

Araştırma

TİP 2 DİYABETİK MİKROALBÜMİNÜRİK HİPERLİPİDEMİK HASTALARDA ATORVASTATİN TEDAVİSİNİN IL-1 β VE IL-10 DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Funda Türkmen¹, Ferhan Aytuğ¹, Gülbu Işıtmangil², İbrahim Berber³, Emre Erişkon¹, Can Sevinç¹, Ali Özdemir¹

ÖZET

Amaç: Statinlerin dislipidemiye düzeltici etkileri yanı sıra antiinflamatuvar etkileri de bildirilmiştir. Bu çalışmada Tip 2 diyabetik mikroalbuminürik hiperlipidemik hastalarda atorvastatin tedavisinin IL-1 β ve IL-10 sitokinleri üzerine etkisini araştırmayı hedefledik.

Hastalar ve Yöntem: En az 5 yıldır tip 2 diabetes mellitus (DM) tanısı olan insülin ve herhangi bir antilipidemik ajan kullanmayan, sadece oral antidiyabetik ve antihipertansif kullanan 25 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 56 \pm 6 (yaş aralığı: 41-68) idi. Hasta serumlarında IL-1 β and IL-10 düzeyleri ELISA yöntemi ile atorvastatin (20 mg/gün) ve kan şekeri regülasyonu için insülin glargine 12 hafta süre ile kullanımından önce ve sonra olmak üzere iki kez ölçüldü.

Bulgular: Hastaların serum IL-1 β düzeyleri atorvastatin tedavisi sonrası; tedavi öncesi değerlere göre düşmekle birlikte istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Aksine antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 serum düzeylerinde atorvastatin tedavisi sonrasında önceye göre anlamlı düzeyde artış olduğu saptandı ($p=0,032$). Atorvastatin tedavisi sonrası mikroalbuminüride azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı halde ($p=0,321$); AKŞ, HbA1c, total ve LDL kolesterol ile trigliserid düzeyleri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında; atorvastatin tedavisi sonrasında

anlamlı bir düşme tespit edildi ($p<0,001$). Tedavi sonrası CPK ve HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı artış saptandı ($p=0,018$ ve $p=0,022$). ALT, AST, ürik asit, GFR, CRP düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Atorvastatin tedavisi ile antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 düzeyleri bazale göre artarken; inflamatuvar bir sitokin olan IL-1 β düzeyleri bazal değerlere göre değişmemiştir. İnflamasyondaki bu düzelmeye atorvastatin yanı sıra glargine insülinin AKŞ ve HbA1c gibi biyokimyasal parametrelerdeki iyileştirici etkisi de yardımcı olabilir. Atorvastatinin antiinflamatuvar etkisini destekleyen bu bulgular daha geniş serilerde çalışılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet, hiperlipidemi, atorvastatin, sitokin

THE EFFECT OF ATORVASTATIN THERAPY ON IL-1 β AND IL-10 IN TYPE 2 DIABETIC MICROALBUMINURIC HYPERLIPIDEMIC PATIENTS

ABSTRACT

Objectives: Statins have been reported to have both anti-lipidemic and anti-inflammatory effects. We aimed to investigate the effect of atorvastatin therapy on IL-1 β and IL-10 cytokines in type 2 diabetic microalbuminuric hyperlipidemic patients.

Patients and Methods: Twenty-five patients di-

agnosed Type 2 diabetes mellitus at least 5 years ago who have not been given insulin and anti-lipidemic therapy but administrated oral anti-diabetic and antihypertensive drug were included into this study. Mean age of these patients were 56 \pm 6 years (range: 41-68). IL-1 β and IL-10 levels of the patient sera were measured with ELISA technique before and after atorvastatin (20mg/day) and insulin glargine therapy for 12 weeks.

Results: Serum IL-1 β levels of patients have decreased after atorvastatin therapy compared to basal level ($p>0.05$) but this is not statistically significant. On contrary; there is a significant increase in serum IL-10 levels after atorvastatin therapy compared with basal level ($p=0,032$). Microalbuminuria was decreased after atorvastatin therapy but this was not significant ($p= 0.321$) however fasting blood glucose, HbA1c, total and LDL cholesterol, triglyceride levels were significantly decreased comparing to basal levels ($p<0,001$). After therapy CPK and HDL cholesterol levels were significantly increased ($p=0,018$ and $p=0,022$) but ALT, AST, uric acid, GFR, CRP levels were not statistically different before and after therapy ($p>0,05$).

