hastalarda tedaviden önce ve sonra elde edilen değerler

	Başlangıç	son	p
No	11	11	
VKI (kg/m ²)	30.3±3.8	30.5±3.6	ns
AKŞ (mg/dl)	114±20	126±28	ns
HbA1c (%)	5.76±0.63	6.86±0.98	<0.05
İnsülin (mU/l)	13.9±10.8	15.1±12.4	ns
Total-Kol. (mg/dl)	251±32	192±39	<0.0005
HDL-C (mg/dl)	47.0±13.3	48.5±12.6	ns
LDL-C (mg/dl)	174±31	120±37	<0.0005
Trigliserid (mg/dl)	141±36	110±41	<0.05
İnsülin direnci	3.82±2.9	4.91±5.6	ns
hücre fonksiyonu	121±109	104±73	ns

Tablo 6. İnsülin direnci ve beta hücre fonksiyonunda oluşan farklılıklar ile tedavi sonucunda diğer parametrelerde oluşan değişiklikler arasındaki korrelasyonlar

	Group I		Group II	
	IR	cf	IR	cf
f HbA1c	0.41 (<0.05)	-0.46 (<0.05)		
f AKŞ	0.65 (<0.001)	-0.55 (<0.05)	0.66 (<0.05)	-0.84 (<0.001)
f İnsülin	0.83 (<0.0005)	0.45 (<0.05)	0.79 (<0.0005)	
f Trigliserid				-0.65 (<0.05)

Grup I: OAD dozu değiştirilen 25 hasta

Grup II: OAD dozu değiştirilmeyen 11 hasta

Tartışma

Metabolik sendromun komponentleri arasındaki ilişki bir çok çalışmada ortaya konmuştur (19-21). Bunlardan obezite ve diabetes mellitus tip 2 insülin direncinin görüldüğü hastalıklar arasındadır (1). Hiperkolesterolemik hastalarda da bir çalışma hiperinsülinemi olduğunu göstermiştir (7). Biz yaptığımız çalışmada ise hiperkolesterolemi ile hiperinsülinemi ve insülin direnci arasında ilişki saptamadık (22). Fakat statin kullanımı ile insülin konsantrasyonunun değiştiğini gösteren kısıtlı sayıda yayın mevcuttur (11-14).

Sheu ve ark. (14) tip IIA hiperlipoproteinemili (HLP) hastalarda 3 ay pravastatin kullanımı ile hipertrigliseridemi, insülin direnci ve hiperinsülinemini düzelmediğini, hatta biraz kötüleştiğini bildirdiler. Chan ve ark. (11-13) ise yaptıkları 3 ayrı çalışmada değişik dozda ve sürede statin kullanımı ile insülin konsantrasyonlarında düzelmeyi bildirdiler. Fakat bu çalışmalar non-diabetik hastalarda yapılmıştı ve insülin direnci değerlendirilmemişti.

Diabetik hastalarda ise tek bir çalışma bulduk. Simvastatin (10 mg/gün) ve atorvastatin (5 mg/gün)'in karşılaştırmalı olarak kullanıldığı bu 8 haftalık çalışmada HOMA ile insülin direnci hesaplandı. Simvastatin ile trigliserid konsantrasyonu %19.7±2.8 (p<0.03), HOMA indeksi %9.1±0.9 (p<0.05), HbA1c %7.1±0.4 (p<0.05) azaldı. Trigliserid düzeylerindeki değişikliğin HOMA indeks ile önemli derecede korrele (r=0.44, p<0.001) olduğunu gösterdiler (r=0.44, P<0.001) (10).

Çalışmamızda simvastatin tedavisinin obez tip 2 diabetik hastalarda total ve LDL-kolesterol üzerinde önemli derecede etkin olduğunu saptadık. Çalışma sonunda açlık glisemi, HbA1c anlamlı derecede

düzelirken insülin düzeylerinde değişiklik saptanmadı. Bu da bize hiperkolesterolemi ile hiperinsülinemi arasında ilişki olmadığını gösteren bir kanıttır. Ama insülin direnci anlamlı olmasa da %28 oranında azaldı. Trigliserid düzeyleri de %17 ($p<0.05$) oranında azalırken beta hücre fonksiyonunda %37 ($p<0.05$) artış saptandı. Çalışmamız Paolissa ve ark.'nın yaptığı çalışma ile benzer sonuçlar vermesine rağmen insülin direncinde istatistiksel anlamlı olmasa da görülen azalma ve beta hücre fonksiyonundaki düzelme çalışma sırasında oral antidiabetik ilaçların dozunun artırılması ve glisemi regülasyonunun düzelmesine bağlı olabilir. Plasebo kullanılan ve oral antidiabetik ilaç dozu artırılıp glisemi regülasyonu sağlanan kontrol grubu hastalarda da insülin direncinin %29 ($p>0.05$) oranında azalması bunun kanıtıdır. Simvastatin verilen ve OAD dozu artırılan hastalar incelendiğinde insülin direncinde %36 ($p>0.05$) ve beta hücre fonksiyonunda %89 ($p<0.05$) oranında düzelme görülmesi ve OAD dozu artırılmayan hastalarda ise insülin direncinde %29 ($p>0.05$) ve beta hücre fonksiyonunda %13 ($p>0.05$) oranında bozulma saptanması bu tezimizi doğrular niteliktedir. Hastaların glisemi regülasyonunun bozulmasına veya düzelmesine paralel insülin direnci ve beta hücre fonksiyonunda değişimler saptandı. Fakat bu değişiklikler simvastatinin lipidler üzerindeki etkisini değiştirmedi. Total Kolesterol ve LDL-C düzeyleri 6 aylık periyotta düşük doz simvastatin ile anlamlı derecede düştü. Kolesterol düzeylerinde düşme çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır. Fakat statinlerin insülin direnci ve hücre fonksiyonu üzerine olan etkileri hala tartışmalıdır.

