

## Karotid endarterektomi geçiren hastalarda kontrolsüz diyabetin statin kullanan ve kullanmayan hastalarda LDL seviyelerine etkisi\*

Mehmet Öç<sup>1</sup>, İpek Duman<sup>2</sup>, Hüsamet Vatansev<sup>3</sup>, Murat Şimşek<sup>1</sup>, Oğuzhan Arun<sup>4</sup>, Bahar Öç<sup>4</sup>, Ateş Duman<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya

<sup>2</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Konya

<sup>3</sup>Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

<sup>4</sup>Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

### Özet

**Amaç:** Çalışmanın amacı Karotid endarterektomi geçiren hastalarda kontrolsüz diyabetes mellitusun (DM) uzun süreli statin kullanan ve kullanmayan hastalarda Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) seviyelerine etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** Ateroskleroz nedeniyle karotid endarterektomi geçiren 40 hastanın ameliyat öncesi LDL seviyeleri retrospektif olarak analiz edildi. Tüm hastalar en az 1 yıldır statin kullanıyordu. HbA1C seviyelerinin % 6,4'den fazla olması kontrolsüz DM kriteri kabul edildi (D+). Diğer hastalar diyabet olmayan gruplara alındı (D-). Grup 1: D+ statin kullanan (n=9), grup 2: D- statin kullanan (n=10), grup 3: D+ statin kullanmayan (n=8), grup 4: D- statin kullanmayan (n=13) hastalardan oluştu. İstatistiksel değerlendirme için Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney testleri kullanıldı. p<0,05 = anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Demografik veriler benzerdi. Grup 1, 2, 3 ve 4 için LDL seviyeleri sırasıyla 125,0±8,7 mg/dl, 95,0±7,0 mg/dl, 133,5±10,0 mg/dl, 114,0±10,2 mg/dl olarak bulundu. Statin kullanan ve kullanmayan kontrolsüz diyabet hastalarının LDL seviyeleri diğer gruplardan anlamlı derecede yüksekti (p<0,05). Statin kullanan diyabetik hastaların LDL seviyeleri de statin kullanan normal hastalardan daha yüksekti (p<0,05). Kontrolsüz diyabet olan hastaların LDL seviyeleri statin kullanan ve kullanmayan gruplarda benzerdi (p>0,05). Diyabet olmayan hastaların LDL seviyeleri benzer bulundu (p>0,05).

**Sonuç:** Bu çalışma, kontrolsüz diyabeti olan ateroskleroz hastalarının LDL seviyelerinin, statin kullansınlar ya da kullanmasınlar diyabet olmayan ateroskleroz hastalarından daha yüksek olduğunu göstermiştir. İleri çalışmaların kanıtlanmış ateroskleroza olan hasta gruplarında çok merkezli ve yüksek vaka sayılı olarak yapılmasının uygun olacağı görüşündeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Ateroskleroz, Statin, Karotid endarterektomi, LDL

### Abstract

**Introduction:** This study aims to assess the effects of uncontrolled diabetes mellitus (DM) on LDL levels of atherosclerotic patients on long term statins and patients not on statins.

**Material and Methods:** LDL levels of 40 patients undergoing carotid endarterectomy due to atherosclerosis were retrospectively analyzed. All statin users were on statins for >1yr. Patients with HbA1C levels of >6.4% were considered as uncontrolled DM (D+). All other patients were non diabetics (D-). Group1: D+, statin user (n=9), group 2: D- statin user (n=10), group 3: D+ non statin user (n=8), and group 4: D- non statin user (n=13). LDL levels are given as mg/dl, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests were used for statistics. p<0.05 = significant.

**Results:** Demographic data were similar. LDL levels for groups 1, 2, 3 and 4 were 125.0±8.7 mg/dl, 95.0±7.0 mg/dl, 133.5±10.0 mg/dl, 114.0±10.2 mg/dl respectively. LDL levels of uncontrolled diabetic patients on and off statins were significantly higher than normal patients (p<0.05). LDL levels were similar in both uncontrolled diabetic patient groups (p>0.05). LDL levels of non-diabetic patients on statins was similar to off statin non-diabetic patients (p>0.05).

**Conclusions:** Results of this study suggest that atherosclerotic patients with uncontrolled diabetes who are either on or off statin therapy have higher LDL results compared to non-diabetic atherosclerotic patients. Further multicenter studies with higher number of patients with proven atherosclerosis are needed.

