

HACER KAYHAN KAYA

DICLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

DIYARBAKIR-2020





TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**DENEYSEL DİYABET MODELİNDE ANTİLİPİDEMİK
ROSUVASTATİN VE PRAVASTATİN'İN ETKİLERİ**

Hacer KAYHAN KAYA
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET

DIYARBAKIR- 2020



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



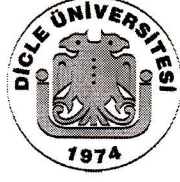
**DENEYSEL DİYABET MODELİNDE ANTİLİPİDEMİK
ROSUVASTATİN VE PRAVASTATİN'İN ETKİLERİ**

Hacer KAYHAN KAYA
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET

DIYARBAKIR- 2020



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Hacer KAYHAN KAYA'nın hazırladığı "Deneysel Diyabet Modelinde Antilipidemik Rosuvastatin ve Pravastatin'in Etkileri" başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 23/01/2020

Danışman Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET

Jüri Üyeleri

Jüri Başkanı Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET
Üye Prof. Dr. Zülküf AKDAĞ
Üye Prof. Dr. Basra DENİZ OBAY
Üye Prof. Dr. Cemil TÜMER
Üye Doç. Dr. Sayad KOCAHAN

İmza

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.../20.. tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

30/01/2020

Hacer KAYHAN KAYA

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince desteğini esirgemeyen Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve danışman hocam Prof. Dr. Abdurrahman Şermet'e

Çalışmam süresince her zaman desteklerini yanımda hissettiğim, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalımız Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. M. Orhan Denli, Prof. Dr. Hüda Diken, Prof. Dr. Mustafa Kelle, Prof. Dr. Cihat Güzel, Prof. Dr. Mehmet Aybak, Prof. Dr. Mukadder Baylan, Prof. Dr. Basra Deniz Obay ve Prof. Dr. H. Murat Bilgin'e

Tez izleme komisyonunda yer alarak katkılarını esirgemeyen Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Zülküf Akdağ'a,

İstatistiksel analizlerin yapılması ve yorumlanmasında yardımlarını esirgemeyen Dicle Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi İsmail Yıldız'a,

Analizlerimin yapılmasında büyük desteğini gördüğüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı personeli Özgür Kartal'a,

Tez yazım aşamasında desteğini esirgemeyen arkadaşım Öğr. Gör. Cihan Gül'e

Hayatımın her anında karşılıksız sevgi ve destekleriyle yanımda olan çok kıymetli anneme, babama ve kardeşlerime,

Varlıklarıyla bana güç veren sevgili eşim ve biricik oğluma sonsuz teşekkürler.

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (DÜBAP) Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: TIP.18.021)

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ONAY.....	
BEYAN.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	III
KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
1. ÖZET.....	1
1.1. TÜRKÇE ÖZET.....	1
1.2. ABSTRACT.....	2
2. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
3. GENEL BİLGİLER.....	5
3.1. Diabetes Mellitus.....	5
3.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM).....	6
3.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM).....	7
3.2. Lipoproteinler.....	11
3.2.1. Apoproteinler.....	11
3.2.2. Plazma Lipoproteinleri.....	12
3.2.2.1. Şilomikronlar.....	12
3.2.2.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (VLDL).....	12
3.2.2.3. Orta Yoğunluklu Lipoproteinler (IDL).....	12
3.2.2.4. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (LDL).....	13
3.2.2.5. Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL).....	13
3.3. Karbonhidrat Metabolizması.....	14
3.3.1. Glikojenez.....	16
3.3.2. Glikojenoliz.....	16
3.3.3. Glikoliz.....	16
3.3.4. Glukoneojenez.....	19
3.3.5. TCA siklusu (Sitrik asit siklusu, Krebs siklusu).....	20

3.3.6.	Pentoz Fosfat Yolu.....	22
3.3.7.	Glukuronik Asit Yolu.....	23
3.3.8.	İnsülin Hormonunun Karbonhidrat Metabolizmasına Etkileri.....	25
3.4.	Statinler.....	26
3.4.1.	Statinlerin Tarihçesi ve Yapısı.....	26
3.4.2.	Kolesterol Mevlanat Yolu ve İzoprenoid Sentezi.....	29
3.4.3.	Statinlerin Kolesterolü Düşürme Mekanizmaları.....	30
3.4.4.	Statinlerin Pleiotropik Etkileri.....	32
3.4.5.	Statinlerin Yan Etkileri.....	34
3.4.5.1.	Hepatotoksisite.....	34
3.4.5.2.	Miyopati ve Rabdomiyoliz.....	35
3.4.5.3.	Statinlerin Diyabet Gelişimi İle İlişkisi.....	35
4.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	47
4.1.	Çalışma Planı.....	47
4.2.	Deney Hayvanı Materyali.....	47
4.3.	Kullanılan Aletler.....	48
4.4.	Kullanılan Kimyasallar.....	48
4.5.	Deney Hayvanlarında Diyabet Modelinin Oluşturulması.....	48
4.6.	Deney Hayvanlarına Statin Uygulaması.....	49
4.7.	Deneyin Sonlandırılması	49
4.8.	Biyokimyasal Analizler.....	49
4.9.	Karaciğer Enzim Düzeylerinin Belirlenmesi.....	50
4.10.	Doku Protein Tayini.....	51
4.11.	İstatistiksel Analiz.....	52
5.	BULGULAR	53
5.1.	Ağırlık Değişimleri ve Su Tüketimleri.....	53
5.2.	Açlık Kan Glukozu Açlık Kan İnsülini ve HOMA-IR Değerleri.....	54
5.3.	Kan Lipid Değerleri	56
5.4.	Karaciğer Glikojen Düzeyleri.....	58
5.5.	Karaciğer GS ve GP Düzeyleri.....	60
5.6.	Karaciğer LDH Düzeyi.....	61
5.7.	Karaciğer PK Düzeyi.....	62

5.8.	Karaciğer HK Düzeyi.....	63
5.9.	Karaciğer G6Paz Düzeyi.....	64
5.10.	Karaciğer G6PD Düzeyi.....	65
5.11.	Karaciğer FBP1 Düzeyi.....	66
6.	TARTIŞMA	67
7.	SONUÇ.....	74
8.	KAYNAKLAR.....	76
9.	ÖZGEÇMİŞ.....	100
10.	EKLER.....	101
10.1.	Etik Kurul İzin Belgesi.....	101
11.	ORJİNALLİK RAPORU.....	102

KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ

ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
Apo A	: Apoprotein A
Apo B	: Apoprotein B
Apo C	: Apoprotein C
Apo D	: Apoprotein D
Apo E	: Apoprotein E
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
DM	: Diabetes Mellitus
FBP1	: Fruktoz-1,6-bisfosfataz
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FH	: Ailesel Hiperkolesterolemi
F6P	: Fruktoz 6 Fosfat
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
G6P	: Glukoz 6 Fosfat
G6Paz	: Glukoz 6 Fosfataz
G6PD	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
HDL-K	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HK	: Hezkokinaz
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IDL-K	: Orta Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL-K	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MS	: Metabolik Sendrom
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
PK	: Piruvat Kinaz
STZ	: Streptozotosin
TC	: Total Kolesterol
TG	: Trigliserid
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
VLDL-K	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1.	Glikoliz Basamakları.....	18
Şekil 3.2.	Glukoneojenez Basamakları.....	19
Şekil 3.3.	TCA siklusu.....	21
Şekil 3.4.	Pentoz Fosfat Yolu.....	22
Şekil 3.5.	Glukuronik Asit Yolu.....	24
Şekil 4.1.	HMG-CoA Redüktaz İnhibitörlerinin ve Enzim Substratı HMG-CoA'nın Kimyasal Yapılarının Karşılaştırılması.....	28
Şekil 4.2.	Kolesterol Biyosentezi ve Statinler Tarafından İnhibe Edilen Basamağı.....	29
Şekil 5.1.	Açlık Kan Glukozu Değişim Grafiği.....	55
Şekil 5.2.	Karaciğer Glikojen Düzeyi Grafiği.....	59
Şekil 5.3.	Karaciğer LDH Düzeyi Grafiği.....	61
Şekil 5.4.	Karaciğer PK Düzeyi Grafiği.....	62
Şekil 5.5.	Karaciğer HK Düzeyi Grafiği.....	63
Şekil 5.6.	Karaciğer G6Paz Düzeyi Grafiği.....	64
Şekil 5.7.	Karaciğer G6PD Düzeyi Grafiği.....	65
Şekil 5.8.	Karaciğer FBP1 Düzeyi Grafiği.....	66

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 3.1.	Karbonhidrat Ara Metabolizma Yolları.....	15
Tablo 4.1.	Gruplara Göre Deneysel Uygulamalar ve Beslenme Şekilleri.....	47
Tablo 5.1.	Ağırlık Değişimleri ve Günlük Su Tüketimleri.....	53
Tablo 5.2.	Açlık Kan Glukozu, Açlık Kan İnsülini ve HOMA-IR Değerleri...	54
Tablo 5.3.	Kan Lipid Değerleri.....	56
Tablo 5.4.	Karaciğer Glikojen Düzeyi.....	58
Tablo 5.5.	Karaciğer GS ve GP Düzeyleri.....	60
Tablo 5.6.	Karaciğer LDH Düzeyi.....	61
Tablo 5.7.	Karaciğer PK Düzeyi.....	62
Tablo 5.8.	Karaciğer HK Düzeyi.....	63
Tablo 5.9.	Karaciğer G6Paz Düzeyi.....	64
Tablo 5.10.	Karaciğer G6PD Düzeyi.....	65
Tablo 5.11.	Karaciğer FBP1 Düzeyi.....	66

1. ÖZET

Deneysel Diyabet Modelinde Antilipidemik Rosuvastatin ve Pravastatin'in Etkileri

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Hacer KAYHAN KAYA

Danışmanı: Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET

Anabilim Dalı: Fizyoloji

1.1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, deneysel diyabet modelinde antilipidemik rosuvastatin ve pravastatinin etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 42 adet erişkin dişi *Wistar albino* rat kullanıldı. Ratlar 6 eşit gruba ayrıldı. 1) Sağlıklı kontrol grubu, 2) Diyabetik kontrol grubu, 3) PRV10 grubu, bu gruptaki ratlara 10 mg/kg/gün pravastatin uygulandı. 4) PRV20 grubu, bu gruptaki ratlara 20 mg/kg/gün pravastatin uygulandı. 5) RSV10 grubu, bu gruptaki ratlara 10 mg/kg/gün rosuvastatin uygulandı. 6) RSV20 grubu, bu gruptaki ratlara 20 mg/kg/gün rosuvastatin uygulandı. Sağlıklı kontrol grubu hariç diğer ratlara 40 mg/kg tek doz intraperitoneal streptozotosin enjeksiyonu yapıldı. Sekiz haftalık deney periyodunun sonunda, vücut ağırlıkları, açlık kan glukoz düzeyleri, açlık kan insülin düzeyleri, kan lipid parametreleri ve karaciğer glukoz metabolizmasıyla ilgili enzim düzeyleri belirlendi.

Bulgular: Pravastatin açlık kan glukozunda azalmaya neden olurken, rosuvastatinin açlık kan glukozunda artışa neden olduğu görüldü. Her iki statin, özellikle TC ve LDL-K olmak üzere yüksek kan lipid seviyelerini başarılı bir şekilde düşürdü ve kullanılan statinlerin 10 mg'lık dozları ile 20 mg'lık dozları arasında önemli farklılık belirlenmedi. Pravastatin karaciğer glikojen, glikojen sentaz (GS), piruvat kinaz (PK), heksokinaz (HK) ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) düzeylerinde artışa, laktat dehidrogenaz (LDH), glukoz-6-fosfat (G6Paz), fruktoz-1,6-bisfosfat (FBP1) ve glikojen fosforilaz (GP) düzeylerinde ise azalmaya neden olurken, rosuvastatin bunun tersi etki göstermiştir.

Sonuç: Pravastatin diyabet ile ilgili parametreleri olumlu etkilerken, rosuvastatin olumsuz etkilemiştir.

Anahtar Sözcükler: Diyabet, pravastatin, rosuvastatin, glukoz metabolizması, rat

The Effects of Antilipidemic Rosuvastatin and Pravastatin in Experimental Diabetes Model

Student's Surname and Name: KAYHAN KAYA, Hacer

Adviser of Thesis: Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET

Department: Physiology

1.2. ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the effects of antilipidemic rosuvastatin and pravastatin in experimental diabetes model.

Materials and Methods: In this study, 42 adult female *Wistar albino* rats were used. Rats were divided into 6 equal groups. 1) Healthy control group, 2) Diabetic control group, 3) PRV10 group, 10 mg/kg/day pravastatin was administered to rats in this group. 4) PRV20 group, 20 mg/kg/day pravastatin was administered to rats in this group. 5) RSV10 group, 10 mg/kg/day rosuvastatin was administered to in this group. 6) RSV20 group, 20 mg/kg/day rosuvastatin was administered to rats in this group. Except healthy control group, the other rats received 40 mg/kg single dose intraperitoneal streptozotocin injection. At the end of the eight-week experimental period, body weights, fasting blood glucose levels, fasting blood insulin levels, blood lipid parameters and liver glucose metabolism enzyme levels were determined.

Results: While pravastatin caused a decrease in fasting blood glucose, rosuvastatin caused an increase in fasting blood glucose. Both statin treatments successfully reduced high blood lipid levels, particularly TC and LDL-C. However, there was no significant difference between the 10 mg doses and the 20 mg doses of both statins. Pravastatin was found to cause an increase in liver glycogen, glycogen synthase (GS), pyruvate kinase (PK), hexokinase (HK) and glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) levels and a decrease in lactate dehydrogenase (LDH), glucose-6-phosphatase (G6Pase), fructose-1,6-bisphosphatase (FBP1) and glycogen phosphorylase (GP) levels, whereas rosuvastatin had the opposite effect.

Conclusion: Pravastatin positively affected diabetes-related parameters, whereas rosuvastatin negatively affected.

Key Words: Diabetes, pravastatin, rosuvastatin, glucose metabolism, rat

2. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya bunların her ikisinde meydana gelen kusurlardan kaynaklanan karbonhidrat, lipid, protein metabolizması bozuklukları ve kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (1). Diyabetteki kronik hiperglisemi uygun tedavilerle kontrol altına alınmadığında organ hasarına, işlev bozukluklarına ve sonuçta özellikle gözler, böbrekler, sinirler ve kardiyovasküler sistemdeki organların yetmezliğine neden olabilir (2). Başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada diyabetli kişi sayısı her geçen gün katlanarak artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2030'da diyabetin başta gelen ölüm nedenlerinden yedinci sırada olacağını öngörmektedir (3). Hiperglisemiye ek olarak, dislipidemi veya hiperlipidemi gibi diğer birçok faktör diyabette, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri olan kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesinde rol oynar (4). Diyabetin kardiyovasküler hastalıklar (KVH), inme ve diğer vasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu ve diyabet olmayanlarla karşılaştırıldığında, KVH riskinin diyabetlilerde 2-4 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (5). Hipergliseminin yanı sıra diyabette yaygın şekilde görülen dislipideminin de uygun şekilde tedavi edilmesi gerekir. Hiperglisemiye çoğunlukla dislipideminin eşlik etmesinden dolayı diyabet hastaları çoğunlukla bir antilipidemik tedaviye ihtiyaç duymaktadırlar.

Statinler, dislipideminin tedavisinde 1980'lerden bu yana kullanılan ve dünya çapında en çok reçete edilen etkin lipid düşürücü ilaçlardır. Statinlerin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların hem primer hem de sekonder korunmasında etkili olduğu bilinmektedir. Kan lipid profili üzerine ve vasküler olaylara yararlı etkilerinin yanında, son yıllarda, çarpıcı bir şekilde statin kullanımı ile DM insidansında artış olduğu bildirilmiştir (6). Statinlerin insülin sinyal düzenleyici yollardan bazılarını bozmak suretiyle insülin duyarlılığını, pankreas beta hücresi ve adipokin salınımını etkileyebileceği belirtilmiştir (7). Statinler ile ilgili bu olumsuz veriler, Amerikan Yiyecek ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından statin ilaç grubunun etiketlerine "kan glukozu düzeyinde artışa ve diyabet gelişimine neden olabilmektedir" ibaresinin eklenmesine neden olmuştur (5, 8). Aynı şekilde Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2014 kılavuzunda statin kullanımının yeni diyabet gelişme riskinde artışa neden olduğu yönünde ifadelerle de yer verilmiştir (9). Statinlerin yeni DM gelişimi ve glukoz

regülasyonu üzerine olumsuz etkilerinin; kullanılan statinin türüne ve dozuna, cinsiyete, menapoz öncesi ve sonrası döneme bağlı olarak değiştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (5, 8, 10). Statinler arasında yalnızca pravastatin ile yapılan çalışmalarda yeni diyabet gelişiminde herhangi bir artışa neden olmadığı, hatta DM riskini azalttığı tespit edilmiştir. Bu kapsamda 5 974 hastanın incelendiği WOSCOPS çalışmasında pravastatin ile tip 2 diyabet gelişiminin plaseboya kıyasla %30 daha az olduğu bildirilmiştir (11).

Karaciğer, glukozu glikojen şeklinde depolama ve glikojenin parçalanması suretiyle glukoz üretme kabiliyeti sayesinde normal kan şekeri konsantrasyonunun korunmasında önemli rol oynar. Glukoz homeostazı, kan glukoz seviyelerini sabit tutmaya yardımcı olur ve bu endojen glukoz üretimi ve kullanımındaki denge ile sağlanır (12). Diyabet varlığında, kan glukoz seviyelerinin normal sınırlar içinde kalmasını sağlayan bu organdaki değişimler oldukça önemlidir.

Statin kullanımının yeni DM başlangıcına olumlu ve olumsuz etkileri konusunda literatürde mevcut bilgi bulunmasına rağmen, kullanılan statin çeşidinin ve dozunun glukoz regülasyonunu nasıl etkilediği konusundaki bilgiler yeterli düzeyde değildir.

Bu çalışmanın amacı, Streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda her ikisinde hidrofilik karakterde olan pravastatin ve rosuvastatinin 10 ve 20 mg'lık dozlarının kan glukoz parametrelerine, lipid parametrelerine ve karaciğer glukoz metabolizmasında rol alan çeşitli enzim düzeylerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, pankreas β hüclerinden salgılanan insülin hormonunun yokluğunda, yetersizliğinde ya da insüline duyarlılığın azalması sonucunda ortaya çıkan, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasındaki anormalliklerle seyreden metabolik bir hastalıktır. DM uygun tedavilerle kontrol altına alınmadığı durumlarda artmış kan glukoz seviyelerine (hiperglisemi) neden olur. Kronik hiperglisemi, vücudun bütün sistemlerini etkileyen ve hayati tehlike oluşturan metabolik düzensizliklere ve kardiyovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır (13). Kontrolsüz DM sonucu retinopati, nefropati ve nöropati en sık görülen komplikasyonlardır (14). Semptomların ciddiyeti diyabetin tipi ve süresine bağlıdır.

Diabetes mellitus, endişe verici seviyeye ulaşan küresel bir sağlık sorunudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2017 yılında dünyada 20-79 yaş aralığında 425 milyon diyabet hastası bulunduğunu ve bu sayının 2045 yılında 629 milyona ulaşacağını tahmin etmektedir. Bu, dünyada her 11 yetişkinden 1'inin diyabet olduğu anlamına gelmektedir. Diyabet ve prediyabetin erken teşhisi hayati öneme sahiptir. IDF'ye göre her 2 diyabetli yetişkinden 1'i teşhis almadan yaşamına devam etmektedir (212 milyon kişi). İnsan sağlığını tehdit eden kronik bir hastalık olmasının yanı sıra, diyabetin hem bireye hem de ülkelerin sağlık sistemlerine maliyeti oldukça yüksektir. Aynı rapora göre, küresel sağlık harcamalarının %12'si DM giderlerine harcanmaktadır. Diyabetli kişilerin dörtte üçü düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır (15).

