

## Pitavastatin ve diyabet gelişimi

### Pitavastatin and new diabetes development

Dr. Şengül Beyaz, Dr. Kubilay Ükinç#

Batman Bölge Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Batman

#Florence Nightingale Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ünitesi, İstanbul

**Özet-** Dislipideminin yönetimi kardiyovasküler hastalığın tedavisinde merkezi bir rol oynar. Toplum genelinde ve tip 2 diabetes mellitus hastalarında statinler kardiyovasküler profilaksinin köşe taşıdır. Ancak statin tedavisi özellikle bu rahatsızlığa eğilimli hastaları tip 2 diyabete yatkınlıştırmaktadır. Bazı statinler hastalarda kan şekerinde artışlarla ilişkilendirilirken diğerlerinde glikoz veya diyabetojenik kapasitelerine göre kişiden kişiye değişerek herhangi bir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir. Pitavastatin statin sınıfının yeni bir üyesidir. Pitavastatin enflamasyon ve lipit oksidasyonunu, adipoziteyle ilişkili metabolik değişiklikleri azaltabilen, endotel fonksiyonunu, glikoz metabolizması ve böbrek fonksiyonunu iyileştirebilen birçok pleiotropik etkiye sahiptir.

**Summary-** Managing dyslipidaemia is central to the management of cardiovascular disease. Statins are the cornerstone of cardiovascular prevention for general population, and in patients with type 2 diabetes mellitus. However, statin therapy predisposes to type 2 diabetes, particularly in patients with predisposition to this condition. Some statins have been associated with increases in blood glucose in patients, and others have shown to have neutral effects, varying from one another their glucose or diabetogenic capacity. Pitavastatin is a new member of the statin class. And pitavastatin has a number of pleiotropic effects that can reduce inflammation and lipid oxidation, improve endothelial function, reduce the metabolic changes associated with adiposity, and improve glucose metabolism and renal function.

**S**tatın kullanımı non-diyabetik kişilerde gliseminin yükselmesine ve diyabetik kişilerde ise gliseminin bozulmasına yol açıyor gibi görülmektedir. Özellikle intensif statin tedavisinde moderate tedaviye göre belirgin olarak fazla görülmektedir<sup>[1]</sup> (Tablo 1). Fakat yine de 2010 tarihine kadar yayımlanan çalışmaların metaanalizinde kafa karıştırıcı sonuçlara erişilmişti. Fakat yine de ister lipofilik ister hidrofilik tüm statin moleküllerinde çok hafif bir diyabet gelişimine yatkınlık ve/veya bozulmuş kan şekeri profilleri gösterilmiştir. Bu yıllarda yapılan metaanalizlerde diyabet gelişme odds ratio oranı 1,02 idi.<sup>[2]</sup> Fakat Jüpiter çalışması sonuçları ile bu kafa karıştırıcı sonuçlar biraz daha keskinleşmiş ve diyabet gelişme odds ratio oranı 1.12 gibi bulunmuştur. Özellikle de intensif statin dozlarında bu durum daha baskın ve belirgin olduğu da vurgulanmaktadır.<sup>[3]</sup> En son 2015 yılında yapılan metaanalizlerde de bu oran tekrar 1.11 olarak belirlenmiştir.<sup>[4]</sup> Statin kullanan hastalarda sadece

HMG Co A Reductase enzimi inhibisyonu ve sonrasında gelişen metabolik bozukluklar diyabet gelişimi için suçlansa da hastanın tip 2 diyabet açısından aile hikayesi olması, hipertansiyon, obezite, erken yaşta gelişen aterosklerotik olayların varlığı ve bazı diyabetes mellitus a yatkınlık yaratan gen ekspresyonlarının varlığı diyabet gelişimini kolaylaştırmaktadır.