**Key words:** Atherosclerosis, Statin, Carotid endarterectomy, LDL

### Genel Tıp Derg 2016;26(2):50-52

Alınan: 16.12.2015 / 18.12.2015 / Yayınlanma 15.07.2016

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Öç, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya

E-posta: mehmetoc@hotmail.com

## Amaç

Diabetes Mellitus (DM) başta ateroskleroz olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerinin başında gelmektedir. Günümüzde dünyada DM prevalansı 370 milyon vakanın üstünde kabul edilmektedir (1). 1970'li yıllardan bu yana kullanılan statinler günümüzde en çok reçete edilen ilaç grubudur (2). Ateroskleroz ve buna bağlı gelişen kalp ve damar hastalıklarının önlenmesinde etkinlikleri bilinmektedir (2,3). DM'un kanıtlanmış ateroskleroz hastalarındaki statin tedavisi üzerindeki etkinliği konusunda az sayıda çalışma vardır (4). Bu nedenle biz bu retrospektif çalışmada ateroskleroza bağlı karotis arter stenozu nedeniyle karotid endarterektomi geçiren hastalarda kontrolsüz DM'un statin kullanan ve kullanmayan hastalarda serum Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) seviyelerine olan etkilerini araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya gerekli onaylar alınarak Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD'da 2011-2014 yılları arasında karotis arter stenozu tanısıyla opere edilen 40 hasta dahil edildi. Ameliyat öncesi rutin olarak ölçülen LDL ve hemoglobin A1C (HbA1C) seviyeleri retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. HbA1C seviyesi >% 6,4'den fazla olan hastalar kontrolsüz DM olarak kabul edildi. Hastalar kontrolsüz DM (D+) ve DM olmayan (D-) hastalar olarak ayrıldıktan sonra, son bir yıl içinde düzenli statin (Atorvastatin) kullanıp kullanmadıklarına göre alt gruplara ayrıldılar. Grup 1: D+ statin kullanan (n=9), grup 2: D- statin kullanan (n=10), grup 3: D+ statin kullanmayan (n=8), grup 4: D- statin kullanmayan (n=13) hastalardan oluştu. Hastaların yaşları, vücut kütle indeksleri (BMI), diyabetin tipi (Tip 1 veya Tip 2), diyabetin süresi, sigara kullanımı, hipertansiyonun varlığı ve kullanılan statin dozları kaydedildi. Tüm grupların ortalama LDL değerlerinin farklı olup olmadığı değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme için Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney testleri kullanıldı.  $p < 0,05$  = anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Demografik veriler benzerdi (Tablo 1). D+ hastaların ortalama HbA1C seviyesi % 7,9±1,4 idi. Grup 1, 2, 3 ve 4 için LDL seviyeleri sırasıyla 125,0±8,7 mg/dl, 95,0±7,0 mg/dl, 133,5±10,0 mg/dl, 114,0±10,2 mg/dl olarak bulundu (Tablo 1). Statin kullanan ve kullanmayan kontrolsüz di-

yabet hastalarının LDL seviyeleri diğer gruplardan anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0,05$ ). Statin kullanan diyabetik hastaların LDL seviyeleri de statin kullanan normal hastalardan daha yüksekti ( $p < 0,05$ ). Diyabet olan hastaların LDL seviyeleri statin kullanan ve kullanmayan gruplarda benzerdi ( $p > 0,05$ ). Diyabet olmayan hastaların LDL seviyeleri statin kullanan ve kullanmayan gruplarda benzerdi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 1:** Grupların demografik verileri, diyabet özellikleri, risk faktörleri, statin kullanımları, LDL seviyeleri.

	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=10)	Grup 3 (n=8)	Grup 4 (n=13)
Yaş	56.5±11.9	53.9±9.6	57.5±10.3	58.3±6.7
Cinsiyet (E/K) n	6/3	6/4	5/3	8/5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.4±9.1	30.7±7.4	31.9±6.1	30.8±6,7
Tip 1 DM	-	-	-	-
Tip 2 DM	9	-	8	-
DM süresi yıl	1	2	-	-
	3	2	-	-
	5	4	-	-
Sigara kullanımı (E/K)	4/1	6/2	5/2	6/2
Hipertansiyon	5	4	5	4
Atorvastatin 20 mg	6	8	-	-
Atorvastatin 40 mg	3	2	-	-
LDL (mg/dl)	125.0±8.7	95.0±7.0*	133.5±10.0	114.0±10.2*

Grup 1: Sonuçlar sayısı (n) ya da ortalama±SD olarak verilmiştir.  $p < 0,05$  = anlamlı; \*grup 1 ve 3'e göre.