Diyabet konusunda moleküler ve hücresele seviyede yapılan geniş çaplı araştırmalar ve bu araştırmalardan elde edilen kapsamlı verilere rağmen, diyabetin gelişimi ve komplikasyonların mekanizması hala tam olarak anlaşılammıştır. Diyabet gelişimi, genetik yatkınlık ile obezite, hareketsiz yaşam tarzı ve sağlıksız beslenme gibi çevresel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla artmaktadır.

Diyabetin sınıflandırılması ve teşhisi karmaşıktır ve yıllarca süren birçok tartışmaya ve revizyona konu olmuştur. En yaygın kullanılan sınıflandırma ADA

tarafından yapılmış olup, bu sınıflandırmaya göre diyabet; tip 1 diyabet (T1DM), tip 2 diyabet (T2DM), gebelik diyabeti (gestasyonel diabetes mellitus, GDM) ve spesifik nedenlere bağlı diyabet olmak üzere başlıca dört grup olarak sınıflandırılır (ADA 1997 sınıflandırılması). Hastaların büyük çoğunluğunu tip 1 ve tip 2 diyabetliler oluşturmaktadır (16).

Hem tip 1 hem tip 2 DM dislipidemi ile ilişkilidir, ancak bazı özellikler bakımından bunlar arasında farklılık vardır. Tip 2 diyabette, trigliserit (TG) konsantrasyonu yüksek ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) konsantrasyonları düşük olma eğilimindeyken, tip 1 diyabette TG konsantrasyonu genellikle tip 2 diyabettekinden düşüktür ve HDL-K seviyeleri ortalama veya hatta yüksektir (17). Artmış düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve TG seviyesinin yüksek KVVH riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (18).

3.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)

Tip 1 diyabetin esas nedeni pankreasın insülin üreten β hücrelerinin T ve B bağışıklık hücreleri aracılığıyla otoimmün yıkımıdır (19). Sonuç olarak, β hücrelerinden çok az miktarda insülin üretilir ya da hiç üretilmez ve böylelikle göreceli veya mutlak insülin eksikliği meydana gelir. Diyabet tanısı konan hastaların %5-10'unu tip 1 diyabetli hastalar oluşturmaktadır. Hastalık her yaşta gelişebilir. Ancak, tip 1 diyabet daha çok yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıktığından buna juvenil diyabet de denmektedir. Çocuklarda ve ergenlerdeki diyabetin %80-90'ını tip 1 diyabet oluşturur (20, 21). IDF'ye göre 2017 yılında dünyada 1 milyondan fazla çocuk ve ergen tip 1 diyabet hastasıdır (15).

Pankreas adacık hücrelerine karşı otoantikorların varlığı, tip 1 diyabetin en belirgin özelliğidir ve hastanın serumunda hastalığın başlamasından aylar veya yıllar önce tespit edilebilir (22). Bu otoantikorlar arasında adacık hücre otoantikorları (ICA), insülin otoantikorları (IAA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD, GAD65), protein tirozin fosfataz (IA2 ve IA2 β) ve çinko taşıyıcı protein (ZnT8A) için otoantikorlar bulunur (23).

Tip 1 diyabetin sık görülen belirtileri, ağız kuruluğu, aşırı susuma hissi, sık idrara çıkma isteği, yorgunluk ve bitkinlik, sürekli açlık duygusu, ani kilo kaybı, altını ıslatma ve bulanık görmedir (15).

Tip 1 diyabette genetik yatkınlığın yanı sıra, hastalığın etiolojisinde çeşitli çevresel faktörler de söz konusudur. Ancak, çevresel faktörlerin T1DM gelişimindeki rolü henüz yeteri kadar açık değildir (24). Bunlardan bazıları; enterovirüs, rotavirüs, herpes virüsü, sitomegalovirüs, endojen retrovirüs kaynaklı viral enfeksiyonlar (25, 26), düşük D vitamini düzeyi (27), kirleticilere doğum öncesi maruziyet, kısa süreli emzirme ve emzirme yerine erken dönemde başlanan inek sütü kullanımı gibi erken bebek beslenmesindeki yanlışlıklar (28), erken çocukluk dönemindeki gıda içeriği, yaşamda daha sonra tip 1 diyabet gelişme riskini etkileyebilir. Kısa süreli emzirme ve karmaşık diyet proteinlerine erken maruz kalma, gelişmiş beta hücre otoimmünitesi veya klinik tip 1 diyabet için risk faktörleri olarak gösterilmiştir (28, 29).

Tip 1 diyabet hastaları, günlük insülin tedavisi, düzenli kan şekeri takibi, sağlıklı ve dengeli diyet programı ve aktif yaşam tarzı değişiklikleriyle, diyabetle ilişkili birçok komplikasyondan kaçınabilir ve sağlıklı uzun bir yaşam sürdürebilirler.

3.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

Tip 2 diyabet, bozulmuş insülin sekresyonu, insülin direnci veya bunların her ikisinin kombinasyonundan kaynaklanır. Tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturan en yaygın diyabet türüdür (30). Tip 2 diyabette, yetersiz insülin üretiminin ve vücudun insüline direnç olarak tanımlanan insüline tam olarak yanıt verememesinin bir sonucu olarak hiperglisemi gelişir. Tek başına ya da kombine şekilde ortaya çıkan hipergliseminin olası diğer patofizyolojik ve biyokimyasal nedenlerinden bazıları; pankreas β hücrelerinden insülin sekresyonunun azalması, pankreas α -hücrelerinden artmış glukagon sekresyonu, karaciğerde glukoz üretiminin artması, beyindeki nörotransmitter fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci (IR), artmış lipoliz, artmış renal glukoz reabsorpsiyonu ve iskelet kası, karaciğer ve adipoz doku gibi periferik dokularda bozulmuş veya azalmış glukoz alımıdır (31).

İnsülin direncinde başta kas, karaciğer ve yağ doku olmak üzere periferik dokularda insülin etkisini yeterince gösteremez ve bu nedenle başlangıçta yükselen glukoz seviyelerini düşürmek için daha fazla insüline ihtiyaç duyulur. İnsülin direncine ek olarak artan insülin talebi, pankreas β hücreleri tarafından karşılanamaz (32). Aksine, artan insülin talebi β hücrelerinin giderek daha fazla tahrip olmasına neden olabilir. Bu pankreasın β hücre tahribatına bağlı olarak insülin salgılanması zamanla daha fazla azalır ve başlangıçta insüline bağımlı olmayan bazı tip 2 diyabet

hastalarının, insüline bağımlı hale gelmelerine neden olabilir (33). β hücrelerinin bazı kişilerde işlevsiz hale gelirken, bazı kişilerde ise uzun süre boyunca insüline dirençli durumda kalmasının nedeni yeterince anlaşılamamıştır. Bu konuyla ilgili, kronik hiperglisemi ve kronik hiperlipideminin neden olduğu glukotoksisite (34) ve lipotoksisite (35) dahil olmak üzere birçok hipotez ortaya atılmıştır. Obezitede olduğu gibi β hücrelerinde serbest yağ asidi birikiminin artması ile ilişkili lipotoksisitenin, β hücresi ölümüne neden olabileceği öne sürülmüştür (36).

Tip 2 diyabet hastalarının çoğunda, insülin sekresyonu devam ettiği için insüline bağımlılık az görülür. İnsüline bağımlılık, tip 1 diyabet ile tip 2 diyabet arasındaki başlıca farklardan biridir. Diğer farklar arasında tip 2 diyabet hastalarının çoğunda ketoasidozun ve β hücrelerinin otoimmün yıkımının olmamasıdır (37).

Tip 2 diyabet özellikle 40 yaş üzeri yetişkinlerde görülür. IDF, 2013 yılında dünya çapında 20-70 yaş arasında 382 milyon yetişkin T2DM hastası olduğunu, bunların %80'inin orta ve dar gelirli ülkelerde yaşayan bireylerden oluştuğunu ve bu rakamın 2035 yılına kadar 592 milyona çıkacağını tahmin etmektedir (38). Ancak hızla değişen yaşam koşulları nedeniyle T2DM'nin çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde görülme sıklığı giderek artmaktadır. Obezite, esas olarak tip 2 diyabetten sorumlu olan insülin direncinin esas nedenidir (39, 40, 41). ADA, tip 2 diyabetin önlenmesi için fazla kilolu çocukların ve ergenlerin taranmasını önermektedir (42).

T2DM, genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği bir hastalıktır. Hastalığın kesin nedenleri tam olarak anlaşılamamakla birlikte aşırı kilo ve obezite (vücut kitle indeksi (BMI) ≥ 25 kg/m²) T2DM için en önemli risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri başlıca; yaşlılık, genetik yatkınlık ve aile öyküsü, polikistik over sendromu, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü, sağlıksız beslenme alışkanlığı (şekerli içeceklerin ve kırmızı etin çok tüketilmesi, kepekli tahılların ve lif bakımından zengin yiyeceklerin düşük tüketimi), sigara kullanımı, sedanter yaşam tarzı, gebelik diyabetinin varlığı veya yenidoğan ağırlığının 4 kg dan fazla olması, bazı ilaçlar, psikososyal ve ekonomik faktörler olarak sayılabilir (30).

T2DM dislipidemi, hipertansiyon ve bozulmuş hematolojik indeksleri içeren metabolik sendromun (MS) bir parçasıdır (30). T2DM'li bireyler, hem mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati ve nöropati) hem de makrovasküler komplikasyonlar (miyokard enfarktüsü, inme, periferik vasküler hastalık ve konjestif

kalp yetmezliği gibi), bakımından yüksek risk altındadır. T2DM'li hastalarda hipertansiyon görölme sıklığı 2-3 kat daha fazladır (43). Lipid metabolizmasındaki anormallikler, özellikle de hipertrigliseridemi ve düşük HDL-K seviyeleri ve artmış LDL-K seviyeleri diyabetli hastalarda neredeyse her zaman mevcuttur (44). Diyabetli hastalarda gözlenen lipid metabolizmasındaki değişikliklere insülin eksikliği veya direnci, bazı adipositokinler ve hiperglisemi dahil çeşitli bazı faktörler katkıda bulunabilir (45).

Bu lipid değişikliğinin ana nedeni, yağ hücrelerinde oluşan insülin direncinin neden olduğu artmış serbest yağ asitleridir. Artmış serbest yağ asitlerinin karaciğere geçişi, karaciğerde trigliserit üretimini uyarır ve apolipoprotein A ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL-K) düzeylerinde artışa neden olur. Bu moleküller aterojenik özelliği yüksek olan moleküllerdir. Tümör nekroz faktör- α (TNF α) gibi mediyatörler, düşük HDL düzeyleri ve insülin direncinin ortak nedeni olabilir. TNF α obezitedeki insülin direncinde rol almaktadır. Obezite ile tip 2 diyabetin, serum HDL-K konsantrasyonunda düşüşüne neden olduğu bilinmektedir (30, 44, 45).

Lipidler ve glukoz etkileşimi sonucu oluşan glikozile LDL, bozulmuş nitrik oksit (NO) üretimine ve artmış trombosit kalsiyum konsantrasyonuna, artmış trombosit reaktivitesine katkıda bulunduğu, bunun da diyabeti kötüleştirdiği bildirilmiştir (46, 47). Bu nedenle kan LDL, HDL ve VLDL düzeylerinin izlenmesi DM takibinde önemli bir belirteç olabilir. Hiperglisemi, reaktif oksijen türlerinin üretiminin artması ve birçok makromolekülün enzimatik olmayan glikasyonu nedeniyle, hücresel yapı ve fonksiyonda değişikliklere ve ileri glikasyon son ürünlerin (AGE) oluşmasına yol açmak suretiyle hücresel metabolizmada bozulmalara neden olur (46). HbA1c, hemoglobinin kompleks glikosilasyonunu içeren AGE'lerden biridir. HbA1c, kırmızı kan hücrelerinde yüksek oranda reaktif serbest radikallerin oluşumunu artırır, hücre zarı özelliklerini değiştirir ve böylece DM gibi ağır vakalarda eşzamanlı olarak bozulmuş kan akışı ile birlikte kan hücresi agregasyonuna ve kan viskozitesinin artışına yol açar (48). Bu olaylar; bazal membranın yapısında, biyofiziksel özelliklerinde, biyokimyasal yapısında değişiklik yapmak suretiyle kan damarlarının geçirgenliği ve vazodilatasyonunda değişikliklere neden olur (49). HbA1c ayrıca aterosklerotik plak (aterom) oluşumuna yol açan enflamatuar süreçleri tetikler (31).

HbA1c kronik bir hiperglisemi belirteçidir ve hastanın kan glukoz seviyesini 3-4 aylık bir sürede yansıtır.

Tip 2 diyabetin semptomları, tip 1 diyabetin semptomları ile benzer özellikler göstermekle beraber aşırı susama ve ağızda kuruluk, sık ve çok idrara çıkma, aşırı yorgunluk, halsizlik, ellerde ve ayaklarda karıncalanma veya uyuşukluk, deride tekrarlayan mantar enfeksiyonları, yavaş iyileşen yaralar, bulanık görme gibi semptomlardır (15). Başlangıçta tip 2 diyabetin semptomlarının hafif olması nedeniyle tanı genellikle yıllarca gecikebilir. T2DM'li bireylerin ~ %30'u tanı almadan hayatına devam etmektedir. Tanıdaki gecikme, tanı alınamayan sürede hipergliseminin tedavi edilememesinden dolayı tip 2 diyabet hastalarında uzun süreli komplikasyonların görülme sıklığını artırabilir (37).

3.2. Lipoproteinler

Lipoproteinler, apoproteinler ve lipidlerden oluşan moleküllerdir. Plazma lipoproteinleri genellikle kolesterol, trigliserit gibi suda çözünmeyen makromoleküllerin kandaki taşınma şekilleridir. Lipoproteinlerin yapısındaki lipidler trigliserit, kolesterol esterleri, serbest kolesterol ve fosfolipidlerden meydana gelir (50, 51).

Plazma lipoproteinleri yoğunluklarına göre şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) olmak üzere beş gruba ayrılabilir. Her lipoprotein çeşidinde, o lipoprotein tipi için spesifik olan apoprotein bulunur. Yaklaşık on değişik apoprotein bulunmaktadır (51).

3.2.1. Apoproteinler

Fosfolipidler ile reaksiyona girerek trigliseritlerin ve kolesterol esterlerinin eriyebilir durumda kalmasına yardımcı olan, kolesterol ve trigliseritlerin lesitin, kolesterol açıl transferaz (LCAT), lipoprotein lipaz (LPL) ve hepatik lipaz gibi enzimlerle olan reaksiyonlarını düzenleyen ve reseptörler için bir çeşit tanıma bölgeleri oluşturarak lipoprotein metabolizmasında önemli fonksiyonları olan protein yapılarıdır (51, 52)

Apoprotein A (Apo A), HDL'nin esas proteinidir ve diğer lipoproteinlerde az bulunur. En önemlilerinden olan Apo A-I, HDL partikülleri üzerindeki serbest kolesterolü esterleştiren LCAT enzimini aktive eder. Apoprotein B (Apo B), B 48 ve B 100 olmak üzere iki alt sınıfa ayrılır. Şilomikronlar, VLDL ve LDL'nin katabolizmasında etkilidirler. Apoprotein C (Apo C), VLDL'nin başlıca bileşenidir. Bu gruptaki apoproteinler farklı lipoproteinler arasında alınıp verilebilen düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Apo C-II, LPL enziminin kofaktörü olarak lipoprotein metabolizmasında önemli bir rol oynar. Apoprotein D (Apo D) lipoproteinler arasında kolesterol esterleri ve trigliseritlerin taşınmasında görev alır. Bu özelliğinden dolayı kolesterol ester transfer proteini olarak da adlandırılır. Apoprotein E (Apo E), VLDL ve HDL'nin önemli bileşenlerindedir. Hücrelerin kolesterol ihtiyacının karşılanmasında işlev görür (50, 53).

3.2.2. Plazma Lipoproteinleri

3.2.2.1. Şilomikronlar

Şilomikronlar, plazma lipoproteinleri arasında en düşük yoğunluğa sahip lipoproteinlerdir. Yapılarındaki trigliserit ana bileşen olup şilomikronların yaklaşık %86'sını oluşturur. Şilomikronlar temel olarak eksojen lipidlerin barsaklardan alınıp karaciğere taşınmasında işlev görürler (52, 54)

Şilomikronlar, dolaşıma katıldıktan sonra LPL ile trigliseritçe fakir, kolesterolce zengin şilomikron kalıntılarına dönüştürülürler. LPL'nin aktivite gösterebilmesi için Apo C-II'ye ihtiyaç vardır. LPL ile etkileşimden sonra meydana gelen şilomikron kalıntıları dolaşımdan karaciğer yoluyla uzaklaştırılır. Şilomikronlar üzerindeki Apo E, bu kalıntıların temizlenmesinde ve karaciğer hücreleri tarafından tanınmasında önemli role sahiptir (53, 55).

3.2.2.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (VLDL)

Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler, trigliserit bakımından zengin lipoproteinlerdir. VLDL'nin %55-56'sını trigliseritler oluşturur. VLDL, endojen olarak sentezlenen trigliseritlerin periferik dokulara taşınmasında işlev görür (50, 52, 54).

Dolaşıma katılan VLDL'ler, şilomikronlar gibi periferik dokularda LPL'nin etkisiyle büyük oranda trigliseritlerden temizlenir. Bu arada VLDL'den HDL'ye trigliserit, HDL'den VLDL'ye kolesterol transferi gerçekleşir. Böylece VLDL trigliserit yönünden iyice fakirleşirken kolesterol esteri içeriğinde artış meydana gelir. Çapı küçülen ve yoğunluğu artan VLDL dolaşımdaki LDL'nin bir öncüsüdür (50, 52, 56)

3.2.2.3. Orta Yoğunluklu Lipoproteinler (IDL)

Çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin, düşük yoğunluklu lipoproteinlere dönüşümünde ara ürün olup, LDL öncüsüdür ve plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunur (50).

3.2.2.4. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (LDL)

Düşük yoğunluklu lipoproteinler, %75 oranında lipid içerir, bunun büyük çoğunluğu kolesterol olup LDL'nin yaklaşık %50'sini oluşturur. Ana görevi kolesterolü karaciğerden periferik dokulara taşımaktır. Apo B100 LDL'deki tek apoproteindir. Plazmadan LDL'nin uzaklaştırılması büyük oranda hepatositler tarafından gerçekleştirilir. Plazma LDL'nin LDL reseptörü aracılığıyla özellikle karaciğer tarafından uzaklaştırılmasında yapısındaki Apo B100 ve hücre yüzeyindeki reseptör sayısı etkilidir. LDL bilinen en aterosjenik lipoproteindir. Kandaki konsantrasyonunun artması aterosklerozun önemli bir belirteci olarak kabul edilir (52, 54).

3.2.2.5. Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL)

En fazla yoğunluğa sahip olan lipoproteinlerdir. HDL'deki esas apoproteinler Apo A-I ve Apo A-II olup, bir HDL partikülünün %50'sini oluştururlar. HDL'nin başlıca görevi kolesterolü periferik hücrelerden karaciğere taşımaktır. HDL antiaterojenik bir lipoproteindir (50-52, 56).

Birçok hastalık durumunda vücudun lipid profilinde önemli değişiklikler meydana gelir. İnsülin direnci ve T2DM, lipoprotein profili değişiklikleriyle ilişkili bulunmuştur (57, 58, 59).

3.3. Karbonhidrat Metabolizması

Karbonhidrat metabolizmasının kaynağı glukozdur. Glukoz hücreye aktif transportla girer. Glukozun hücre içerisine girmesi birçok dokuda insülinin kontrolü altında meydana gelir. Glukoz hücre içine girdikten sonra glukokinaz enzimi tarafından fosfat bağlanarak aktif şekli olan glukoz-6-fosfat (G6P)'a dönüştürülür. Tüm karbonhidrat metabolizma olayları G6P üzerinden ilerler. Reaksiyonun geri dönüşünü ise G6Paz katalizler.