Conclusion: Anti-inflammatory IL-10 levels have been increased compared to basal levels however inflammatory cytokine IL-1 β levels have not changed after atorvastatin therapy. Atorvastatin and glargine insulin which regulates fasting glucose and HbA1c may both induce this anti-inflammatory effect. These results confirming the anti-inflammatory effect of atorvastatin in type 2 diabetic microalbuminuric hyperlipidemic patients should be studied with larger series.

Key words: *Type 2 diabetes, hyperlipidemia, atorvastatin, cytokines*

GİRİŞ

Tip 2 diyabet anormal endotelial vasküler reaktivitenin ve insülin rezistansının eşlik ettiği inflammatuar bir durum olarak bilinmektedir¹. Tip 2 diyabet kronik böbrek hastalığının ve kardiyovasküler hastalıkların en önde gelen nedenlerinden biri olup, mikroalbuminüri varlığı kardiyovasküler

hastalık ve diyabetik nefropati (DN)'nin en erken biyokimyasal belirteçlerinden birisidir^{2,3,4}. DN gelişimi ve ilerlemesinde hiperlipideminin önde gelen risk faktörlerinden olduğu ve statinlerin, dislipidemiye düzeltici etkileri yanısıra antiinflammatuar etkilerinin de bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^{1,5,6,7}. Bu çalışmada Tip 2 diyabetik mikroalbuminürik hiperlipidemik hastalarda atorvastatin tedavisinin, proinflammatuar (IL-1 β) ve antiinflammatuar (IL-10) sitokinlere etkisini araştırmayı hedefledik.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2008-2009 tarihleri arasında iç hastalıkları polikliniğine başvuran en az 5 yıldır Tip 2 diyabetes mellitus (DM) tanılı, insülin ve herhangi bir antilipidemik ajan kullanmayan, sadece oral antidiyabetik ve antihipertansif (angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitörü) alan hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınan 25 Tip 2 diyabetik hastanın (13 erkek, 12 kadın) yaş ortalaması 56 \pm 6 (41-68) idi.

Kreatinin >1.2mg/gün olan ve aşikar proteinürisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalarda açlık kan şekeri (AKŞ), hemoglobin A1c (HbA1c), aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), kreatinin fosfokinaz (CPK), ürik asit, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, 24 saatlik idrarda glomerul filtrasyon hızı (GFR) ve mikroalbumin düzeyi, c-reaktif protein (CRP), serum IL-1 β ve IL-10 düzeyleri bakıldı. 12 hafta süre ile 20 mg/gün atorvastatin kullanımından sonra yukarıdaki testler tekrarlandı. Tüm hastaların HbA1c'leri %8'den yüksek ve kan şekeri regülasyonu için 0.30Ü/kg/gün insülin glargine ilavesi yapıldı, kan basıncı <130/80mmHg olacak şekilde hastalara losartan 50-100mg/gün verilmesi planlandı. Serum IL-1 β ve IL-10 düzey tayini için ELISA (Organium) kullanıldı.

İstatistik

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilken, istatistiksel analizler için SPSS 11.0 paket programı kullanılarak eşleştirilmiş örnekler t testi ve tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Sonuçlar

%95'lik güven aralığında, $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1 ve 2'de diyabetik mikroalbuminürik hastaların 12 haftalık statin ve insülin glargine tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri görülmektedir. AKŞ, HbA1c, total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinin, başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında; 12 haftalık atorvastatin ve insülin glargine tedavisi sonrası anlamlı olarak düştüğü tespit edildi ($P < 0,001$). Tedavi sonrası CPK ve HDL-kolesterol düzeylerinde, başlangıca göre anlamlı artış saptandı ($P = 0,018$ ve $P = 0,022$). ALT, AST, ürik asit ve GFR düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Hastaların serum IL-1 β düzeyleri atorvastatin tedavisi sonrası tedavi öncesi değerlere göre düşmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Atorvastatin tedavisinden önceki ve sonraki serum IL-10 düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p = 0,032$). Atorvastatin tedavisi sonrası mikroalbuminüride azalma saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,321$). Atorvastatin tedavisi öncesi ve sonrası CRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

İyi glisemik kontrol ve statin tedavisinin, renin anjiyotensin sistemi (RAS) blokajı ile birlikte diyabetik hastalarda komplikasyonların engellenmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda diyabetik komplikasyonların patogenezinde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler üzerinde durulmaktadır. Bu nedenle tip 2 diyabetli hastalarda son araştırmalar mikroalbuminüri, glomerül filtrasyon hızı, dislipidemi ve diğer olası inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Bu serolojik belirteçlerin erken dönemde belirlenmesi, gelecekte gerek böbrek yetmezliğinden ve gerekse kardiyovasküler hastalıklardan korun-