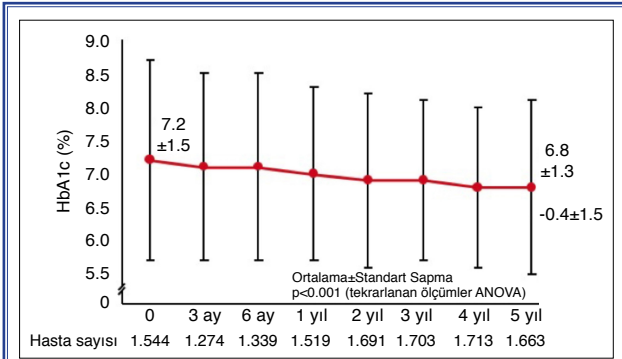
#### Tüm Statinler Aynı mı?

Rutin klinik kullanımda olan yedi statin bulunmaktadır – pitavastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin ve rosuvastatin-, fakat bu ilaçların diyabet başlangıcı üstündeki etkileri statin türüne göre farklılık göstermektedir. Açık etiketli plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda pravastatinin insülin duyarlılığını belirgin şekilde geliştirdiği ortaya konulmuş olsa da simvastatin, atorvastatin ve rosuvastatin üzerine kafa karıştırıcı ve nötr veya ge-

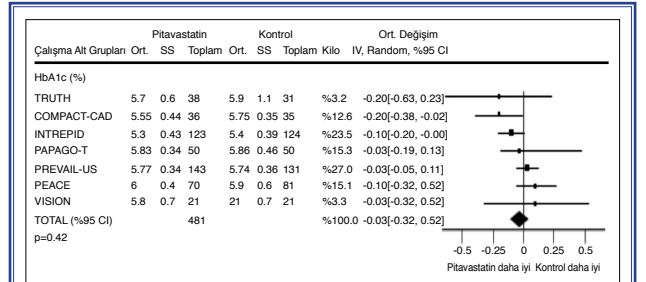
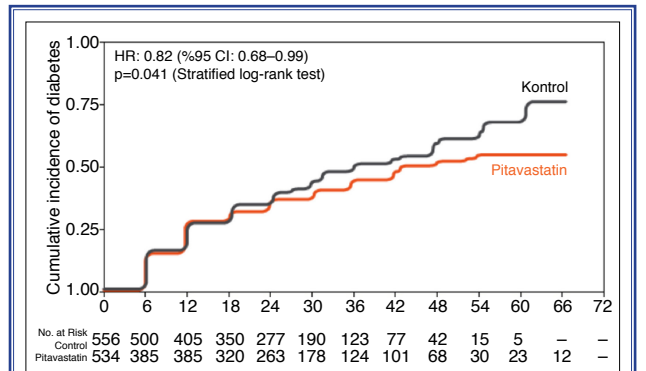


**Tablo 1.** Özellikle yüksek yoğunluklu statin tedavisinde orta yoğunluklu tedaviye göre belirgin olarak fazla görülmektedir<sup>[1]</sup>

	Olgu / Toplam, No. (%)			Risk Oranı (%95 CI)
	Yoğun Doz	Orta Doz	IR (%95 CI)	
<b>Diyabet olgusu</b>				
PROVE IT-TIMI 22, 2004	101/1707 (5.9)	99/1688 (5.9)	1.01 (0.76–1.34)	
A – Z, 2004	65/1768 (3.7)	47/1736 (2.7)	1.37 (0.94–2.01)	
TNT, 2005	418/3798 (11.0)	358/3797 (9.4)	1.19 (1.02–1.38)	
IDEAL, 2005	240/3727 (6.4)	209/3724 (5.6)	1.15 (0.95–1.40)	
SEARCH, 2010	625/5398 (11.6)	587/5399 (10.9)	1.07 (0.95–1.21)	
Toplam risk oranı	1449/16408 (8.8)	1300/16344 (8.0)	1.12 (1.04–1.22)	Risk Oranı (%95 CI)
Heterojenlik: p=%0; p=0.60				
<b>Kardiyovasküler hastalık olgusu</b>				
PROVE IT-TIMI 22, 2004	315/1707 (18.4)	355/1688 (21.0)	0.85 (0.72–1.01)	
A – Z, 2004	212/1768 (12.0)	234/1736 (13.5)	0.87 (0.72–1.07)	
TNT, 2005	647/3798 (17.0)	830/3797 (21.9)	0.73 (0.65–0.82)	
IDEAL, 2005	776/3737 (20.8)	917/3724 (24.6)	0.80 (0.72–0.89)	
SEARCH, 2010	1184/5398 (21.9)	1214/5399 (22.5)	0.97 (0.88–1.06)	
Toplam risk oranı	3134/16408 (19.1)	3550/16344 (21.7)	0.84 (0.75–0.94)	Risk Oranı (%95 CI)
Heterojenlik: p=%74; p=0.004				