Hücre içine giren glukoz, metabolizma olayları sonunda;

1. Küçük bir bölümü glikojene dönüşür.
2. 1/3'ü yağ asitlerine çevrilir.
3. Büyük bölümü ise CO₂ ve H₂O'ya kadar parçalanarak enerji üretilir (60).

Başlıca karbonhidrat metabolizma olayları tablo 3.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Karbonhidrat Ara Metabolizma Yolları

Metabolizma Yolu	Özelliği
1. Glikojenez	Glukozdan glikojenin sentezlenerek depo edilmesidir.
2. Glikojenoliz	Glikojenin, glukozu parçalanmasıdır. Karaciğerde meydana gelen glikojenolizin son ürünü glukozdur. Kas glikojenolizinin son ürünü ise piruvik asit ya da laktik asittir.
3. Glikoliz	Glukozun veya glikojenin anaerobik koşullarda piruvik asit veya laktik aside kadar parçalanmasıdır. Bu metabolizma reaksiyonları basamaklarına Embden Meyerhof Geçidi de denir.
4. Glikoneojenez	Karbonhidrat olmayan maddelerden glukoz sentezlenmesi olayıdır. Glikolizin tersidir.
5. TCA Siklusu (Sitrik Asit Siklusu, Krebs Siklusu)	Glikoliz sonucu oluşan piruvik asidin aerobik koşullarda CO ₂ ve H ₂ O'ya kadar parçalanması olayıdır. Organizmada enerji üretiminde merkezi bir role sahiptir.
6. Pentoz Fosfat Yolu	Glukozun direkt oksidasyona uğraması olayıdır. Metabolizmanın NADPH gereksinimini karşılar.
7. Glukuronik Asit Yolu	Glukozun glikuronik asit üzerinden yıkılımı olayıdır. Üronik asit ve vitamin C'nin sentez edildiği metabolizma yoludur.

3.3.1. Glikojenez

Glukoz moleküllerinin ortamda bulunan glikojen molekülüne α -1,4 ve α -1,6 glikozid bağlarıyla eklenmesi sonucunda glikojen sentezlenmesidir. Vücudun enerjiye gereksinimi olmadığı durumlarda G6P, glikojen sentezine yönlendirilir. Meydana gelen olaylar dizisi kısaca şöyledir; G6P, fosfogluco mutaz enzimi aracılığıyla glukoz-1-fosfat'a dönüştürülür. Oluşan glukoz-1-fosfat ile uridin trifosfat (UTP) reaksiyona girerek UDP-glukoz pirofosforilaz enzimi aracılığıyla UDP-glukoz oluşturur. Daha sonra UDP, glukozu glikojen molekülüne ekleyerek uzamasını sağlar. Bu basamak glikojen sentetaz ve amilo-1→6-transglukozidaz olmak üzere iki enzim tarafından katalize edilir.

3.3.2. Glikojenoliz

Glukoza gereksinim olduğu durumlarda glukoz moleküllerinin glikojenden ayrılarak, glukoz ya da G6P'ye dönüşmesi olayıdır. Organizmanın enerjiye ihtiyacı olduğu durumlarda glikojenoliz hızı artar. Adrenalin, glukagon ve ACTH gibi hormonlar glikojenolizi uyararak kana hızlı glukoz verilmesini sağlarlar.

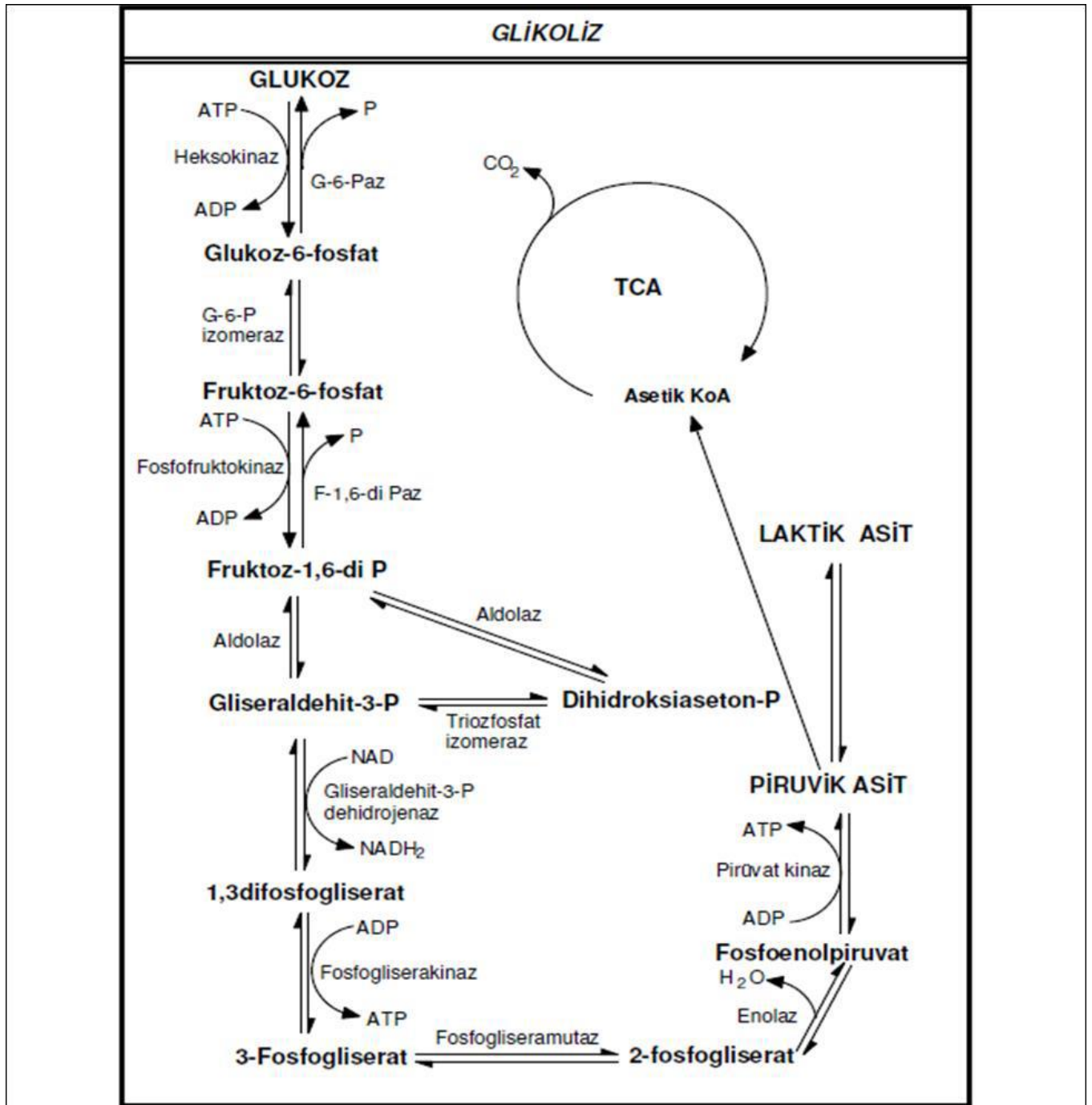
Glikojenez ve glikojenoliz karaciğerde ve kaslarda gerçekleşir. Dokular arasındaki tek önemli fark, kaslarda glukoz-6-fosfataz enzimi bulunmadığı için G6P'nin glukoz dönüşmemesi ve bu şekilde kana direkt olarak glukoz sağlanamamasıdır.

3.3.3. Glikoliz

Glukozun, piruvik asit veya laktik aside kadar parçalanması olayıdır. Glikoliz tüm organ ve dokularda anaerobik koşullarda meydana gelir. Gerçekleşen olaylar dizisi sırasıyla şöyledir. Glukoz, glukokinaz enzim aktivitesiyle G6P'ye çevrilir. Reaksiyonun geri dönüşünü ise G6Paz katalizler. Her iki yönde farklı enzimler görev yaptığından bu enzimlere glikolizin kilit enzimleri adı verilir. G6P, fosfogluco izomeraz enzim aktivitesiyle, fruktoz-6-fosfata (F6P) dönüşür. Tepkime çift yönlüdür. F6P, fosfofruktokinaz enzim aktivitesiyle, fruktoz-1,6-difosfata (F-1,6-di-P) çevrilir. Bu enzim tek yönlü olarak aktivite gösterir ve glikolizin kilit enzimi olarak kabul edilir. Reaksiyonun geri dönüşümünü, fruktoz-6-fosfataz (F6Paz) katalizler. Oluşan fruktoz-1,6-di-P, aldolaz enzimi aktivitesi ile gliseraldehit-3-fosfat ve dihidroksiaseton fosfat olmak üzere iki adet trioza

parçalanır. Daha sonra gliseraldehit-3-fosfat ve dihidroksiaseton fosfat, triozfosfat izomeraz enzimi tarafından birbirine çevrilir.

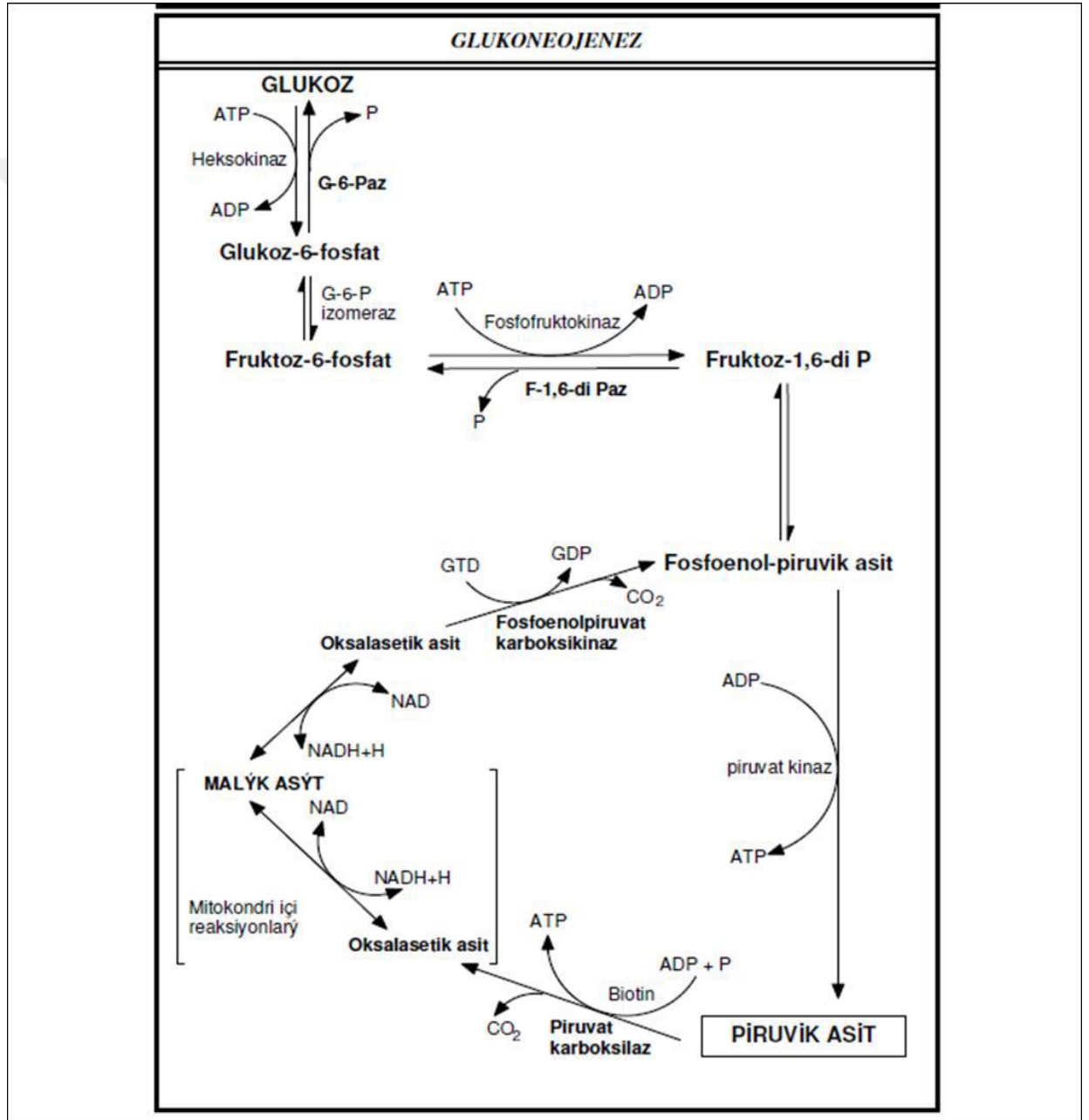
Glikoliz olayı gliseraldehit-3-fosfat üzerinden ilerlediğinden dihidroksiaseton fosfattan gliseraldehit-3-fosfat meydana gelir. Bu şekilde iki molekül gliseraldehit-3-fosfat sentezlenmiş olur. Reaksiyonlar zinciri bundan sonra her basamakta ikişer molekül üzerinden devam eder. Daha sonra gliseraldehit-3-fosfat, fosfogliseraldehit dehidrojenaz enzimi aracılığıyla 1,3-difosfogliseric asite dönüşür. Reaksiyon sonucu 2 molekül NADH_2 oluşur. Oluşan NADH_2 solunum zincirinde 2 mol H_2O ve 6 mol ATP sentezini gerçekleştirir. Oluşan 1,3-difosfogliseric asit, fosfogliserokinaz enzim aktivitesiyle 3-fosfogliseric asite dönüşür ve reaksiyon iki molekül üzerinden devam ettiğinden burda da 2 mol ATP sentezi gerçekleşir. 3-fosfogliseric asit, fosfogliseromutaz enzim aktivitesiyle 2-fosfogliseric asite dönüşür. 2-fosfogliseric asit enolaz enzim aktivitesiyle fosfoenol-piruvik asite dönüşür. Fosfoenolpiruvik asit, piruvat kinaz enzim aktivitesiyle piruvik asite dönüşür. Oluşan piruvik asit, laktik dehidrojenez enzim aktivitesiyle laktik asite dönüşür. Bu glikolizin son basamağ olup NADH_2 oluşur.



Şekil 3.1. Glikoliz Basamakları (60).

3.3.4. Glukoneojenez

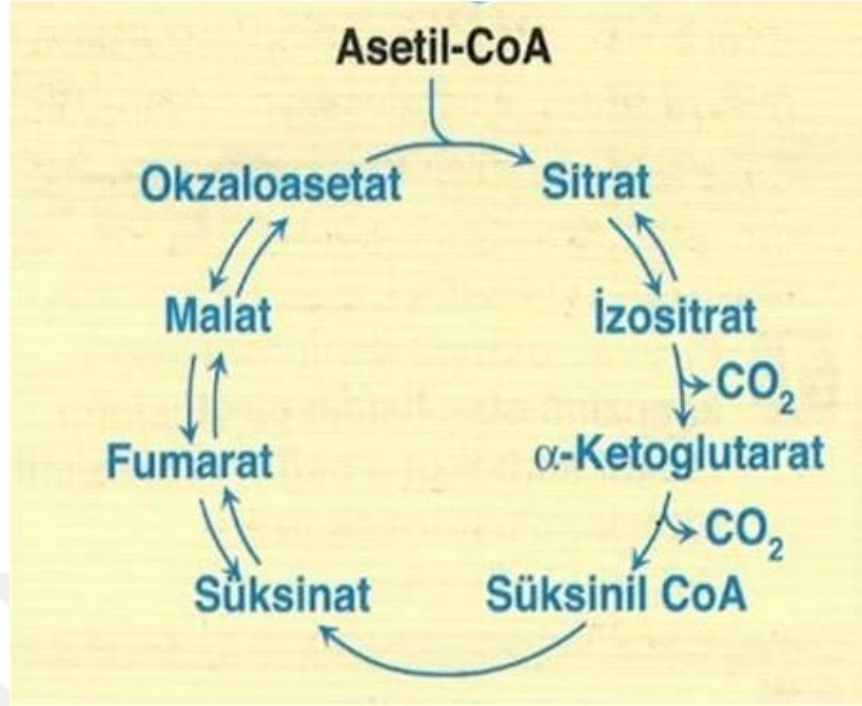
Glukoneojenez, karbonhidrat olmayan bazı maddelerden glukoz veya glikojen sentezidir. G6P'ye kadar olan basamaklar aynı olup, G6P oluşumundan sonra gereksinime göre ya glukoz ya da glikojen sentezi olur. Bu reaksiyonların başlangıç noktası piruvik asittir. Basitçe, glukoneojenez, glikolizin ters yönünde oluşan reaksiyonlar dizisidir. Reaksiyon basamakları şekil 3.2.'de gösterilmiştir (60).



Şekil 3.2. Glukoneojenez Basamakları (60).