Tablo 1: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
AKŞ mg/dl	218,7 \pm 91,1	156,1 \pm 52 ^a
HbA1c %	9,7 \pm 1,7	7,8 \pm 1,3 ^a
GFR ml/dk	81,9 \pm 22,3	84,5 \pm 22,8
Mikroalbuminüri mg/gün	72,6 \pm 54,04	57,4 \pm 76,3
AST U/L	18,7 \pm 9,5	19,4 \pm 7,6
ALT U/L	21,2 \pm 13,1	24,7 \pm 15,5
CPK U/L	44,8 \pm 23,2	57,6 \pm 1,4 ^b
Ürik asit mg/dl	5,3 \pm 1,7	4,8 \pm 1,4
Total kolesterol mg/dl	223,6 \pm 45,4	179,6 \pm 46,1 ^a
HDL-Kolesterol mg/dl	42,5 \pm 7,6	47 \pm 8,2 ^c
LDL-Kolesterol mg/dl	140,4 \pm 27,1	101 \pm 29,9 ^a
Trigliserid mg/dl	186,4 \pm 84,7	144,9 \pm 87,7 ^a

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

^a $P < 0,001$, ^b $P = 0,018$, ^c $P = 0,022$

Tablo 2: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası IL-1, IL 10 ve CRP düzeyleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
CRP mg/dl(<0.8)	0,457 \pm 0,285	0,431 \pm 0,241
IL-1 pg/ml	0,289 \pm 0,390	0,230 \pm 0,312
IL-10 pg/ml	0,702 \pm 0,253	0,954 \pm 0,680 ^a

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

^a $P = 0,032$

mada yeni yaklaşımlar vaat etmektedir. Diyabetik komplikasyonların patogenezinde, proflaksi ve tedavisinde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler üzerinde durulmaktadır. İnflamatuvar sitokinler özellikle IL-1, IL-6 ve IL-18 ve TNF- α DN'nin gelişme ve progresyonuna katkıda bulunur^{8,9,10}. CRP'de özellikle inflamatuvar cevabın amplifikasyonunda, doku makrofajlarından TNF- α ve IL-1 üretimini arttırarak önemli rol oynar¹¹. Bundan dolayı CRP ile koroner arter hastalıklarındaki mortalite ve diyabetin gelişimi ilişkilendirilmiştir^{12,13,14,15}.

Wei Mu ve ark.¹⁵, IL-10 tedavisinin hayvanlarda proteinüriyi, glomeruloskleroza, interstiyel fibrozisi azalttığını, kemokinleri ve inflamasyonu baskıladığını böylece kronik böbrek hastalığına gidişi azalttığını göstermişlerdir. Eric van Exel ve ark.¹⁶, düşük düzeyli IL-10 üretiminin metabolik sendrom ve diyabetle ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

Statinlerin lipid düşürücü etkileri dışında, trombozu önleyebilme, trombosit adezyonu ve aktivasyonunu inhibe edebilme, endotel fonksiyonunu tersine çevirme, monosit adezyonunu önleme, inflamatuvar sitokinlerin üretimini engelleme, antioksidan etki ve plak stabilizan etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Hiperlipidemiklerde artmış olan monositlerin endotel hücrelere bağlanma yetenekleri lovastatin ve simvastatin ile azalmıştır. Diyabetik hastalarda lipid düşürücü tedavinin GFR'yi koruduğu ve proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada 40 mg simvastatinin diyabetli hastalarda majör vasküler hadiselerin oranını azalttığı ve GFR kötüleşmesini azalttığı ve bunların kolesterol seviyelerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir^{5,6,7,17,18,19}.

Çalışmamızda 12 hafta 20 mg/gün atorvastatin tedavisi ile hastaların lipid profillerinde beklendiği gibi olumlu yönde değişikliklerle birlikte mikroalbuminüri düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, literatürle uyumlu olarak azalma saptadık. Ancak bu iyileşmenin atorvastatin tedavisinden mi, yoksa daha iyi glisemik kontrolden mi kaynaklandığını söylemek mümkün değildir. Çünkü hastaların başlangıçtaki kötü glisemik kontrolleri statin ve insülin glargine tedavisi ile birlikte hastalara uygun yaşam tarzı ve diyet değişikliklerinin sağlanması ile düzelmiştir ve HbA1c'leri anlamlı olarak düşmüştür. Hastalarda ALT, AST düzeyleri başlangıç değerlerine göre değişmemiş, sadece CPK düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme tespit edilmiştir. Bu yükselmeye rağmen CPK düzeyleri normal parametreler içinde kalmıştır. Bu da ilacın güvenli kullanılabileceğini düşündürmektedir. CRP düzeylerinde başlangıç değerlerine göre statin kullanımı sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişişiklik saptanmadı. Literatür ile uyumsuz olan bu sonu-

cu, takip süresinin kısa olması ve statin dozunun nispeten az olması ile açıklamaktayız.