**Şekil 1.** Pitavastatinin diyabetik hastalarda aynı LDL-kolesterol seviyelerine ulaşılmasına rağmen diğer statinlere göre kan şekeri regülasyonunda bozulmaya ve dolayısı ile HbA1c de değişikliğe yol açmamıştır.<sup>[5]</sup>

nelde daha çok insülin direncini kötüleştirdiğine dair araştırmalar da mevcuttur. Tüm bunlara ek olarak daha çok klinik çalışmalarda glisemik regülasyonun bozulmasına nötr kalan bir diğer statin Pitavastatin olarak görülmektedir. Özellikle Atorvastatin ve pitavastatin kullanan, atova-prava ve pitavastatin kullanan gerçek hasta bazlı takip çalışmalarında Pitavastatinin diyabetik hastalarda aynı LDL-kolesterol seviyelerine ulaşılmasına rağmen atorvastatin e göre kan şekeri regülasyonunda bozulmaya ve dolayısı

**Şekil 2.** Pitavastatinin diyabetik hastalarda aynı LDL-Kolesterol seviyelerine ulaşılmasına rağmen diğer statinlere göre kan şekeri regülasyonunda bozulmaya ve dolayısı ile HbA1c de değişikliğe yol açmamıştır.<sup>[6]</sup>**Şekil 3.** J-PREDICT çalışması sonucunda Pitavastatin kullanan grupta diğer statinleri alan gruba göre 66 ay %18 (p=0.041) oranında diyabet görülme riskinde azalma ortaya konmuştur.

ile HbA1c de değişikliğe yol açmamıştır (Şekil 1 ve 2).<sup>[5,6]</sup>

LIVES çalışmasından elde edilen verileri daha da netleştirmek için Japonya'da ümit verici bir çalışma yürütüldü. Japon Bozulmuş Glikoz Toleransı olan Hastalarda Diyabetin Pitavastatin ile Önlenmesi Deneyi (J-PREDICT çalışması) bozulmuş glikoz toleransı bulunan bir nüfusta pitavastatinin diyabet riski üzerindeki etkisini incelemek için gerçekleştirilen açık etiketli, randomize, kontrollü, paralel grup karşılaştırmalı bir çalışmadır. J-PREDICT çalışması Nisan 2007 tarihinde başlatılmış ve Mart 2010 itibarıyla 1269 kişi randomize edilmiştir. Çalışma pitavastatin 1–2 mg/gün alan grubun 60 ay boyunca (maksimum 108 ay) yaşam biçimi değişimi sağlanan kontrol grubuna kıyasla daha düşük bir diyabet başlangıcı göstereceği hipotezini ele almaktadır. Çalışma Mart 2015 tarihinde sonlanmıştır. Bu çalışma sonucunda Pitavastatin kullanan grupta diğer statinleri alan gruba göre 66 ay %18 (p=0.041) oranında diyabet görülme riskinde azalma ortaya konmuştur (Şekil 3).

***Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.***

## KAYNAKLAR

1. Sattar N, Taskinen MR. Statins are diabetogenic--myth or reality? *Atheroscler Suppl* 2012;13:1–10.
2. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–42.
3. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556–64.
4. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2015;385:351–61.
5. Yokote K, Shimano H, Urashima M, Teramoto T. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:555–62.
6. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 2015;241:409–18.