3.3.5. TCA siklusu (Sitrik asit siklusu, Krebs siklusu)

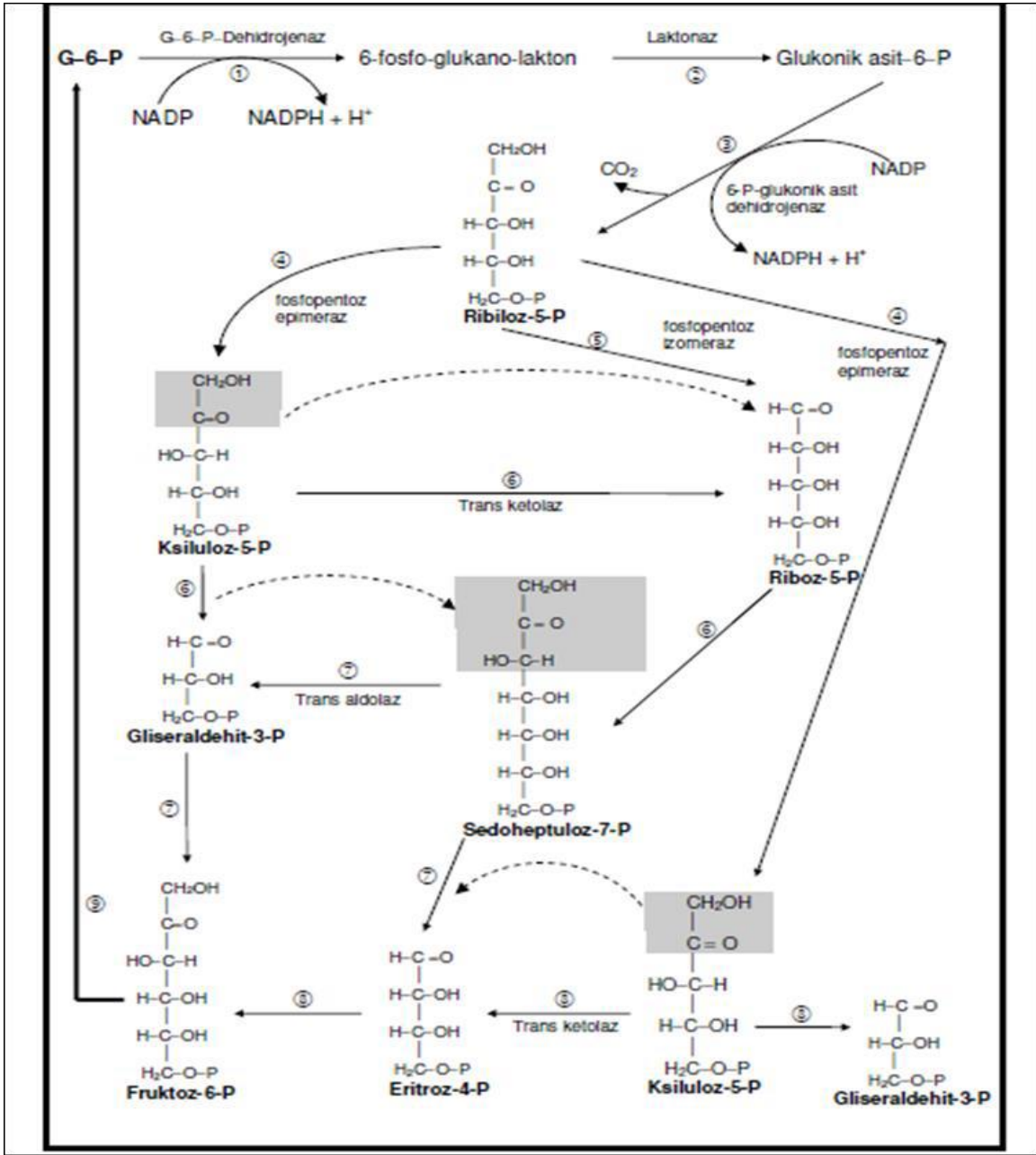
TCA siklusunda glukoz molekülleri aerobik şartlarda CO₂ ve H₂O'ya kadar okside olur. Sitrik asit sentetaz, metabolizma olaylarının merkezi noktasıdır. Karbonhidratların, yağların ve amino asitlerin yıkımları sonucu oluşan tüm Asetil CoA molekülleri bu döngüde son oksidasyona uğrarlar. TCA siklusunda gerçekleşen olaylar dizisi sırasıyla şöyledir. Farklı kaynaklardan oluşan Asetil-CoA'lar, oksalo asetik asit ile sitrik asit sentetaz aracılığı ile reaksiyona girer. Reaksiyon sonucunda sitrik asit oluşur. Sitrik asit, akonitaz enzim aktivitesi ile izositrik aside dönüşür. İzositrik asit, izositrik asit dehidrojenaz enzim aktivitesi ile oksalo süksinik asite dönüşür. Bu reaksiyonda 3 mol ATP sentezlenir. Eğer ilk etapta döngüye giren Asetil-CoA, glukoz kaynaklı ise 6 mol ATP sentezlenir. Oluşan oksalo süksinik asit oksal süksinik asit dekarboksilaz enzim aktivitesi ile α-ketoglutarik aside dönüşür. Bu reaksiyonun gerçekleşmesi için, Mg⁺² veya Mn⁺² iyonlarına ihtiyaç vardır. Bu iyonların yokluğunda reaksiyon yavaşlar. α-ketoglutarik asit, karbonhidratların, lipidlerin ve bazı amino asitlerin metabolik yollarındaki birleşme noktasıdır. Ornitin, prolin, glutamin, histidin gibi metabolizmaları sonucu glutamik asit verebilen amino asitlerin tümü α-ketoglutarik asit kaynağıdır. Oluşan, α-ketoglutarik asit, oksidatif dekarboksilasyonla ve α-ketoglutarik asit dehidrojenaz enzim aktivitesi ile suksinil-CoA'ya dönüşür. Bu reaksiyonda 3 mol ATP sentezlenir. Döngüye giren Asetil-CoA kaynağı glukoz ise, 6 mol ATP sentezlenir. Oluşan, suksinil-CoA, suksinil tiokinaz enzim aktivitesi ile suksinik aside dönüşür. Bu reaksiyonda 1 mol ATP sentezlenir. Döngüye giren Asetil-CoA kaynağı glukoz ise, 2 mol ATP sentezlenir. Suksinik asit oksitlenerek, suksinik dehidrojenaz enzim aktivitesi ile fumarik asite dönüşür. Bu reaksiyonda 2 mol ATP sentezlenir. Döngüye giren Asetil-CoA kaynağı glukoz ise, 4 mol ATP sentezlenir. Fumarik asit, fumaraz enzim aktivitesi ile malik asite dönüşür. Malik asit malik dehidrojenaz ile oksalasetik asite dönüşür. Böylece döngü başlangıç noktasına dönmüş olur. Bu reaksiyonda 3 mol ATP sentezlenir. Döngüye giren Asetil-CoA kaynağı glukoz ise, 6 mol ATP sentezlenir. Oksalo asetik asitin oluşmasıyla TCA siklusu tamamlanmış olur.



Şekil 3.3. TCA siklusu (61).

3.3.6. Pentoz Fosfat Yolu

Pentoz fosfat yolu eğer G6P'den başlarsa ATP'ye ve TCA döngüsüne gerek duyulmadan glukozun oksidasyona uğramasıdır. Bu yol beş, yedi ve dört karbonlu bazı monasakkaritlerin sentezlenmesi ve yağ asitlerin biyosentezi için gereken NADPH + H⁺ ların sentezi bakımından önemlidir. Pentoz fosfat yolunda gerçekleşen olaylar dizisi şekil 3.4.'te gösterilmiştir.

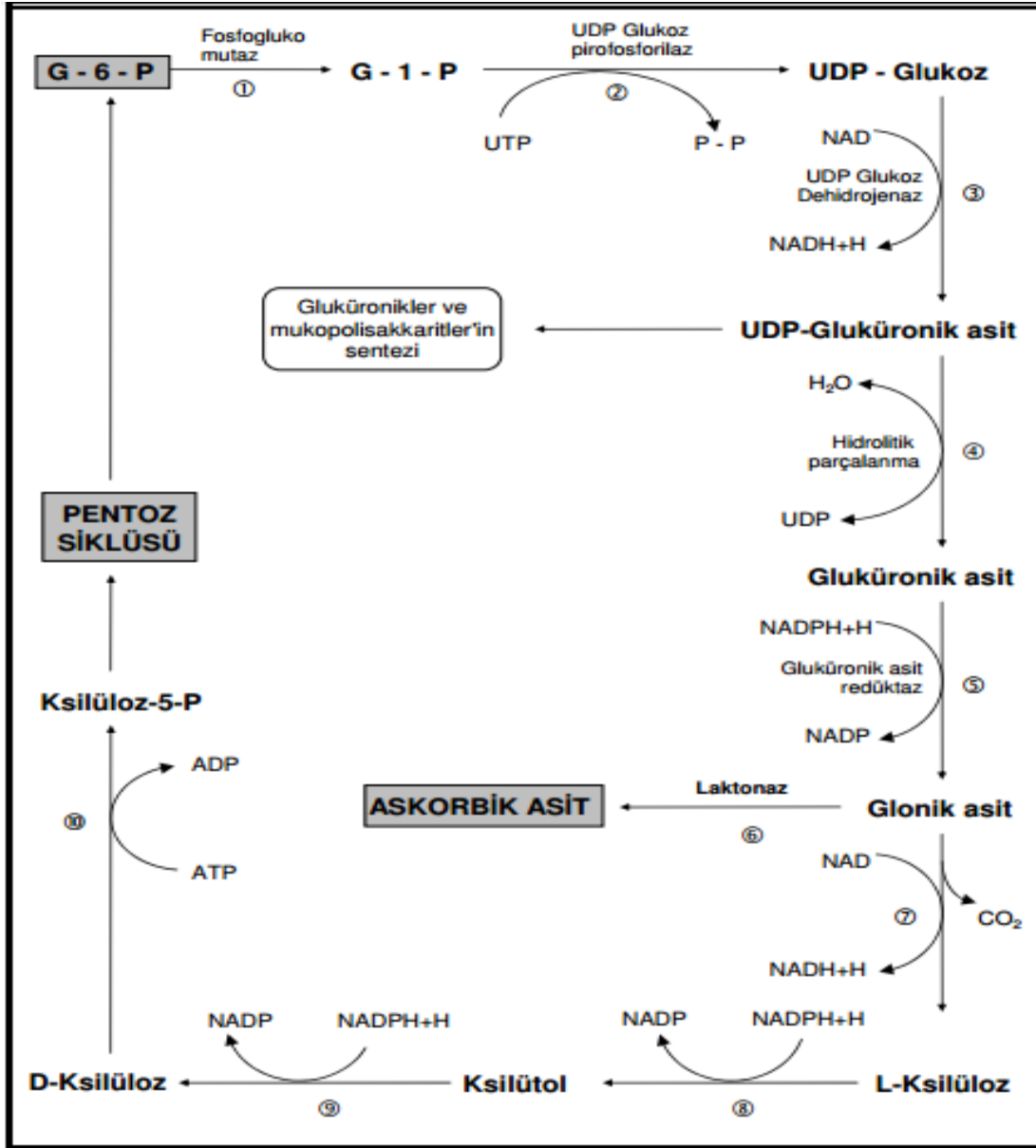


Şekil 3.4. Pentoz Fosfat Yolu (60)

3.3.7. Glukuronik Asit Yolu

Bu yolun G6P'den başladığı kabul edilir. İlk olarak, G6P, fosfoglukoz mutaz enzimi ile Glukoz-1-P'a dönüşür. Oluşan Glukoz-1-P, UDP-glukoz pirofosforilaz enzimi aracılığı ile UDP-glukoz'a dönüşür. UDP-glukoz (Uridin di-fosfo-glukoz) glikojen sentezi ve glukozun başka şeker ve şeker türevlerine dönüşmesi için bir ön maddedir. Daha sonra, UDP-glukoz UDP-glukodehidrojenaz enzimi aktivitesi ile UDP-glukuronik asite dönüşür. UDP-glukuronik asit, birçok glukuroniklerin ve mukopolisakkaritlerin sentezinde öncül madde olarak kullanılabilir. Ayrıca, hormonları ve safra renkli maddelerini inaktif ve suda eriyebilir hale getirmede önemlidir. Organizmaya zararlı olan zehirli maddeler de glukuronikler halinde uzaklaştırılır veya zehirsiz hale getirilir. G6P'den başlayıp, UDP-glukuronik asite ve daha ileriki sentez basamaklarına ait reaksiyonlar şekil 3.5.'te gösterilmiştir.

Glukuronik asit yolunun son basamağında Glonik asit, laktonaz enzimi aracılığı ile askorbik asite yani C vitaminine dönüşür. Laktonaz enzimi insan, maymun ve kobaylarda bulunmadığından bu canlılar C vitamini sentezi gerçekleştiremezler ve bu vitamini dışarıdan almak zorundadırlar (60).



Şekil 3.5. Glukuronik Asit Yolu (60).

3.3.8. İnsülin Hormonunun Karbonhidrat Metabolizmasına Etkileri

İnsülin hormonu karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde etkili olan hormonların başında gelir. İnsülin, kandaki glukozun hücrelerin içine girmesini sağlayarak kan şekerinin yükselmesini önleyen bir hormondur. Glukozun metabolizma olaylarında kullanılabilmesi için hücre içine girmesi gerekir. Bu, ancak glukozun G6P haline dönüşmesi ile olur. Glukozun, G6P'ye dönüşmesi heksokinaz enzimi aracılığı ile olur. İnsülin, HK enzimini aktive ederek glukozun G6P şeklinde hücrelere girişini sağlar. İnsülin aynı zamanda, glikolizdeki kilit enzimlerden glikoliz yönündeki glukokinaz, fosfofruktokinaz ve PK enzimlerini aktive ederken, aksi yönde gerçekleşen, glikoneojenez olayını katalize eden G6Paz, fruktoz-di-fosfataz, fosfoenolpurivik asit karboksikinaz ve piruvat karboksilaz enzimlerini inhibe eder. insülin, bu şekilde kan glukozunun hücre içine girişini ve hücre içinde metabolizma olaylarında kullanılmasını sağlar (60).

3.4. Statinler

3.4.1. Statinlerin Tarihçesi ve Yapısı

Endo ve arkadaşları 1976'da *Penicillium citrinium*'dan bir mantar metaboliti olan kompaktini (ML-236A, ML-236B, ML-236C) izole etmiş ve izole ettikleri bu metaboliti kolesterol sentezi inhibitörü olarak tanımlamışlardır. Kompaktin daha sonra mevastatin olarak adlandırılmıştır (62, 63). Çeşitli hayvan çalışmalarında, mevastatinin oldukça güçlü bir HMG-CoA redüktaz ve kolesterol biyosentezi inhibitörü olduğu gösterilmiştir (64). Yapılan çalışmalar, mevastatinin insanlarda da etkili olacağını göstermiştir. İnsanlarda yapılan denemelerde mevastatinin plazma LDL-K seviyelerini düşürmede büyük başarı sağladığı gösterilmiştir (65, 66).

Daha sonraki yıllarda yeni HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin keşfi için yoğun çalışmalar yapılmış ve 1979'da *Aspergillus terreus* (ATCC 20542)'ten izole edilen lovastatin keşfedilmiştir (67). Lovastatinin, HMG-CoA redüktaz enziminin inhibe edilmesi ve deney hayvanlarında plazma kolesterolünün düşürülmesinde mevastatinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (68). Bu ilaç, FDA tarafından onaylanmış ve ilk olarak 1987'de Amerika Birleşik Devletleri'nde pazarlanmıştır.

Lovastatinin onayından bu yana, birçok yeni statin onay almıştır. Bunlar; pravastatin, simvastatin, fluvastatin, serivastatin (piyasadan çekilmiş), atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatindir. Bu statinlerin hepsi etkili bir şekilde kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı basamağı katalizleyen enzimi inhibe eden kolesterol düşürücü ilaçlardır. Ancak kimyasal yapıları, karakteristikleri ve yan etkileri bakımından bu bileşikler arasında çeşitli farklılıklar bulunmaktadır (69).

Piyasada bulunan statinlerden lovastatin, simvastatin ve pravastatin mantar türevleri olup doğal statinler grubuna girerken; fluvastatin, rosuvastatin, atorvastatin ve pitavastatin sentetik yapıli bileşiklerdir.

Statinler metabolizmalarına göre hidrofilik ve lipofilik olarak ikiye ayrılırlar. Hidrofilik statinler; pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin ve fluvastatin iken lipofilik statinler ise lovastatin, simvastatin ve atorvastatindir. Statinler genelde güvenli ve iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Ancak serivastatinin rabdomiyolize neden olduğu belirlendiğinden üretici firma tarafından pazardan geri çekilmiştir (63, 70).

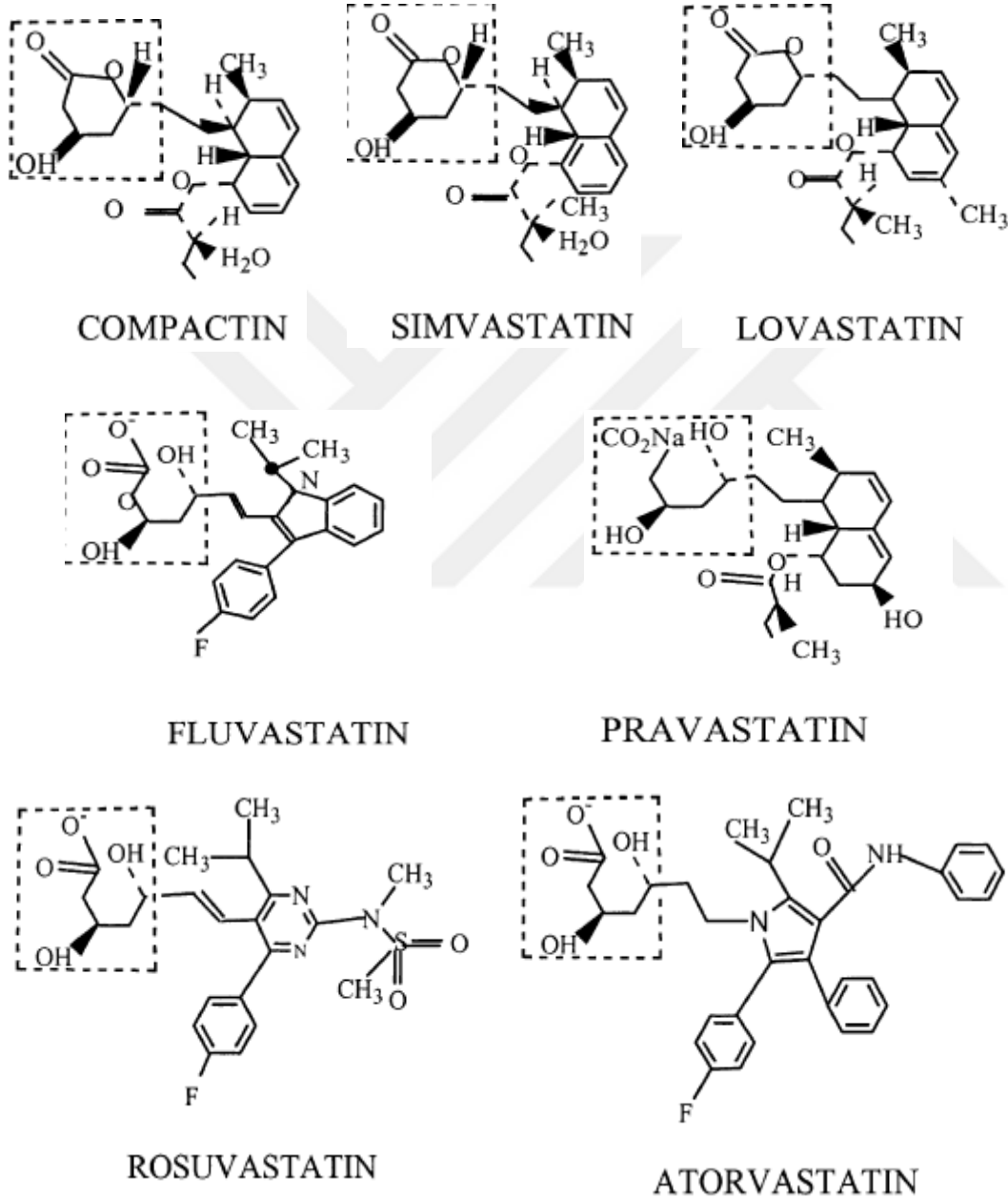
Tüm statinlerin ortak olarak sahip oldukları dihidroksiheptenoik asit zinciri dışında kalan bölümleri önemli farklılıklar gösterir. Bu yapısal farklılıklar HMG-CoA

redüktaz enziminin aktif parçasına olan afinite, karaciğer ve karaciğer dışı dokulara girme oranı, sistemik dolaşımda bulunma oranı ve metabolik transformasyon-eliminasyon hızı gibi özelliklerin statinler arasında farklılık göstermesine neden olur. Bu özellikler statinlerin etkinliğini belirlemede oldukça önemlidir. Bir statinin etkinliğinin yüksek olması için; (1) enzimin aktif kısmına olan afinitesinin yüksek olması, (2) karaciğer hücreleri için seçiciliğinin yüksek olması, (3) sistemik dolaşıma geçme oranının düşük olması ve (4) yarılanma ömrünün uzun olması gerekir (71).

Bilinen tüm statinler birkaç ortak yapısal özelliğe sahiptirler (Şekil 4.1.). İlk olarak, molekülün bir kısmı açık zincirli formda (pravastatin ve atorvastatinde) veya kapalı halka lakton formunda (diğer bileşiklerde) bulunan substrat analogundan oluşur. İn vivo olarak, bu ön ilaç formları enzimatik olarak aktif hidroksi asit formlarına hidrolize edilirler (72). İkinci olarak, redüktaz enzimine sıkı bağlanmaya izin veren karmaşık bir hidrofobik halka yapısı bulunur. Üçüncü olarak, halkalardaki yan gruplar statinler arasında önemli yapısal farklılıkları sağlar. Bunlar, ilaçların çözünürlük özelliklerini ve dolayısıyla farmakokinetik özelliklerinin birçoğunu ve klinik önemini belirler. Örneğin, lovastatin ve simvastatin lakton formunda olduğundan, suda diğer statinlerden daha az çözünürler. Öte yandan pravastatin, fluvastatin ve atorvastatin hepsi aktif açık halka formundadırlar (63).

Statinlerin hidrofilik ya da lipofilik yapıda olması onları bazı açılardan farklı kılar. Örneğin; lipofilik statinler hepatositlerde HMG-CoA redüktazı inhibe etmek için hepatosellüler membrandan pasif bir şekilde yayılırlar. Bu statinler aynı zamanda ekstrahepatik dokularda pasif ve kolayca dağılabildiklerinden ve plazma membranlarına kolayca nüfuz ettiklerinden hem karaciğerde hem de ekstrahepatik dokularda aktiftirler. Oysa hidrofilik statinler, hücrelere girmek için taşıyıcı aracılı taşımaya ihtiyaç duydularından hepatositlerde oldukça etkinken ekstrahepatik dokularda etkinlikleri azdır. Bu nedenle, hidrofilik statinler plazma LDL kolesterolünü azaltsa da ekstrahepatik pleiotropik etkileri daha azdır (73, 74). Çeşitli statinlerin metabolizmasındaki farklılıklar, ilacın karaciğerde (enterohepatik dolaşım yoluyla) veya periferik dokularda (sistemik dolaşım yoluyla) eşit dozlarda farklı dağılımlarına yol açar. Örneğin simvastatin ve lovastatinin kan-beyin ve plasenta bariyerini geçtiği, ancak pravastatin ve fluvastatin bu bariyerleri geçmediği gösterilmiştir (75).