Atorvastatin kullanımı sonrası diyabetik mikroalbuminürik hiperlipidemik hastalarda, bazal değerlere göre, IL-1 β düzeylerinde düşme olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Literatür ile uyumsuz bu durumu hasta sayısının ve kullanılan statin dozunun az olması ile açıklayabiliriz. Diğer taraftan IL-10 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını tespit ettik. Bu şekilde statin tedavisi sonrası IL-10 düzeyinin artmasının, atorvastatinin antiinflamatuvar özelliğinden kaynaklanıyor olabileceğini düşündük.

Sonuç olarak Tip 2 diyabetik mikroalbuminürik hiperlipidemik hastalarda atorvastatin tedavisi ile antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 düzeylerinin bazale göre arttığını; diğer taraftan inflamatuvar bir sitokin IL-1 β düzeylerinin bazal değerlere göre değişmediğini tespit ettik. İnflamasyondaki bu düzelmeye atorvastatin yanı sıra glargine insülinin AKŞ ve HbA1c gibi biyokimyasal parametrelerdeki iyileştirici etkisi de yardımcı olabilir. Atorvastatinin antiinflamatuvar etkisini destekleyen bu bulgular daha geniş serilerde çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lin J, Hu FB, Rimm EB, Rifai N, Curhan GC: The Association of serum lipids and inflammatory biomarkers with renal function in men with Type 2 Diabetes mellitus. *Kidney international* 2006;69(2):336-342.
2. Foggensteiner L, Mulroy S, Firth J: Management of diabetic neuropathy. *J R Soc Med* 2001;94(5):210-217.
3. US Renal Data System 2000 Annual Data Report, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2000.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). X. Urinary albumin excretion over 3 years in diet-treated type 2, (non-insulin-dependent) diabetic patients, and association with hypertension, hyperglycaemia and hypertriglyceridaemia. *Diabetologia* 1993;36(10):1021-1029.
5. Ascer E, Bertolami MC, Venturinelli ML, Buccheri V, Souza J, Nicolau JC, Ramires JA, Serrano CV Jr: Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemia patients. *Atherosclerosis* 2004;177(1):161-166.
6. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WF: Treatment of hyperlipidaemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 1988;33(3):667-672.
7. Schönbeck U, Libby P: Inflammation, immunity, and HMG-Co-A reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents?. *Circulation* 2004;109(21Suppl 1):I118-26.

8. el Nahas AM: Growth factors and glomerular sclerosis. *Kidney Int Suppl* 1992;36: S15-20.
9. Navarro-González JF, Mora-Fernández C: The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(3):433-442.
10. Pickup JC, Crook MA: Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;41(10):1241-1248.
11. Nesto R: C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004;21(8):810-817.
12. Troseid M, Lappégard KT, Claudi T, Damas JK, Morkrid L, Brendberg R, Mollnes TE: Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25(4):349-355.
13. Funakoshi Y, Ichiki T, Shimokawa H, Egashira K, Takeda K, Kaibuchi K, Takeya M, Yoshimura T, Takeshita A: Rho-kinase mediates angiotensin II-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2001;38(1):100-104.
14. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(3):813-823.
15. Mu W, Ouyang X, Agarwal A, Zhang L, Long DA, Cruz PE, Roncal CA, Glushakova OY, Chiodo VA, Atkinson MA, Hauswirth WW, Flotte TR, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ: IL-10 suppresses chemokines, inflammation, and fibrosis in a model of chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(12):3651-3660.
16. van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, Frölich M, Bootsma-Van Der Wiel A, Westendorp RG; Leiden 85 Plus Study: Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes : the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes* 2002;51(4):1088-1092.
17. Grandaliano G, Biswas P, Choudhury GG, Abboud HE: Simvastatin inhibits PDGF-induced DNA synthesis in human glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 1993;44(3):503-508.
18. Afzali B, Haydar AA, Vinen K, Goldsmith DJ: Beneficial effects of statins for patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2161-2168.
19. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Elisaf M: The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004;57(7):728-734.