## Tartışma

DM'lu hastalarda statinlerin aterosklerozu engelleyici etkileri daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (3,5). Heart Protection Study (HPS) 5963 erişkin hastada 40 mg simvastatin kullanımının plaseboya oranla major vasküler hastalıklarda %25lik azalmaya neden olduğunu ortaya koymuştur (6). Benzer olarak The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) çalışması iki yıl süre ile atorvastatin kullanımının benzer şekilde major kardiyovasküler olaylarda %37 azalmaya neden olduğunu göstermiştir (7). Bir meta analizde DM'lu hastalarda kolesterol tedavisinin genel mortaliteyi %9 azalttığını bulmuştur (8). Tüm bu çalışmalar statinlerin LDL kolesterol seviyelerinin düşürülmesinde etkin olduğunu bulmuşlarsa da çalışma-

lara dahil edilen hastalar ateroskleroz riskinde olan genel erişkin hastalardır. Bizim çalışmamızda hasta sayıları kısıtlı olmasına rağmen çalışmaya dahil edilen hastalarda ateroskleroz yapılan tetkiklerle kanıtlanmıştı. Metodolojideki bu farklılık nedeniyle bizim LDL sonuçlarımız ilerlemiş aterosklerotik arter hastalığı olan hastaların profilini yansıtmaktadır.

DM'lu hastalarda yüksek LDL ve düşük HDL seviyeleri kardiyovasküler hastalık riskini birbirinden bağımsız olarak yükseltirler (9). DM'daki hiperglisemi mikrovasküler hasar riski taşımakla birlikte DM'lu hastalarda görülen aterojenik dislipidemi yüksek LDL, düşük HDL ve yüksek trigliserit (TG) seviyelerine bağlanmaktadır. Bu triadın bir nedeni olarak insülin direnci gösterilmiştir (10). İnsülin rezistansı viseral yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin (FFA) salınımının inhibisyonunu bozar. Karaciğere gelen yüksek miktardaki FFA, LDL'de yüksek artışa yol açar. TG'lerdeki yükseliş de düşük HDL ve yüksek LDL seviyelerine katkıda bulunur (11). Kanıtlanmış aterosklerozu olan DM'lu hastalarda LDL'nin statin kullanımına rağmen statin kullanmayan DM'suz hastalardan daha yüksek çıkması insülin direnci mekanizmasının bu hastalarda muhtemelen etkin rol aldığını düşündürmektedir.

Son yıllarda uzun süreli düzenli statin kullanan hastalarda DM insidansının arttığına dair yayınlar bulunmaktadır. Klinik sonuçlara yönelik çalışmalar statin sonrası DM riskinde % 20-30 artış göstermektedir (12). Diğer taraftan hayvan çalışmaları insülin direncinde iyileşme ortaya koymaktadırlar (13). Genellikle kabul edilen görüş kardiyovasküler hastalıklar ve buna bağlı ölüm riskinin DM insidansındaki artıştan daha yüksek olduğu, bu sebeple DM'lu hastalarda statin tedavisinin kesilmemesi yönündedir. Bizim klinik olarak aterosklerozu kanıtlanmış hastalarımızda hem kontrolsüz DM'lu hastalar hem de kan şekeri normal DM'u olmayan hasta grupları bulunuyordu. Bunun yanı sıra hastaların bir kısmı (yaklaşık yarısı) uzun süreli tedavi görmüş iken, diğer kısmı statin kullanmayan hastalardan oluşuyordu. Hasta profili açısından her dört grupta da hasta bulunuyordu. Bizim sonuçlarımız, kontrolsüz DM'un düzenli kullanılsa da statinlerin LDL düşürücü etkileri üzerine olumsuz etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Öyle ki sonuçlarımızda kontrolsüz DM olan hastaların LDL seviyeleri DM'suz hastalarla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunun yanı sıra kontrolsüz DM'lu hastalar bir yılı aşkın süre

ile benzer dozda statin kullanmalarına rağmen LDL seviyeleri statin kullanan DM'lu olmayan hastalardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. İleri çalışmaların kanıtlanmış aterosklerozu olan hasta gruplarında çok merkezli ve yüksek vaka sayılı olarak yapılmasının uygun olacağı görüşündeyiz.

## Kaynaklar

1. IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;109:461-5.
2. Whayne TF Jr. Atherosclerosis: current status of prevention and treatment. *Int J Angiol* 2011;20:213-22.
3. Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiol Clin* 2014;32:439-55.
4. Carmena R. Type 2 diabetes, dyslipidemia, and vascular risk: rationale and evidence for correcting the lipid imbalance. *Am Heart J* 2005;150:859-70.
5. Maki KC, Dicklin MR, Baum SJ. Statins and diabetes. *Cardiol Clin* 2015;33:233-43.
6. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, 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.
9. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
10. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
11. Eeg-Olofsson K, Gudbjörnsdottir S, Eliasson B, Zethelius B, Cederholm J; NDR. The triglycerides-to-HDL-cholesterol ratio and cardiovascular disease risk in obese patients with type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106:136-44.
12. Kei A, Rizos EC, Elisaf M. Statin use in prediabetic patients: rationale and results to date. *Ther Adv Chronic Dis* 2015;6:246-51.
13. Naples M, Fredico LM, Xu E, Nelken J, Adeli K. Effect of rosvastatin on insülin sensitivity in an animal model of insülin resistance: evidence of statin-induced hepatic insülin sensitization. *Atherosclerosis* 2008;198:94-103.