Birçok büyük kontrollü klinik çalışma, statinlerin plazma kolesterol düzeylerinin düşürülmesinde, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve toplam mortalitenin azaltılmasındaki etkinliğini ve güvenilirliğini doğrulamıştır (76, 77, 78, 79, 80, 81).

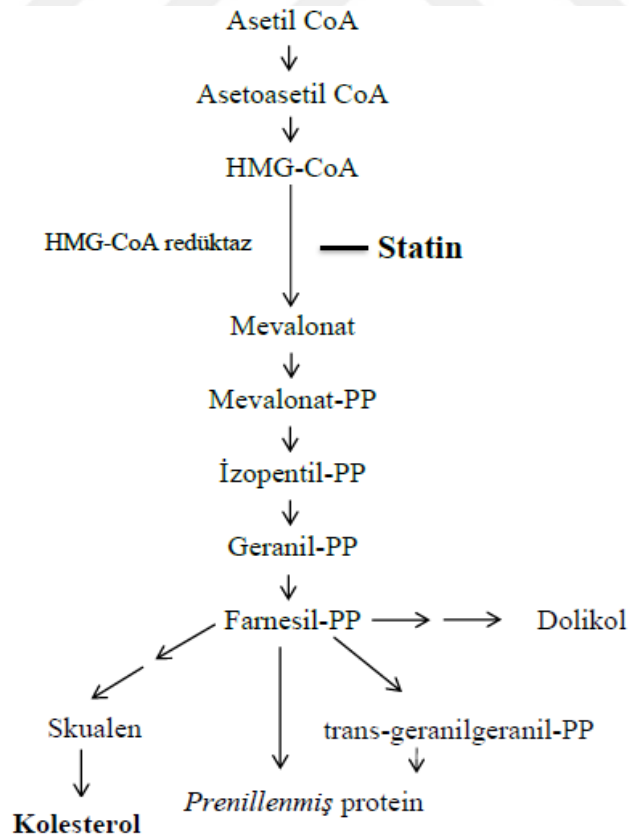


Şekil 4.1. HMG-CoA Redüktaz İnhibitörlerinin ve Enzim Substratı HMG-CoA'nın Kimyasal Yapılarının Karşılaştırılması (Statin molekülünün doğal substrat HMG-CoA'ya benzeyen kısmı kutu içindedir) (63).

3.4.2. Kolesterol Mevalonat Yolu ve İzoprenoid Sentezi

Kolesterol sentezi için öncü molekül glukoz, yağ asitleri veya amino asitlerden üretilen Asetil CoA'dır. İki Asetil CoA molekülü, asetoasetil CoA'yı oluşturur. Bu, daha sonra başka bir Asetil CoA molekülü ile birleşerek HMG-CoA'yı oluşturur. HMG-CoA'nın indirgenmesiyle mevalonat oluşur. Bu reaksiyon, HMG-CoA redüktaz enzimi tarafından katalize edilir. Kolesterol biyosentezinin düzenlenmesinde hız sınırlayıcı basamak, HMG-CoA redüktaz tarafından katalizlenen ve HMG-CoA'nın mevalonata dönüşümü basamağıdır. Mevalonat izopren birimlerini, bunlardan da sonunda skualen oluşur. Skualenin siklizasyonu steroid halka sistemini üretir ve birbirini izleyen bir dizi reaksiyon sonrasında kolesterol üretilir.

Bilinen tüm statinler ortak olarak dihidroksiheptenoik asit zincirine sahiptirler. Bu yapı HMG-CoA redüktaz enzimi için substrat görevi görerek enzimin aktif bölgesine bağlanır ve enzimin kompetitif olarak inhibisyonuna neden olur. Bu inhibisyon sonucunda Asetil CoA'dan mevalonik asit sentezi gerçekleşmez ve kolesterol sentezi inhibe olur (82) (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Kolesterol Biyosentezi ve Statinler Tarafından İnhibe Edilen Basamağı (83).

3.4.3. Statinlerin Kolesterolü Düşürme Mekanizmaları

LDL kolesterol, kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada temel tedavi hedefidir. LDL-K seviyesinin düşürülmesi için ilk tercih edilen ilaçlar statinlerdir. Yapılan çalışmalarda, statin tedavisinin LDL-K seviyelerinin %20-50, trigliserit seviyelerinin %10-20 oranında düşürülmesinde ve serum HDL-K seviyelerinin %5-10'luk olası artışında etkili oldukları gösterilmiştir (84, 85, 86).

Çok sayıda çalışmanın incelendiği bir meta analizde, bazal LDL-K seviyelerinden bağımsız olarak 5 yıl boyunca uygulanan statin tedavileriyle, her 1.0 mmol/L veya 38.5 mg/dl'lik LDL-K azalmasının tüm nedenlere bağlı ölümleri %12, koroner kalp hastalığı (KKH) mortalitesini %19, miyokard infarktüsü ve KKH ölümü %23, koroner baypas ameliyatlarını %24, ölümcül veya ölümcül olmayan krizleri %17 oranında azalttığı gösterilmiştir (87).

Statinler, kolesterol sentezinin hız sınırlayıcı basamağını katalize eden HMG-CoA redüktazı kompetitif şekilde inhibe ederler (88, 89) (şekil 4.2.). Bu inhibisyon de novo hepatik kolesterol sentezini inhibe eder. Hücre içinde sentezlenen kolesterolün azalması karaciğer hücre yüzeyinde bulunan LDL-K ve VLDL-K reseptörlerinin "up" regülasyonuna neden olur. Bu reseptörler dolaşımda bulunan LDL-K ve VLDL-K'yı bağlayarak karaciğer hücresine almak suretiyle bunların plazmadaki miktarlarının azalmasını sağlar. Yani statinlerin kolesterol düşürücü etkileri bir yandan hücre içi sentezi azaltıp, diğer yandan da hepatik LDL kolesterol alımını artırmak suretiyle, plazma LDL-K seviyesini düşürmek ve KVH riski azaltmaktır (90, 91, 92, 93). Goldstein ve Brown, dolaşımdaki LDL-K'nın büyük ölçüde karaciğerdeki LDL reseptörleri yoluyla temizlendiğini ve hepatik LDL reseptör sayısının, periferal dolaşımdan LDL klirensinin önemli bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir (94). Daha sonraki çalışmalarda heterozigot ailesel hiperkolesterolemili (FH) hastalarda lovastatin ile kolesterol düşürülmesinin, öncelikle artmış LDL reseptörü aracılı katabolizmanın bir sonucu olduğu gösterilmiştir (95). Hastalar FH için homozigot olduğunda LDL reseptörlerini sentezleme kapasitesine sahip olmadıklarından, çok yüksek dozlarda lovastatin tedavisinin bile LDL kolesterol seviyelerinde bir azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir (96). Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, lovastatinin karaciğerdeki LDL reseptörleri için haberci RNA sentezini ve karaciğer hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen LDL reseptörlerinin sayısını arttırdığı

gösterilmiştir (97, 98). Statinler, LDL reseptörlerinin yıkımını azaltmak suretiyle de kandan daha fazla LDL alınması ve kan LDL düzeyinin düşmesine neden olurlar.

Statinlerin primer etkisi plazma yüksek LDL-K düzeyini düşürmektir. LDL'nin, LDL reseptörleri aracılığıyla temizlenmesinin yanı sıra statinler LDL öncülleri olan VLDL'ler ve IDL'lerin de plazmadan uzaklaştırılmasını arttırarak ve hepatik VLDL üretimini de azaltarak kolesterol düşürücü etki gösterirler (99, 100). VLDL ve IDL'ler Apo E bakımından zengin olduğundan ve LDL reseptörleri hem Apo B-100 hem de Apo E'ye cevap veren reseptörler olduklarından, bu reseptörlerin statinler tarafından uyarılmasının LDL öncülleri olan VLDL ve IDL ile plazma Apo B ve TG klirensini arttırdığı gösterilmiştir (101). Statinler tarafından indüklenen hepatik VLDL üretimindeki azalmanın, muhtemelen VLDL sentezi için önemli bir bileşen olan kolesterol sentezindeki azalmadan kaynaklandığı belirtilmiştir (102). Bu mekanizma aynı zamanda statinlerin trigliserit düşürücü etkilerini açıklayabilir (103).

Statinler aynı zamanda plazma HDL-K seviyesini yükseltirler (88, 104). Ancak, bazı statinler HDL-K düzeylerini arttırmada diğerlerinden daha etkilidirler (105). Hiperkolesterolemi hastalarında yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, 10-40 mg rosuvastatinin HDL-K'yı %7,7-9,6; 10-80 mg atorvastatin HD L-K'yı %2,1-5,7; 10-80 mg simvastatinin HDL-K'yı %5,2-6,8; 10-40 mg pravastatinin HDL-K'yı %3,2-5,6 oranında arttırdığı belirlenmiştir (106).

3.4.4. Statinlerin Pleiotropik Etkileri

Statinler, 80'li yılların sonlarından beri hiperkolesterolemik hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar LDL kolesterolü etkili bir şekilde azaltan birinci basamak ajanlardır. Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinin yanı sıra endotel fonksiyonunu, plak stabilizasyonunu, hücrel bağışıklık ve enflamasyonu, lipoprotein oksidasyonunu ve kan pıhtılaşmasını etkilemek suretiyle bir dizi farklı etkilerle kardiyovasküler ve serebrovasküler olayları önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (63, 107, 108). Statinlerin kolesterolü düşürmeden bağımsız olarak gösterdiği etkilere “pleiotropik etkiler” denir. HMG-CoA redüktaz enziminin inhibisyonu ve bu inhibisyon neticesinde çok sayıda izoprenoid bileşiğin sentezinin engellenmesi bu etkilerden sorumlu tutulmaktadır (109).

Statinlerin düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek ve apoptotik hücre ölümünü uyararak, arter duvarlarının hücrel modülasyonunu sağlayabileceği belirtilmiştir. Tavşanlarda statin uygulamasının arter duvarlarına monosit infiltrasyonunu inhibe ettiği ve aynı zamanda matris metaloproteazların makrofaj salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (110, 111). Bu proteazlar, hücre dışı matris bileşenlerinin yapısını bozarak aterosklerotik plakların fibröz başlığını zayıflatabilmektedirler (63). Farklı klinik çalışmalar, statinlerin plazma kolesterol düzeyleri üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak doğrudan antienflamatuar etkilere sahip olduğunu göstermektedir (79, 80, 112, 113). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar statinlerin, endotel adezyonu ve lökositlerin iltihaplanma bölgelerine transendotelial göçünü engelleyerek bu etkilere neden olduğunu göstermiştir (114, 115, 116, 117). Statinlerin, NO biyoyararlanımını arttırmak suretiyle hiperemiyi arttırdıkları ve böylelikle vasküler endotelde antienflamatuar etkiler gösterdikleri bildirilmiştir (118). Ridker ve arkadaşları, C-reaktif protein konsantrasyonunun yüksek KVH riski için bir belirteç olduğunu ve statin tedavisinin, kolesterol düşürme etkisinden bağımsız olarak C-reaktif protein seviyelerini ve KVH riskini azalttığını göstermişlerdir (119). Pravastatinin, NOS III aracılı damar gevşemesini iyileştirdiği ve ratlarda LPS (lipopolisakkarit) uygulamasından sonra mikro dolaşımda antienflamatuar etkiler gösterdiği belirlenmiştir (120). Rosuvastatinin STZ ile indüklenen diyabetik farelerde kolesterol düşürücü etkisinden bağımsız bir mekanizmayla endotel fonksiyonunda iyileşme ve oksidatif stresi azalttığı

bildirilmiştir (121). Ayrıca rosuvastatinin diyabetik ratlarda nitrik oksit, oksidatif stres, apoptoz ve enflamatuar tepkileri modüle ederek kontrast nefropatiyi azalttığı gösterilmiştir (122). Rosuvastatinin, muhtemelen ROS üretimi üzerindeki inhibisyon etkisiyle NO biyoyararlanımını artırarak damarları koruyucu özellik gösterdiği bildirilmiştir (123). Başka bir çalışmada, diyabetle hızlandırılmış ateroskleroz modelinde rosuvastatinin anti-aterosklerotik etkileri gösterilmiş ve rosuvastatin ile tedavinin plaklarda ileri glikasyon son ürünleri (AGE) ve AGE reseptörü (RAGE) birikiminin azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (124).

Statinlerin faydalı pleiotropik etkilerinin (125) yanı sıra miyopati ve diyabet olmak üzere bazı olumsuz yan etkileri de bildirilmiştir (126).

Normalde Asetil CoA'dan kolesterol sentez yolu olan mevalonat yolu, çeşitli hücre fonksiyonları için hayati öneme sahip olan birçok son ürünün de üretim yoludur. Bu ürünler; kolesterol, dolikol, ubikinon, izopenteniliden, koenzim Q10 (CoQ10), geranyl geranyl pirofosfat (GGPP) ve farnesil pirofosfat (FPP) gibi sterol ve non-sterol bileşiklerin dahil olduğu izopren birimlerini içerir (94). Kolesterol, hücre zarı yapısının ve bütünlüğünün korunmasında esastır. Aynı zamanda steroid hormonları ve safra asidinin sentezi için bir öncü görevi görür (127). Dolikol, glikoproteinlerin üretimi için N bağlantılı protein glikozilasyonunda bir oligosakarit taşıyıcı molekülü olarak çalışır. Ubikinon, mitokondriyal solunumda yer alır ve ayrıca lipid peroksidasyonunun inhibisyonunda önemli bir rol oynayabilir. CoQ10 mitokondriyal solunum zincirinin önemli bir parçası olup ATP üretimi için gereklidir ve ayrıca bir antioksidan olarak da işlev görür (104).

HMG-CoA redüktazın farmakolojik inhibisyonu, mevalonat ve alt ürünleri seviyelerinde azalma ile sonuçlanır. Bu yapılar hücre içi bazı proteinlerin post-translasyonel modifikasyonunda görev alarak hücre içi sinyalizasyonda etkili olduklarından, inhibisyonları durumunda statinlerin farklı pleiotropik etkileri ortaya çıkar. Bu etkiler apoptotik, immünosupresif, antitrombotik, antianjiyogenik ve onkoprotektif etkiler şeklinde sıralanabilir (109, 128).

Atorvastatin, lovastatin ve pravastatinin antijen sunan hücrelerde MHC-II ekspresyonunu ve MHC-II aracılı T hücresi aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir (129). Statinlerin inflammatuar mediyatörlerin salınımını ve lipid peroksidasyonunu azaltarak oksidatif stres/inflamasyon siklusunu bozduğu bilinmektedir (130). Bazı

statinlerin dolaşımdaki CoQ10 seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir (131, 132). Statinler ayrıca inflamatuvar süreçlerde rol oynadığı bilinen peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR)-alfa ve PPAR gama'yı da inhibe etmektedir. Bu özelliklerinden dolayı statinler immünosüpresif olarak da kabul edilebilmektedirler (133). Zuniga-Hertz ve arkadaşları, insülin salgılayan INS-1E hücrelerinde simvastatin ile kolesterol biyosentezi inhibisyonunun, izoprenoidlerin, toplam kolesterol içeriğinin ve glukozun uyardığı insülin sekresyonunun azalmasına neden olduğunu göstermiştir (134). Bellia ve arkadaşları 6 ay boyunca rosuvastatin veya simvastatin ile tedavi edilen T2DM hastaları ile yaptıkları çalışmada, insülin duyarlılığında değişiklik olmadan glisemik kontrolde bozulma olduğunu belirlemişlerdir. İnsülin sekresyonunun bozulmasının muhtemelen statinlerin diyabetojenik mekanizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (135).

3.4.5. Statinlerin Yan Etkileri

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olan statinler genel olarak iyi tolere edilen ilaçlardır ve ciddi yan etkileri nadirdir. Ancak, reçete oranları arttıkça yan etkileri daha iyi tanımlanmıştır. Statin tedavisinin başlıca olumsuz yan etkileri, karaciğer ve kas toksisitesi ile diyabet gelişme potansiyelidir (63).

3.4.5.1. Hepatotoksisite

Bütün statinler, hepatotoksisiteye neden olabilir. Hepatotoksisite, karaciğer transaminazlarında (alanin aminotransferaz ve/veya aspartat aminotransferaz) normalin üst sınırından üç kat daha fazla bir yükselme olarak tanımlanır. Hepatotoksisite, standart doz statin alan hastaların <1%inde görülür (136). Hepatotoksisite prevalansı, daha güçlü statinlerin artan dozları ile daha yüksek olabilir. Karaciğer enzimleri normalin üst sınırının üç katından daha fazla olursa, statin kullanımı kesilebilir ve transaminazlar genellikle normale döner. Zaman zaman statinlerin düşük dozları enzimleri toksisite aralığına çıkarmadan kullanılabilir. Statinler, ilaca sistemik maruziyet önemli ölçüde arttığı için ileri karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Statinlerin karaciğer enzimlerinin serum seviyelerini arttırdığı bildirilmiş olmasına rağmen, statin uygulamasının nadiren ciddi karaciğer hasarı ile ilişkili olduğu

bildirilmektedir. Karaciğer hasarı riskinin 100 000 kullanıcı başına yaklaşık 1 vaka olabileceği tahmin edilmektedir (137).

3.4.5.2. Miyopati ve Rabdomiyoliz

Miyopati; miyalji, miyozit ve rabdomiyoliz olmak üzere üç kategoriye ayrılabilir. Miyaljiler, istirahat halinde ya da yorgunluktan kasların ağrı, hassasiyet ya da zayıflığı olarak tanımlanır. Enzim anormallikleri genellikle miyalji ile başvuran hastalarda bulunmaz. Randomize klinik çalışmalarda statin kullanımına bağlı olarak miyalji insidansı yaklaşık %5 olarak bildirilmiştir. Ancak daha uzun süreli ilaç kullanımlarında hastaların > %10'unda miyalji yaşanabilir (138). Miyaljiler, statinlerin kesilmesine neden olan en yaygın yan etkidir. Miyozit, kreatin kinazda (CK) normalin üst sınırının on katından daha büyük bir artış olarak tanımlanır ve miyalji semptomları ile ilişkili olabilir veya olmayabilir. Miyozit insidansı, standart doz statinler ile yılda 10 000 hasta için bir vakadan daha azdır. Fakat yüksek doz tedavilerde veya ilaç-ilaç etkileşimleri durumunda daha yüksek olabilir (139). Rabdomiyoliz, kas yıkımı ve miyoglobinin dolaşıma salınmasını içeren şiddetli miyopatidir. Bu durum, bu ajanlarla çok nadir görülen bir yan etkidir ve ilacın sistemik birikmesine neden olan bir ilaç-ilaç etkileşimi varsa ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir (140).

Statinlerin miyotoksisitesinin altında yatan patolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Bununla birlikte, statinlerin mitokondriyal solunum zincirinde önemli bir rol oynayan ve hücre zarını stabilize etmekten sorumlu protein olan ubiquinone üretimini azaltarak kas hasarına neden olabileceği öne sürülmüştür (141, 142).

3.4.5.3. Statinlerin Diyabet Gelişimi İle İlişkisi

Gıda ve İlaç Dairesi, 1987'de kolesterol düzeylerini düşürmek için ilk statini onayladığından bu yana bu ilaçlar ile ilgili birçok büyük ölçekli klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, statinlerin genel popülasyonda kalp sağlığını koruyucu etkilere sahip olduğunu göstermiştir (76, 77, 78, 79, 80). Kolesterol seviyelerini düşürmedeki esas rollerinin yanı sıra insanlarda ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, statinlerin glukoz metabolizması üzerinde olumlu ya da olumsuz çeşitli etkilerinin olabileceğini göstermiştir. Statinlerin geniş kullanımı nedeniyle statin tedavisi ile glukoz metabolizması ve diyabet gelişimi arasındaki ilişki dikkat çekicidir. Yakın geçmişte, çeşitli klinik çalışmalarda statinlerin yeni başlayan diyabet ile ilişkisi

incelenmiş, ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. (11, 143). Bu çalışmaların bazıları, statinlerin glukoz metabolizması üzerine faydalı etkilerinin olduğunu (144, 145, 146); bazıları herhangi bir etkisinin olmadığını (147, 148); ve bazıları da glukoz homeostazında bozulmaya neden olabileceğini bildirmiştir (149, 150, 151).