Bu çalışmamızdan önce yapılan çalışmada, hücre fonksiyonu değerlendirilmemişti. Biz çalışmamızda, simvastatin kullanımının insülin direnci üzerine olumlu veya olumsuz etkisi olmadığını ve obez diabetik hiperkolesterolemik hastalarda antidiabetik tedaviyle sağlanan hücre fonksiyonunu artırıcı etkisini yok etmediğini gördük.

Kaynaklar

1. Galvan AQ, Santoro D, Natali A, Sampietro T, Boni C, Masoni A, Buzzigoli G, Ferrannini E. Insulin sensitivity in familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 42(10): 1359-1364, 1993.
2. Best JD, Jenkins AJ. Novel agents for managing dyslipidaemia. *Expert Opin Investig Drugs (Abst)* 10(11): 1901-1911, 2001.
3. Haffner SM, Miettinen H. Insulin resistance implication: for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 103: 152-162, 1997.
4. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwege E. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: The Paris Prospective Study. 15 year follow-up. *Diabetologia* 34: 356-361, 1991.
5. Pyorola K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J. Plasma insulin as a coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and the predictive value during 9,5 year follow-up of the Helsinki Policemen Study population. *Acta Med Scand* 70 (Suppl.): 38-52, 1985.
6. Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 2: 154-160, 1979.
7. Paolisso G, Ferrannini E, Sgambato S, Varricchio M, D'Onofrio F. Hyperinsulinemia in patients with hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 75(6): 1409-1412, 1992.
8. Sheu WH, Shieh SM, Fuh MM, Shen DD, Jeng CY, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance, and hyperinsulinemia. Hypertriglyceridemia versus hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 13(3): 367-370, 1993.
9. Raal FJ, Panz VR, Pilcher GJ, Joffe BI. Atherosclerosis seems not to be associated with hyperinsulinaemia in patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 246(1): 75-80, 1999.
10. Paolisso G, Barbagallo M, Petrella G, Ragno E, Barbieri M, Giordano M, Varricchio M. Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patients. *Atherosclerosis* 150(1): 121-127, 2000.
11. Chan P, Huang TY, Tomlinson B, Lee C, Lee YS. Short-term safety and efficacy of low-dose simvastatin in elderly patients with hypertensive hypercholesterolemia and fasting hyperinsulinemia. *J Clin Pharmacol* 37(6): 496-501, 1997.
12. Chan P, Tomlinson B, Lee CB, Pan WH, Lee YS. Beneficial effects of pravastatin on fasting hyperinsulinemia in elderly hypertensive hypercholesterolemic subjects. *Hypertension* 28(4): 647-651, 1997.
13. Chan P, Lee CB, Lin TS, Ko JT, Pan WH, Lee YS. The effectiveness and safety of low dose pravastatin in elderly hypertensive hypercholesterolemic subjects on antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 8(11): 1099-1104, 1995.
14. Sheu WH, Shieh SM, Shen DD, Fuh MM, Jeng CY, Chen YD, Reaven GM. Effect of pravastatin treatment on glucose, insulin, and lipoprotein metabolism in patients with hypercholesterolemia. *Am Heart J* 127(2): 331-336, 1994.
15. Caraway WT, Watts NB: Carbohydrates. Textbook of Clinical Chemistry (Ed: Tietz) Nw: Philadelphia WB Saunders Comp: 1986, 775-828.

16. Stein EA. Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins: Textbook of Clinical Chemistry (Ed: Tietz) Nw: Philadelphia WB Saunders Comp: 1986, 829-900.
17. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* **18**: 492 - 502, 1972.
18. Haffner SM, Gonzales C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* **19**(10): 1138-1141, 1991.
19. Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and β -cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* **32** (Suppl. 3): 24-34, 2002.
20. Caro JF. Clinical review 26: Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* **73**: 691-695, 1991.
21. Campbell PJ, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* **70**: 1114-1118, 1990.
22. Haksever N, Vardar A, Demirci M: Simvastatin tedavisi ve obezite non-diabetik hiperkolesterolemil hastalarda HOMA ile deęerlendirilen insülin direnci ve beta hücre fonksiyonunu etkiler. 2002 Türk Obezite Kongresi 24-27 Nisan 2002 Kemer-Antalya. PS 6/35. S: 112.