Hiperkolesteroleminin yanı sıra tip 2 diyabette aterosklerozun başlıca risk faktörlerinden biridir. Diyabetik bireylerde KVH nedeniyle ölüm riski diyabetik olmayanlara göre 1,7 kat daha fazladır (152). 2014 yılında, yayınlanan kılavuzda, 40 yaşın üzerindeki tüm diyabetik bireylere diğer aterosklerotik KVH risk faktörlerinin varlığına bakılmaksızın statin verilmesi önerilmiştir (153). Bu nedenle 2014 yılında, Amerika Birleşik Devletlerinde diyabet tanısı alan yetişkinlerin %63'üne lipid düşürücü ilaç reçete edilmiş ve bu sayı artmaya devam etmektedir (154). Statin ile tedavi edilen hastaların önemli bir kısmı bozulmuş insülin duyarlılığı, glukoz intoleransı veya diyabetten muzdariptir. Bu nedenle, statinlerin glukoz metabolizması ile insülin sekresyonu ve işlevi üzerine etkisi oldukça önemlidir. Bu konuda yapılan çalışmalar, çoğu statinin insülin duyarlılığını ve sekresyonunu azaltabildiğini, karbonhidrat metabolizmasını bozabildiğini ve tip 2 diyabet insidansını artırabildiğini göstermektedir (155, 156, 157). Buna karşı, bazı çalışmalarda statin uygulamasının glukoz metabolizması ve insülin duyarlılığını arttırdığı bildirildiğinden bu konudaki veriler tartışmalıdır (155, 158).

JUPITER çalışmasında, rosuvastatin tedavi grubunda plasebo grubuna göre yeni başlayan diyabet insidansında anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (143). Başka bir çalışmada, rosuvastatinin glukoz homeostazında çift yönlü etki gösterdiği, bir yandan insülin duyarlılığını arttırırken, öte yandan β -hücrelerinin işlevini bozduğu gösterilmiştir (159).

Toplam 285 864 kişiden elde edilen veriler, statin tedavisinin T2DM riskinde %14'lük artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (160). Benzer şekilde Wang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, statin tedavisinin yeni başlayan diyabet riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (161). 2010 yılında 91 140 bireyi kapsayan 13 çalışmanın meta analizinde, 4 yıllık süre boyunca uygulanan statin tedavisinin yeni başlamış T2DM riskinde %9 luk bir artış ile ilişkili olduğu ve yoğun doz statin tedavisi alanların genellikle daha yüksek diyabet gelişme riskine sahip olduğu gösterilmiştir (151). Altı yıllık bir takip çalışmasında, statin tedavisinin insülin

duyarlılığı ve insülin sekresyonundaki azalmaya bağlı olarak tip 2 diyabet riskini %46 arttırdığı gösterilmiştir (162). PROSPER çalışmasında kontrollerle karşılaştırıldığında pravastatin (40 mg/gün) alan hastalarda kontrollere göre %32 daha yüksek DM insidansı bildirilmiştir (163).

Tip 2 diyabetli bir hasta popülasyonunda statinlerin glisemik kontrolü nasıl etkiledikleri incelenmiş, statin kullanan hastaların HbA1c düzeyi $7,0\pm 0,1$ iken, kullanmayan grubun HbA1c düzeyi $6,4\pm 0,2$ olarak belirlenmiştir ($p=0,02$). Bu veriler statin kullanan hastaların ortalama HbA1c düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (164).

Sadece insülin direncinin uyarılması değil, insülin sekresyonu da doğrudan statin tedavisinden etkilenebilir. Yada ve arkadaşları, hayvan deneylerinde, pankreas β hücrelerinin statinler ile inkübe edilmesi durumunda insülin sekresyonunun azaldığını göstermişlerdir. Bu azalmanın, serbest sitoplazmik Ca^{2+} iyonu ve L tipi Ca^{2+} kanallarının inhibisyonundan kaynaklandığını belirtmişlerdir (165). Benzer bulgular, β -hücre hattı MINC hücreleri kullanan başka bir çalışmada da rapor edilmiştir. Araştırmacılar, yüksek dozlarda lipofilik statinlerin (hidrofilik statinler değil), ya HMG-CoA inhibisyonu veya sitotoksiste nedeniyle insülin sekresyonunu azalttığını bildirmişlerdir (166).

Hiperlipidemi, insülin direncini arttırarak veya adacıklar üzerindeki lipotoksik etkiler yoluyla şeker hastalığını şiddetlendirebileceğinden, statin tedavisinin lipid düşürücü etkiyle, bu tür risk faktörlerini azaltması beklenebilir. Pravastatin ile ilgili yapılan bir çalışmada, dişi LDL reseptör yoksunu (LDLr -/-) fareler, pravastatin (400 mg/L) ile tedavi edilmiş ve pankreas adacıkları izole edilip, insülin sekresyon oranı, hücre içi kalsiyum salınımı, kolesterol seviyesi, NAD(P)H ve SNARE protein seviyesi, apoptoz göstergeleri ve lipidomik profil açısından değerlendirilmiştir. İki ay boyunca pravastatin tedavisinin plazma, karaciğer ve adacıklardaki kolesterol seviyelerini sırasıyla %35, %25 ve %50 oranında düşürdüğü, beklenenin aksine, pravastatin tedavisinin açlık (%11) ve tokluk (%25) plazma glukoz seviyelerini arttırdığı ve plazma insülin seviyelerini belirgin şekilde (%40) azalttığı belirlenmiştir. Buna karşın, 2 ay boyunca pravastatin ile tedavi edilen doğal tip farelerin her iki durumda da plazma glukoz ve insülin seviyelerinde bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir (167).

Bazı çalışmalarda rosuvastatin ve pitavastatinin tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrol üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı bulunmuştur (168, 169, 170, 171). Yanagi ve arkadaşları, rosuvastatin ve pitavastatinin hastalarda lipid profillerini iyileştirdiğini, proinflamatuvar yanıtı azalttığını belirlemiş ve tip 2 diyabetli hastalarda glisemik parametrelerin 2 mg rosuvastatin veya 2.5 mg pitavastatin değerinde değişmediğini ancak bu hastalarda LDL-K ve CRP'nin iyileştirilmesinde 2.5 mg/gün rosuvastatinin 2.0 mg/gün pitavastatin tedavisinden üstün olduğu göstermişlerdir (172). LIPID çalışmasında, pravastatinin (40 mg/gün) plaseboya kıyasla diyabet gelişimi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir (sırasıyla %4.0 ve %4.5; P = 0.32) (78). Ding ve arkadaşları atorvastatin ile tedavi edilen diyabetik olmayan hiperkolesterolemik hastaların, kontrol grubuna kıyasla açlık plazma glukoz, insülin veya HOMA indeksinde herhangi bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (173)

Statinlerin diyabet parametrelerini olumsuz etkilediğini bildiren çalışmaların aksine, pravastatinin bazı hastalarda insülin duyarlılığını olumlu etkilediği ve diyabeti azalttığı bildirilmiştir (74, 146, 174, 175). Son zamanlarda yapılan büyük ölçekli klinik bir çalışma olan WOSCOPS çalışmasında, pravastatinin glisemik kontrol üzerinde yararlı etkilerinin olduğu ve pravastatin kullananlarda diyabet insidansında %30'luk önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir (11). Pravastatin bozulmuş glukoz toleransı olan metabolik sendromlu hastalarda, açlık insülin seviyelerini, açlık ve tokluk glukoz seviyelerini ve HbA1c değerlerini önemli ölçüde azalttığı ve insülin duyarlılığını arttırdığı belirlenmiştir (175). Pravastatinin bozulmuş glukoz toleranslı koroner arter hastalarında hiperglisemi ve hiperinsülinemiye önemli ölçüde iyileştirdiği, plazma adiponektin seviyelerini yükselttiği ve insülin duyarlılığını arttırdığı belirlenmiştir (146). Bununla birlikte, pravastatin hiperkolesterolemili hastalarda plazma adiponektin düzeylerini ve insülin duyarlılığını anlamlı şekilde arttırdığı bildirilmiştir (145). Pravastatin tedavisi, diyabetik olmayan hiperkolesterolemik hastalarda serum lipidlerini ve bazı inflamatuvar belirteçleri azaltmıştır. Pravastatin ile tedavinin insülin direncini iyileştirdiği ve insülin duyarlılığını arttırdığı bildirilmiştir (176). Ayrıca, pravastatinin pankreasın INS-1E hücrelerinden glukozla uyarılan insülin sekresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (177). Örneğin, pravastatin spontan tip 2 diyabetik ratlarda glukoz intoleransının ilerlemesini (178) ve hiperkolesterolemili erkeklerde DM gelişimini engellemiştir (11).

Pravastatinin, adiponektin mRNA ekspresyonunu, adiponektin sekresyonunu ve adiponektin plazma seviyelerini arttırdığı, farelerde (145) ve insanlarda (146, 174) insülin duyarlılığını arttırdığı bildirilmiştir.

Statinlerin bildirilen diyabetojenik etkileri tedavide kullanılan ilacın dozuna, tedavi süresine, potensine, lipofilik veya hidrofilik yapısına, kullanıldıkları hasta profili gibi özelliklere bağlı olabilmektedir. Çoklu meta analizler ve birkaç retrospektif çalışmada, yüksek doz ve daha potens statin kullanımı ile DM gelişimi riskinde artış ortaya konmuştur (179). Başka bir çalışmada yüksek potens statin tedavisinin, düşük potens statinler ile karşılaştırıldığında yeni başlayan diyabet riskinde %15 daha yüksek bir artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (180). Bazı çalışmalarda yoğun doz statin tedavisi alanlarda, ılımlı doz statin tedavisi alanlara kıyasla diyabet gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (162, 179, 181, 182, 183). Büyük ölçekli klinik çalışmalarda yüksek doz statinlerin, özellikle majör diyabet risk faktörleri olanlarda tip 2 diyabet insidansını arttırdığı (184) ve statinlerin kullanılan doza bağlı olarak insülin duyarlılığını kötüleştirdiği bildirilmiştir (185). Yapılan bir diğer çalışmada, plasebo ve 2 ay süreyle farklı dozlarda (10, 20, 40 ve 80 mg/gün) atorvastatin ile tedavi edilen hiperkolesterolemi hastaları değerlendirilmiştir. Bazal veya plasebo ile karşılaştırıldığında LDL kolesterol (sırasıyla %39, %47, %52 ve %56) ve Apo B düzeylerinin (sırasıyla %33, %37, %42 ve %46) önemli ölçüde azaldığı, açlık plazma insülini (ortalama değişiklikler %25, %42, %31 ve %45) ve HbA1c'nin (sırasıyla %2, %5, %5 ve 5) anlamlı şekilde arttığı, insülin duyarlılığının ise azaldığı (sırasıyla %1, %3, %3 ve %4) belirlenmiştir. Bu çalışmada en yüksek ilaç dozu alanların daha yüksek insülin direnci, daha yüksek insülin seviyeleri ve daha yüksek HbA1c seviyelerine sahip olduğu belirlenmiştir (155). Preiss ve arkadaşları, yoğun doz statin tedavisinin orta doz statin tedavisine göre yeni başlayan diyabet riskinde %12'lik bir artışla ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (181). Benzer şekilde popülasyona dayalı bir çalışma yüksek atorvastatin, simvastatin veya rosuvastatin dozları ile tedavinin yeni başlangıçlı DM riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (sırasıyla %22, 10 ve %18) (186). Daha önceki çalışmalarda simvastatin ve atorvastatinin insanlarda doza bağımlı olarak plazma adiponektin seviyelerini azaltmak suretiyle insülin duyarlılığını kötüleştirdiği bildirilmiştir (155, 187). Parida ve arkadaşları, atorvastatinin glisemik durum üzerindeki etkisinin doza bağlı olduğunu açıkça göstermişlerdir. Özellikle

yüksek doz atorvastatin tedavisinin normoglisemiklerde glukoz intoleransı ile ilişkili olduğu ve ayrıca prediyabetik bireylerde diyabete ilerlemeye neden olduğu gösterilmiştir (188). Diğer bir çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında yüksek doz atorvastatin tedavisinin, yeni başlayan diyabet riskinde %44'lük bir artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (189).

Yukarda bahsedilen çalışmaların aksine, insülin duyarlılığın kullanılan dozdan etkilenmediğini bildiren çalışmalarda mevcuttur. Tip 2 diyabet ve hiperkolesterolemili kadın hastalar 16 hafta süreyle 20 mg ve 40 mg pravastatin ile tedavi edilmiş, tedavi sonunda serum TC ve LDL-K düzeyleri plasebo grubuna kıyasla anlamlı olarak azalmıştır. Ancak, serum adiponektin düzeyleri ve insülin duyarlılığı bakımından 20 mg ve 40 mg pravastatin tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmamış, 20 mg ve 40 mg pravastatin gruplarında ortalama HbA1c konsantrasyonları sırasıyla %7.1 ve %7.3 olup, plasebo grubuyla %7.5 benzer bulunmuştur (190). Tip 2 diyabet ve dislipidemisi olan hastalarda yüksek doz statin (atorvastatin 80 mg ve rosuvastatin 40 mg) tedavisinin glisemik kontrol üzerine etkisinin olup olmadığı incelenmiş, atorvastatin 80 mg ve rosuvastatin 40 mg ile başlangıç ve 18 haftalık tedaviden sonra, HbA1c seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlenmiştir (atorvastatin için bazal değer 57 ± 11 mmol/l, tedavi sonrası 61 ± 14 mmol/l ($p=0.003$); rosuvastatin için bazal değer 60 ± 11 mmol/l, tedavi sonrası 63 ± 13 mmol/l). Ortalama açlık plazma glukozu, atorvastatin 20 mg ile tedaviden sonra 8.7 ± 2.4 mmol/l'den 9.5 ± 3.0 mmol/l'ye yükselmiş, 80 mg ile tedaviden sonra ise 9.0 ± 3.0 mmol/l olmuştur (bazal ile karşılaştırıldığında anlamlı değildir). Ortalama açlık plazma glukozunda, rosuvastatin ile tedaviden sonra önemli bir değişiklik görülmemiştir (başlangıçta 9.1 ± 2.7 mmol/l, 10 mg ile 8.9 ± 2.7 mmol/l, 40 mg ile 9.4 ± 2.9 mmol/l). Yapılan bu çalışmada, atorvastatin 20 mg veya rosuvastatin 10 mg ile altı haftalık tedavi HbA1c seviyelerini önemli ölçüde değiştirmemiştir. LDL kolesterol ve HbA1c'deki değişiklik birbiri ile ilişkili bulunmamıştır (191).

Statinlerin fiziksel, kimyasal ve farmakokinetik özelliklerinden kaynaklı olarak kullanılan statin çeşidinin glisemik parametreleri etkilediği bilinmektedir. Baker ve arkadaşları, pravastatinin insülin duyarlılığını önemli ölçüde arttırdığını simvastatinin ise azalttığını belirtmişlerdir (74). Yamakawa ve arkadaşları, DM'li hastalarda pravastatin, pitavastatin ve atorvastatinin kan glukozu ve HbA1c düzeyleri üzerine

etkisini 3 aydan fazla incelemiş, atorvastatin kullananlarda kan glukoz düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunduğunu ancak gruplar arasında HbA1c bakımından farklılık olmadığını bildirmişlerdir (171). Başka bir çalışmada, bireysel statinler arasındaki potansiyel farklar ortaya konarken, pravastatinin DM gelişimi riskinde bir düşüş eğilimi gösterdiği; atorvastatin, rosuvastatin ve simvastatinin ise önemli bir artış gösterdiği bildirilmiştir (192). Yaygın olarak reçete edilen statinlerin diyabetik olmayan kişilerde insülin duyarlılığı üzerindeki kolektif ve bireysel etkilerinin incelendiği çalışmada, pravastatinin insülin duyarlılığını anlamlı bir şekilde arttırdığı, atorvastatin ve rosuvastatinin insülin duyarlılığını kötüleştirdiği ve simvastatinin ise insülin duyarlılığını önemli ölçüde kötüleştirdiği rapor edilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen veriler, statinlerin diyabetik olmayalarda insülin duyarlılığı bakımından etkisinin 'sınıf etkisi' olmadığı ve insülin duyarlılığı açısından statinler arasında bireysel farklılıkların olduğunu göstermiştir (74). Benzer şekilde, Rosuvastatin 20 mg HbA1c'de anlamlı artışlarla birlikte yeni başlayan diyabet oranını da önemli ölçüde arttırmıştır (143). Buna karşılık pravastatin yeni başlangıçlı diyabet oranını %30 oranında önemli ölçüde azaltmıştır (11). Diğere bir çalışmada, pravastatinin diyabet insidansını olumlu yada olumsuz etkilemediği belirlenmiştir (193). Zaharan ve arkadaşları atorvastatin, simvastatin ve rosuvastatinin artmış diyabet riski ile ilişkili olduğunu, ancak fluvastatin veya pravastatin için böyle bir durumun olmadığını bildirmişlerdir (194). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, hipertansiyon ve dislipidemili hastalarda yeni başlayan DM gelişimine çeşitli statinlerin etkisi değerlendirilmiş, elde edilen bulgular rosuvastatin kullanan hastalarda farklı bir statin kullananlara kıyasla yeni başlangıçlı DM gelişme riski daha düşük bulunmuştur (195).

Çalışmalar aynı zamanda ileri yaşın statin kullananlarda yeni başlangıçlı DM için önemli bir risk faktörü olabileceğini gösteriyor. Örneğin, Culver ve arkadaşları postmenopozal kadınlarda yeni başlangıçlı DM ve statin kullanımı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, statin alan menopoz sonrası kadınlarda yeni başlangıçlı DM riskinin arttığını ve bu etkinin potens veya bireysel statinle ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca çalışmadan elde edilen veriler, atorvastatin ve rosuvastatinin hiperkolesterolemik hastalarda insülin düzeylerini başlangıç değerine göre anlamlı olarak %5.2 ve %8.7 oranında artırdığını ve artan yaşla birlikte DM riskinde ciddi bir artış olduğunu göstermiştir (196).

Statinlerin kullanıldığı hasta profili de DM gelişimi bakımından önemlidir. 345 000 hastaya ait verilerin analizinde, statinlerin diyabetik olmayanlarda açlık plazma glukozunda 2 mg/dl'lik bir değişikliğe (statin kullanmayanlarda 5 mg/dl, statin kullananlarda 7 mg/dl $P<0.0001$), diyabetiklerde ise 7 mg/dl'lik bir değişikliğe (statin kullanmayanlarda 32 mg/dl ye karşılık statin kullananlarda 39 mg/dl, $P<0.0001$) neden olduğu gösterilmiştir (149).

Lipofilik statinlerin özellikle de yüksek dozlarının, insülin sekresyonunda bozulma ve insülin direncinin alevlenmesi gibi olumsuz etkilere neden olabileceği bildirilmiştir (165, 196, 197). Lipofilik statinlerin, beta hücrelerinin sitoplazmasında glukoz ile uyarılmış serbest Ca yükselmelerini önlediği ve insülin sekresyonunun bozulmasına neden olduğu belirtilmiştir. Pravastatin ve simvastatin ile yapılan çalışmada, pravastatinin değil ancak simvastatinin glukozla bağlı hücre içi Ca^{2+} seviyesinin doza bağlı bir şekilde baskılanmasına neden olduğu bildirilmiştir (165). Atorvastatinin, STZ ile indüklenen diyabetik ratlarda insüline duyarlılığı azalttığı, 6 haftalık atorvastatin tedavisinden sonra tedavi grubunda kontrol grubuna kıyasla bozulmuş glukoz toleransının gözlemlendiği bildirilmiştir (197). Lovastatin tedavisinin, 3T3-L1 adipositlerinde insüline duyarlı glukoz taşıyıcısı olan GLUT 4 ekspresyonunu "down" regüle ederken, GLUT 1 ekspresyonunu "up" regüle ettiği görülmüştür. Araştırmacılar, bu proteinlerin ekspresyonundaki değişiklikleri insülinle uyarılmış glukoz taşınmasının belirgin inhibisyonu ile ilişkilendirmiş ve kolesterolden ziyade statinler aracılığıyla izoprenoid biyosentezinin inhibisyonunun 3T3-L1 adipositlerde insülin direncine neden olduğunu belirtmişlerdir (198). Ayrıca hidrofilik yapıda olan pravastatinin değil, ancak lipofilik yapıda atorvastatinin klinik dozlarıyla yapılan tedavi sonrasında GLUT 4 ekspresyonunun azaldığı ve sonuçta yağ, kas ve karaciğer dokularında azalmış glukoz alımına ve insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (199).

MIN6- β hücrelerinin kullanıldığı çalışmada, yüksek dozlarda lipofilik simvastatin ve atorvastatinin (ancak hidrofilik pravastatinin değil) ya HMG-CoA redüktaz inhibisyonu ya da sitotoksisite nedeniyle insülin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (166). Dolayısıyla belirli statinlerin lipofilik durumu kısmen metabolik homeostaz ve insülin duyarlılığı üzerindeki faydalı veya zararlı etkileri belirleyebilir. Ayrıca, statinler adipositlerde GLUT 4 yoluyla glukoz alımını arttıran ve insülin salımına

katkıda bulunan çeşitli izoprenoidleri azaltarak glisemik kontrolü farklı şekilde değiştirebilirler (155).

Takano ve arkadaşları, diyabetli kişilerde atorvastatin ve pravastatinin glisemik kontrol üzerindeki etkisini karşılaştırdıkları çalışmada, 3 aylık tedaviden sonra atorvastatin grubunda HbA1c nin 51 ± 10 mmol/mol'den (6.8 ± 0.9) 55 ± 12 mmol/mol (7.2 ± 1.1) ($P < 0.001$) 'e yükseldiğini belirlemişlerdir (200). Diyabetiklerde olduğu gibi diyabetik olmayanlarda da benzer bulgular gözlenmiştir (200, 201). Statinlerin, en azından atorvastatinin glukoz metabolizması üzerindeki zararlı etki mekanizmalarından biri, insüline duyarlı taşıyıcı protein olan GLUT 4 ekspresyonunun azalmasının olabileceği belirtilmiştir (199).

Sattar ve arkadaşları, lipofilik (atorvastatin, simvastatin ve lovastatin) ile hidrofilik statinlerle (rosuvastatin ve pravastatin) diyabet gelişimi arasında bir fark bulmamışlardır (151).

İnsanlarda ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, insülinle uyarılan glukoz kullanımının plazma membranının kolesterol içeriğinden etkilendiği ve kolesterolün, β hücre fonksiyonunun kontrolünde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (203). Kolesterol ve sfingolipidler, pankreasın β hücrelerinin zarlarında bulunan voltaj kapılı kalsiyum kanalı $Ca_v2.1$ (204, 205) ve SNARE proteinleri (soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment receptor) (205, 206) gibi plazma membranı ile insülin veziküllerinin birleşmesini uyarın ve salgılama sürecine katılan membran proteinleri için önemli lipid alanlarını oluşturur (207). İlginç bir şekilde pankreatik β hücre çalışmaları, plazma membran kolesterolünün çok fazla ya da çok az olmasının insülin sekresyonuna benzer şekilde zarar verdiğini göstermektedir. Brunham ve arkadaşları β hücrelerinde HDL biyogenezinde hız sınırlayıcı aşamaya aracılık eden proteinleri kodlayan bir gen olan Abca1'in spesifik inaktivasyonu olan farelerle yaptıkları çalışmada, bu genin delesyonunun β hücrelerinde kolesterol içeriğini arttırdığını ve insülin sekresyonunu bozduğunu göstermişlerdir (208). Çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler, β hücrelerinde kolesterol birikiminin; azalmış insülin sekresyonuna, β hücre fonksiyon bozukluğuna ve β hücre kütesinin azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (208, 209, 210, 2011).

Primer hiperkolesteroleminin, glukoz homeostazı ve insülin sekresyonunu etkileyip etkilemediğini anlamak için LDLr^{-/-} fareleri kullanılarak yapılan çalışmada,

hiperkolesterolemik LDL reseptörü yoksunu (LDLr -/-) farelerin, doğal tip farelere göre daha az insülin salgıladığı ve artmış plazma glukoz seviyelerine sahip oldukları gösterilmiştir. LDLr -/- farelerinde görülen bozulmuş insülin salgısının düşük glukoz alımı ve metabolizması, düşük PKA α (protein kinaz A) ve SNARE proteinleri ekspresyonu ve kalsiyum kullanma eksikliğine bağlı olarak geliştiği gösterilmiştir. Bu bozukluklar, kolesterolün izole edilmiş adacıklardan metil beta siklodekstrin ile in vitro olarak uzaklaştırılmasıyla tersine döndürülmüştür (167, 212, 213). Bu çalışmalardan elde edilen veriler, primer (genetik) hiperkolesteroleminin diyabet gelişimi riskini arttırdığını göstermektedir. Kolesterol fazlalığının aksine, β hücrelerin plazma membranındaki kolesterolün insülin sekresyonu için gerekli olduğu ve bunun uzaklaştırılması halinde glukozla uyarılan insülin sekresyonunun %50 oranında azaldığı bildirilmiştir (203). Parpal ve arkadaşları, kolesterol azlığının 3T3-L1 adipositlerde plazma membran yapılarını aşamalı olarak bozduğunu ve buna bağlı olarak insülinle uyarılan glukoz taşınımını azalttığını, bunun da hücreleri insüline dirençli hale getirdiğini bildirmişlerdir (214).

Bazı genetik çalışmalar artmış hücresel kolesterol düzeyleri ile glisemideki değişiklikler arasında ilişki bulunduğunu göstermiştir. Ding ve arkadaşları, kolesterol metabolizma genlerindeki değişikliklerin T2DM ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (215). Düşük dansiteli lipoprotein kolesteroldeki nispi azalmanın yeni başlangıçlı diyabet riski ile ilişkili olup olmadığı araştırılmış ve LDL-K düşüşü yeni başlangıçlı diyabet riski ile pozitif ilişkili bulunmuştur (182). Ayrıca, hem düşük yoğunluklu hem de yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin dolaşım düzeylerinde azalmaya neden olan genetik mutasyonlar, T2DM ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (216). Wang ve arkadaşları, lipid düşürücü tedavi sırasında statinle indüklenen diyabet riskinin değerlendirilmesi için LDL-K düşüşünün en uygun gösterge olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, statin kullanımıyla diyabet gelişme riskinin genelde %11 oranında arttığı, yoğun LDL-K düşürücü statin bulunan grupta, artışın %18 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, LDL-K'da %30-40 ve %40-50 oranında azalma olan alt gruplarda diyabet gelişme riski sırasıyla %13 ve %29 iken, LDL-K azalması %20'nin altında veya %20 ile %30 arasında olduğunda diyabet görülme riskinde bir artış görülmemiştir. Araştırmacılar, LDL-K düşüşünün diyabet gelişme riski için dinamik bir değerlendirme parametresi olabileceğini ve lipid düşürücü tedavi sırasında LDL-K'da

%30'dan fazla azalma olduğu durumlarda, özellikle yüksek riskli gruplarda kan glukoz değerlerindeki değişimin izlenmesi gerektiğini önermişlerdir (217). Yapılan bir diğer çalışmada, yoğun doz statin tedavisi alan hastalarda diyabet gelişme riskinin %9 oranında arttığı belirlenmiştir (151). Çalışmalar arasındaki bu farklılık, LDL-K seviyelerindeki düşüş farkından kaynaklanabilir. Çünkü Sattar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LDL-K düşüşü %11,5 ile %50 iken (151), Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LDL-K düşüşü %29,4 ile %50 arasında değişmektedir (217). Bu nedenle, LDL-K'da daha büyük düşüşlerin diyabet vakalarında artışa neden olduğu söylenebilir. Cai ve arkadaşları, toplam 95 102 diyabetik olmayan katılımcı ile on dört çalışmanın meta analizinde, hedef LDL-K seviyeleri sırasıyla ≤ 70 mg/dL (1.8 mmol/L) ve 70 mg/dL (1.8 mmol/L) ile 100 mg/dL (2.6 mmol/L) arasında olduğunda diyabet gelişme riskinin sırasıyla %33 ve %16 oranında arttığını bildirmişlerdir. Hedef LDL-K seviyesi $\geq 2,59$ mmol/L olduğunda, diyabet gelişme riskinde bir artış olmadığı belirlenmiştir. Bu veriler LDL-K'nın hedef ve temel seviyelerinin ve nispi LDL-K azalmasının statin kaynaklı diyabetin belirleyicileri olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar, daha yoğun statin tedavisi ile daha düşük hedef LDL-K düzeylerinin, daha yüksek diyabet gelişme riski ile sonuçlandığını bildirmişlerdir (182). Hedef LDL-K seviyesinin iyi bir risk değerlendirme göstergesi olmadığı ve belirli bir LDL-K hedefi kullanılmasının, bazı grupların yetersiz ve fazla tedavisine veya ek fayda sağlamadığı gösterilen fazla ilaçların veya aşırı muameleye neden olabileceği araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir (217). Her durumda ve her kişide aynı etkiyi göstermeyeceği varsayılarak LDL-K seviyesini belirli bir hedefe ayarlamak yerine, yeni yönergeler, kalp-dostu yaşam biçiminin yanı sıra "uygun yoğunluklu" statin tedavisinin uygulanmasını desteklemektedir (153). Statin tedavisi alan hastaların yaklaşık %20'si tedaviye cevap vermemekte ve "statin dirençli'dirler. Daha önceki çalışmalarda iltihabi durumun statin direncine neden olabileceği gösterilmiştir (218). Kronik böbrek hastalığı (CKD), şeker hastalığı ve diğer enflamatuvar hastalıkları olan hastalar statin direnci açısından özellikle risk altındadırlar. Bu açıdan statin tedavisi alan tüm hastalar istenen LDL-K hedefine ulaşamaz, ancak hepsi diyabet gelişimi açısından risk altında olabilirler. Bu durum, başlangıç LDL-K seviyesi yüksek hastalarda özellikle geçerlidir (217).

Şu anda pazarlanan statinlerden LDL-K seviyelerini en büyük ölçüde azaltan rosuvastatindir (105). Rosuvastatinin çeşitli doz aralıklarında atorvastatin, simvastatin ve pravastatin ile karşılaştırıldığında LDL-K düzeylerini azaltmada genellikle daha etkili olduğu gösterilmiştir (219). Rosuvastatinin diğer statinlere göre LDL-K, TG ve non-HDL kolesterol düzeylerinde daha fazla düşüş HDL kolesterol düzeylerinde ise daha fazla artış sağladığı belirtilmiştir (106, 220). 8 859 DM'li hastanın incelendiği VOYAGER çalışmasında, rosuvastatinin LDL-K düzeylerini düşürmede ve <70 mg/dL hedefine ulaşmada atorvastatin ve simvastatinden daha etkili olduğu ve rosuvastatinin HDL-K düzeylerini atorvastatinden daha fazla arttırdığı (%4.4-6.8 ve %1.6-3.7) gösterilmiştir (221).



4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Çalışma Planı

Çalışmamız Haziran 2018 - Temmuz 2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan deney hayvanları Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi (DUSAM)'dan temin edildi. Çalışma öncesi Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DÜHADEK)'ten 29/03/2018 tarih 2018/07 protokol numarası ile etik kurul onayı alındı (Ek-1).

Araştırma Dicle Üniversitesi DUSAM'da gerçekleştirildi ve çalışma bütçesi proje kapsamında Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (DÜBAP) tarafından TIP.18.021 proje no'lu bütçesinden karşılandı.

4.2. Deney Hayvanı Materyali

Çalışma için ortalama 260-300 g ağırlığında 42 adet erişkin dişi *Wistar albino* rat kullanıldı. Deneye başlamadan önce bütün hayvanların ağırlıkları ölçüldü. Hayvanlar; sağlıklı kontrol grubu, diyabetik kontrol grubu, düşük doz (10 mg/kg/gün) rosuvastatin, yüksek doz (20 mg/kg/gün) rosuvastatin, düşük doz (10 mg/kg/gün) pravastatin ve yüksek doz (20 mg/kg/gün) pravastatin grubu olmak üzere her grupta 7 hayvan olacak şekilde 6 eşit gruba ayrıldı. Hayvanlar deney süresince 12 saat aydınlık/karanlık döngüde, $25\pm 2C^{\circ}$ ısı olan odalarda standart pelet yem ve çeşme suyu ile beslenerek yem ve su kısıtlaması olmadan beslendi. sağlıklı kontrol grubu hariç diğer ratlara STZ enjeksiyonu yapıldı.

Deney grupları, deneysel uygulamalar ve beslenme şekilleri tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Gruplara Göre Deneysel Uygulamalar ve Beslenme Şekilleri.

Deney Grupları	Beslenme Şekilleri ve Deneysel Uygulamalar
Grup 1 (SK)	Standart fare yemi + Su
Grup 2 (DK)	Standart fare yemi + Su + STZ enjeksiyonu
Grup 3 (PRV10)	Standart fare yemi + Su + STZ+ Pravastatin (10 mg/kg/gün)
Grup 4 (PRV20)	Standart fare yemi + Su + STZ+ Pravastatin (20 mg/kg/gün)
Grup 5 (RSV10)	Standart fare yemi + Su + STZ+ Rosuvastatin (10 mg/kg/gün)
Grup 6 (RSV20)	Standart fare yemi + Su + STZ+ Rosuvastatin (20 mg/kg/gün)

4.3. Kullanılan Aletler

Santrifüj (Thermo Scientific Heraeus Santrifüj)
Homojenizatör (Witeg Hg-15a, 27000 Rpm)
Spektrofotometre (Shimadzu UV-1208)
Hassas Terazı (Precisa)
Ph-Metre (EDT)
Glukometre (Plusmed fast test, Tyson Bioresearch Inc., Taiwan)
Vortex (Falc)
Manyetik Karıştırıcı
Kuartz Küvet
Otomatik Mikro Pipetler (Isolab)
Elisa Okuyucu (BioTek)
Etüv (Binder WTB)

4.4. Kullanılan Kimyasallar

Streptozotosin, Folin & ciocaltu's fenol reaktifi, BSA (Bovine serum albumin), sodyum karbonat Sigma marka; sodyum sitrat, sodyum hidroksit, bakır sülfat, potasyum-sodyum tartarat Merck marka; rosuvastatin (Livercol, 10 mg ve 20 mg), pravastatin (pravachol, 10 mg ve 20 mg) kullanıldı

4.5. Deney Hayvanlarında Diyabet Modelinin Oluşturulması

DeneySEL diyabet modeli oluşturmak için ratlara bir gece aç bırakıldıktan sonra, pH derecesi 4.5 olan sitrat tamponu içerisinde çözünmüş STZ, 40 mg/kg olacak şekilde tek doz olarak intraperitoneal yolla enjekte edildi. Sağlıklı kontrol grubuna aynı miktarda sitrat tamponu placebo olarak uygulandı. STZ enjeksiyonundan 48 saat sonra glukometre ile ratların kuyruklarından açlık kan şekeri ölçüldü. Açlık kan şekeri ≥ 250 mg/dL olanlar diyabetik kabul edildi ve çalışmaya dahil edildi. Kullanılan STZ dozunda uygulama yapılan tüm ratlarda başarılı bir şekilde diyabet gelişti. STZ uygulamasından sonra su ve yem alımı serbest bırakıldı.

4.6. Deney Hayvanlarına Statin Uygulaması

Statin uygulanacak gruplardaki diyabetik ratların günlük su tüketimleri belirlendi. Çalışmada ratlara uygulanacak rosuvastatin ve pravastatin yaygın olarak kullanılan kolesterol düşürücü ilaçlar arasından seçilerek satın alındı. Kullanılan rosuvastatin ve pravastatin hidrofilik bileşikler olduklarından ilaç uygulamaları, 8 hafta süreyle günde bir kez ratların belirlenen günlük su miktarları içinde çözülerek oral yoldan verildi. Kontrol gruplarına sadece su verildi. Kullanılan pravastatin ve rosuvastatin konsantrasyonları önceki çalışmaların sonuçlarına dayanarak seçildi (222, 223, 224, 225).

4.7. Deneyin Sonlandırılması

Sekiz haftalık deney periyodunun sonunda, ratlar bir gece aç bırakıldıktan sonra sabah saatlerinde tek tek alınıp eter ile anestezi uygulandı. Canlı ağırlıkları tartıldıktan sonra kuyruktan alınan bir damla kandan glukometre ile açlık kan glukoz seviyeleri belirlendi. Göğüs boşluğu açılarak kan örnekleri sol ventrikülden kalp ponksiyonu ile toplandı ve karaciğer örnekleri alındı. Kanlar serum eldesi için jelli tüplere alınarak 3700 devirde 15 dakika santrifüj edildi ve süpernatantlar eppendorf tüplerine alındı. Kan örneklerinden; açlık kan şekeri, açlık kan insülini, TG, TC ve HDL-K düzeyleri çalışıldı. Karaciğer örnekleri ise alındıktan sonra serum fizyolojik ile yıkanarak çalışılincaya dek -80 de bekletildi.

4.8. Biyokimyasal Analizler

Serum örneklerinden glukoz, TC, TG, HDL-K Abbott Diagnostics orijinal kitleri ile Abbott Architect C16000 otoanalizöründe (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Serum LDL-K, LDL-K (mg/gl)=Total kolesterol-(HDL+Trigliserid/5) formülü ile VLDL ise, VLDL=TG/5 förmülünden hesaplanarak bulundu (226). Kan insülin düzeyleri Roche Diagnostics orijinal kitleri ile Cobas e601 modülünde (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) elektrokemiluminesans ölçüm yöntemi ile yapıldı.

Açlık durumundaki insülin direnci Matthews ve arkadaşlarının 1985 yılında geliştirdikleri förmül ile aşağıdaki şekilde hesaplandı (227).

$$\text{HOMA-IR} = \text{açlık insülini } (\mu\text{u/ml}) \times \text{açlık glukozu } (\text{mg/dl}) / 405].$$

4.9. Karaciğer Enzim Düzeylerinin Belirlenmesi

Enzim düzeylerinin belirlenmesi için dondurucudan çıkarılan karaciğerler homojenize edildi. Homojenizasyon işlemi için 1 gr taze doku hassas terazide tartılarak homojenizasyon tüpüne alındı ve üzerine 9 ml PBS (fosfat tampon solüsyonu) (1:10) eklenerek ultra turrax T25 tipi mekanik homojenizatörde 60 sn 13500 rpm'de, homojenize edildi. Homojenat santrifüj tüpüne alınarak 3700 rpm'de 15 dk 4°C'de santrifüj edildi. Santrifüj edilen numunelerin süpernatant kısmı ependorf tüplerine aktarıldı. Tortu kısmı ise atıldı. Ependorf tüplerindeki süpernatantlar aynı gün HK, PK, LDH, G6Paz, G6PD, GP, FBP1, GS ve glikojen tayini için Dicle Üniversitesi Tıbbi Biyokimya anabilim dalında SunRed marka ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kitleri ile protokole göre spektrofotometrik olarak ölçüldü. Elisa yöntemi esas olarak; biotin ile işaretli G6Paz, LDH, PK, HK, GP, FBP1, GS, G6PD ve glikojen monoklonal antikorlar ile kaplı kuyucuklarda serumla inkübasyon sonrası streptavidin-horse radish peroksidaz (HRP) ilavesi ile immun kompleks oluşturuldu. Bağlı olmayan enzimler yıkanarak uzaklaştırıldı ve ortama kromojenik reaktif A ve kromojenik reaktif B ilavesiyle çözelti renginin önce maviye sonra asit ortamın etkisiyle sarıya değişimi gözlemlendi. Durdurma çözeltisi eklendikten sonra, elisa okuyucuda absorbanlar kaydedildi. Standartlara ait kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak absorbanlara karşılık gelen konsantrasyon değerleri belirlendi.

4.10. Doku Protein Tayini

Metot: Karaciğer enzim değerlerinin proteine oranı için doku protein tayini, Gethardt ve arkadaşlarının 1994 yılında Lowry metodunu revize ettikleri yöntemle yapıldı (228).

Reaktifler: Sodyum karbonat, potasyum sodyum tartarat, bakır sülfat, sodyum hidroksit, folin & ciocaltu's fenol reaktifi, bovin serum albümin (BSA) kullanıldı.

Metodun Uygulanışı:

1. A, B ve C olmak üzere üç adet çözelti hazırlandı.
A çözeltisi: 500 ml için 2 8598 g NaOH + 14.3084 g Na₂CO₃
B çözeltisi: 10 ml için 0 14232 g CuSO₄.5(H₂O)
C çözeltisi: 10 ml için 0 285299 g C₄H₄KNaO₆.4H₂O
2. A çözeltisi (500 ml) + B çözeltisi (5 ml) + C çözeltisi (5 ml) olacak şekilde lowry çözeltisi hazırlandı.
3. 5 ml Folin & Ciocalteu's phenol reagent ile 6 ml saf su ile folin reagent çözeltisi hazırlandı.
4. Bovine serum albümin 0.01 g + 100 ml saf suda çözülerek 100 mg/L BSA standart protein çözeltisi hazırlandı.
5. Hazırlanan BSA standart protein çözeltisinden son konsantrasyon 0, 25, 50, 100, 200, 400, ve 800 mg/L olacak şekilde 7 ayrı tüp hazırlandı.
6. Her tüpten 0,5 ml alınıp farklı 7 adet boş tüpe konuldu ve üzerlerine 0,7 ml lowry solüsyonu eklendi. Vorteks ile çalkalandıktan sonra 20 dakika oda sıcaklığında ve karanlık ortamda bekletildi.
7. Süre sonunda her bir tüpe önceden hazırlanmış 0,1 ml folin reagent solüsyonu eklendi. Vorteks ile çalkalandıktan sonra 30 dakika oda sıcaklığında ve karanlık ortamda bekletildi.
8. Kör tüpüne 0,5 ml saf su + 0,7 lowry solüsyonu + 0,1 folin reagent solüsyonu eklendi.
9. Spektrofotometre 750 nm dalga boyuna ayarlandıktan sonra köre karşı sıfırlanarak numuneler okundu. Spektrofotometrede okunan değerlere göre BSA standart protein grafiği çizildi (R²: 0,96).

10. Aynı işlemler BSA yerine aynı miktarda numune alınarak benzer şekilde numunelere uygulandı ve BSA standart eğrisi kullanılarak absorbansa karşı konsanrasyon değerleri belirlendi.

4.11. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin kaydında Microsoft Excel, istatistiksel analizlerinde ise SPSS (24. versiyon) istatistik programları kullanıldı. Verilerin analizinde, iki bağımsız grubun ortalamalarını karşılaştırmak için Bonferonni Düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametrelerin birbirleriyle ilişkilerini incelemek için Sperman's korelasyon analizi uygulandı. İstatistiksel incelemeler ve grafikler güncel SPSS programı yüklenmiş bilgisayar ortamında gerçekleştirildi. Sonuçlar, aritmetiksel ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi ve karşılaştırmalardan elde edilen p değerleri, Bonferonni Düzeltmeli Mann Whitney U testi için $p \leq 0,003$ ise anlamlı $p > 0,003$ ise anlamsız olarak değerlendirildi.

5. BULGULAR

5.1. Ağırlık Değişimleri ve Su Tüketimleri

Deney hayvanları çalışmanın başında ve sonunda tartılarak vücut ağırlıkları kaydedildi. Her bir grup için yapılan tartımların grup ortalamaları alındı. Gruplar arasındaki farkın belirlenmesinde ortalama değerlerden yararlanıldı. Sağlıklı kontrol (SK) grubu dışındaki gruplarda STZ uygulamasından sonra kilo kaybı gözlemlendi. Gruplardaki ağırlık değişimlerinin yüzdesi hesaplandığında SK, DK, PRV10, PRV20, RSV10 ve RSV20 gruplarındaki ağırlık değişimleri sırasıyla +%20,7, -%18,6, -%15,6, -%15,3, -%18,1 ve -%20,4 olarak belirlendi. Pravastatin gruplarında tedavi sonrası diyabetik gruba göre ağırlık artışı gözlemlendi. Rosuvastatin grubunda ise özellikle RSV20 grubunda diyabetik kontrol grubuna göre kilo kaybı gözlemlendi. Gruplar günlük su tüketimleri açısından değerlendirildiklerinde, tüm diyabetik grupların SK'ya göre günlük su tüketimlerinde ciddi oranda artış olduğu ve pravastatin gruplarında günlük su tüketimlerinin DK'ya göre kısmen azaldığı, rosuvastatin gruplarında ise arttığı görülmektedir (Tablo 5.1.).

Tablo 5.1. Ağırlık Değişimleri ve Günlük Su Tüketimleri (\pm SD).

	SK	DK	PRV10	PRV20	RSV10	RSV20
İlk ağırlık (g) \pm SD	271,6 \pm 15,1	277,3 \pm 12,7	275,5 \pm 14,9	278,8 \pm 14,4	273,2 \pm 11,3	278,7 \pm 12,6
Günlük su tüketimi (ml/rat/gün) \pm SD	74,17 \pm 6,4	158,2 \pm 10,8	151,5 \pm 11,1	149,3 \pm 10,9	156,5 \pm 12,2	161,1 \pm 9,6
Son ağırlık (g) \pm SD	327,9 \pm 13,3	225,8 \pm 7,9	232,4 \pm 10,7	236,1 \pm 9,9	223,7 \pm 11,5	221,8 \pm 10,7
Fark (%)	+20,7	-18,6	-15,6	-15,3	-18,1	-20,4

5.2. Açlık Kan Glukozu Açlık Kan İnsülini ve HOMA-IR Değerleri

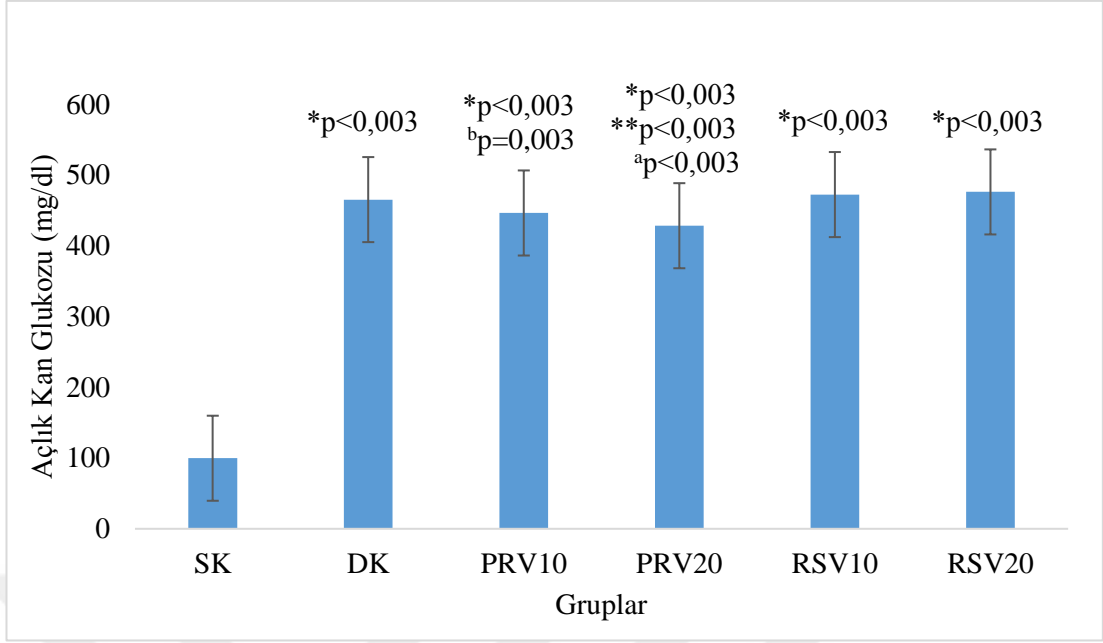
Açlık kan glukozu, açlık kan insülini ve HOMA-IR değerlerine ait ortalamalar tablo 5.2.'de gösterildi.

Tablo 5.2. Açlık Kan Glukozu Açlık Kan İnsülini ve HOMA-IR Değerleri (\pm SD).

	SK	DK	PRV10	PRV20	RSV10	RSV20
Açlık Kan Glukozu (mg/dl) \pm SD	99,76 \pm 2,82	465,39 \pm 14,99	446,49 \pm 14,64	428,4 \pm 14,16	472,51 \pm 13,88	476,27 \pm 17,88
Açlık Kan İnsülini (μ U/ml)	14,67 \pm 1,76	7,81 \pm 0,61	8,10 \pm 0,70	8,40 \pm 0,93	7,67 \pm 0,85	7,9 \pm 0,87
HOMA-IR	3,61 \pm 0,39	8,98 \pm 0,80	8,95 \pm 1,02	8,89 \pm 1,07	9,13 \pm 0,93	9,28 \pm 0,99

Açlık kan glukozu bütün diyabetik gruplarda, SK'ya göre yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,003$). Açlık kan glukoz düzeyi, PRV10 ve PRV20 gruplarında DK'ya göre düşük bulundu. Bu fark PRV10 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p > 0,003$), PRV20 grubunda anlamlı bulundu ($p < 0,003$). RSV10 ve RSV20 gruplarında ise açlık kan glukozu DK'ya göre yüksek ve birbirine yakın bulundu. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,003$).

Hem PRV10 ve RSV10 hem de PRV20 ve RSV20 grupları, açlık kan glukoz düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p = 0,003$, $p < 0,003$). Bu da açlık kan glukoz düzeylerinin kullanılan statin çeşidinden etkilendiğini göstermektedir (Şekil 5.1.). Açlık kan glukozu ile insülin, glikojen, PK, HK, G6PD, GS arasında negatif; LDH, G6Paz, FBP1, GP arasında pozitif korelasyon saptandı.



Şekil 5.1. Açlık Kan Glukozu Değişim Grafiği.

*SK ile karşılaştırıldığında

**DK ile karşılaştırıldığında

^aRSV20 ile karşılaştırıldığında

^bRSV10 ile karşılaştırıldığında

Açlık kan insülin düzeyi bütün diyabetik gruplarda SK'ya göre düşük ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,003$). Açlık kan insülin düzeyi, PRV10 ve PRV20 gruplarında DK'ya göre yüksek, RSV10 ve RSV20 gruplarında ise DK'ya göre düşük bulundu. Gruplar arasındaki bu farklar anlamlı bulunmadı ($p > 0,003$) (Tablo 5.2.).

HOMA-IR değeri bütün diyabetik gruplarda SK'ya göre yüksek bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,003$). PRV10 ve PRV20 grupları DK'ya göre daha düşük HOMA-IR değerine sahipken, RSV10 ve RSV20 grupları daha yüksek değere sahipti. Ancak bu değer bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,003$).

5.3. Kan Lipid Değerleri

Kan lipid değerlerine ait ortalamalar tablo 5.3.'te gösterildi.

Tablo 5.3. Kan Lipid Değerleri (\pm SD).

	SK	DK	PRV10	PRV20	RSV10	RSV20
TG	77,54 \pm 4,71	100,8 \pm 7,60	87,3 \pm 5,66	84,62 \pm 6,49	85,09 \pm 4,70	82,77 \pm 2,28
TC	79,7 \pm 3,04	94,64 \pm 4,71	81,02 \pm 2,36	79,58 \pm 2,69	80,46 \pm 2,98	76,91 \pm 2,24
HDL-K	32,83 \pm 1,67	23,81 \pm 1,37	25,76 \pm 1,62	26,85 \pm 1,51	25,77 \pm 1,39	25,97 \pm 1,23
LDL-K	31,36 \pm 2,38	50,68 \pm 3,0	37,80 \pm 1,27	35,81 \pm 1,56	37,67 \pm 3,94	34,38 \pm 2,90
VLDL-K	15,51 \pm 0,94	20,16 \pm 1,52	17,46 \pm 1,31	16,92 \pm 1,29	17,02 \pm 0,94	16,56 \pm 0,46

Kan TG, TC, LDL-K ve VLDL-K değerleri, SK ile karşılaştırıldığında DK grubunda önemli derecede artarken, HDL-K değerinin ise azaldığı belirlendi ve tüm bu parametreler açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,003$).

TG düzeyleri statin tedavisi alan gruplarda DK'ya göre daha düşük bulundu. Serum TG düzeyleri DK grubuna göre, PRV10 grubunda %13,39, PRV20 grubunda %16,05, RSV10 grubunda %15,59 ve RSV20 grubunda %17,89 oranında azaldığı saptandı. En fazla düşüş RSV20 grubunda olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,003$).

Serum TC düzeyleri statin tedavisi alan gruplarda DK'ya göre düşük bulundu. Serum TC düzeyleri DK grubuna göre, PRV10 grubunda %14,39, PRV20 grubunda %15,91, RSV10 grubunda %14,98, RSV20 grubunda %18,73 oranında azaldığı görüldü. Serum TC düzeyi bakımından DK ile bütün statin grupları arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,003$). TC düzeyi bakımından rosuvastatinin, pravastatinden ve her iki statinin 20 mg'lık dozlarınının 10' mg lık dozlarına oranla daha iyi TC düşüşü sağladığı ancak her iki statinin kullanılan dozları bakımından, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,003$).

Serum HDL-K düzeyleri statin tedavisi alan gruplarda diyabetik kontrollere göre yüksek bulundu. Serum HDL-K düzeyleri DK'ya göre, PRV10 grubunda %8,19, PRV20 grubunda %12,77, RSV10 grubunda %8,23, RSV20 grubunda %9,07 oranında

artış gösterdiği belirlendi. Ancak, HDL-K düzeyi bakımından DK ile statin grupları arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,003$).

Serum LDL-K düzeyleri statin tedavisi alan gruplarda DK'ya göre düşük bulundu. Serum LDL-K düzeyleri DK grubuna göre, PRV10 grubunda %25,40, PRV20 grubunda %29,33, RSV10 grubunda %25,66, RSV20 grubunda %32,13 oranında düşük bulundu. Serum LDL-K düzeyi bakımından DK ile bütün statin grupları arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,003$). LDL-K düzeyi bakımından rosuvastatinin pravastatinden ve her iki statinin 20 mg'lık dozlarının 10 mg'lık dozlarına oranla daha iyi LDL-K düşüşü sağladığı belirlendi. Ancak kullanılan statin çeşidi ve kullanılan doz bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,003$).

Serum VLDL-K düzeyleri statin tedavisi alan gruplarda diyabetik kontrollere göre düşük bulundu. DK'ya göre PRV10 grubunda %13,39, PRV20 grubunda %16,07, RSV10 grubunda %15,58, RSV20 grubunda %17,91 oranında düşük bulundu. Statin tedavisi alan gruplar arasında serum VLDL-K düşüşü en fazla RSV20 grubunda olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,003$).

5.4. Karaciğer Glikojen Düzeyleri

Karaciğer glikojen düzeyine ait ortalamalar tablo 5.4.'te gösterildi.

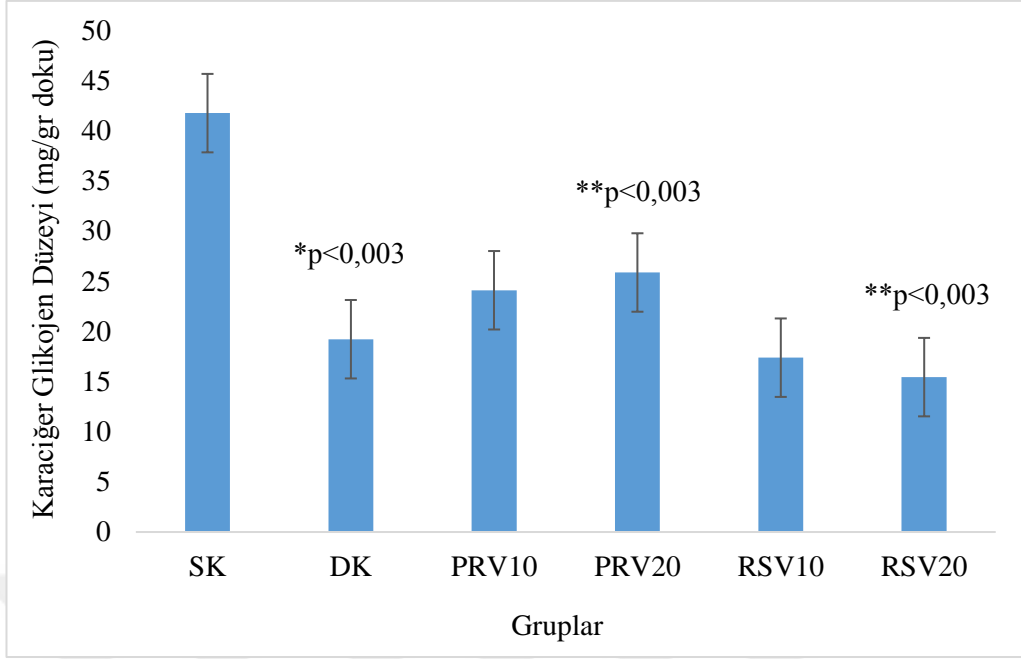
Tablo 5.4. Karaciğer Glikojen Düzeyi (\pm SD).

	SK	DK	PRV10	PRV20	RSV10	RSV20
Glikojen	41,76 \pm 2,13	19,22 \pm 2,10	24,1 \pm 2,27	25,87 \pm 1,97	17,38 \pm 2,32	15,44 \pm 1,52

Karaciğer glikojen içeriğinin, SK ile karşılaştırıldığında tüm diyabetik gruplarda azaldığı belirlendi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,003$).

Glikojen içeriği, PRV10 ve PRV20 gruplarında DK'ya göre yüksek bulundu. Bu fark PRV10 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0,003$), PRV20 grubunda anlamlı bulundu ($p<0,003$). RSV10 ve RSV20 gruplarında ise glikojen içeriği DK'ya göre düşük bulundu. Benzer şekilde bu fark RSV10 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0,003$), RSV20 grubunda anlamlı bulundu ($p<0,003$). Pravastatin tedavisinin karaciğer glikojen düzeyinde artışa neden olduğu ve bu artışın kullanılan ilaç dozuyla paralel olarak arttığı görüldü. Aksine rosuvastatin tedavisinin ise karaciğer glikojen düzeyinde düşüşe neden olduğu ve kullanılan ilaç dozunun artışıyla, karaciğer glikojen düzeyinde daha fazla bir düşüş olduğu görüldü (Şekil 5.2.).

Karaciğer glikojen düzeyi ile GS düzeyi arasında pozitif, GP düzeyi arasında negatif korelasyon belirlendi.



Şekil 5.2. Karaciğer Glikojen Düzeyi Grafiği.

*SK ile karşılaştırıldığında

**DK ile karşılaştırıldığında

5.5. Karaciğer GS ve GP Düzeyleri

Karaciğer GS ve GP düzeylerine ait ortalamalar tablo 5.5.'te gösterildi.

Tablo 5.5. Karaciğer GS ve GP Düzeyleri (\pm SD).

	SK	DK	PRV10	PRV20	RSV10	RSV20
GS	758,64 \pm 11,82	437,69 \pm 11,83	509,9 \pm 17,61	519,64 \pm 14,91	383,72 \pm 20,06	350,33 \pm 10,03
GP	607,97 \pm 21,33	791,03 \pm 22,74	729,43 \pm 15,95	704,5 \pm 22,80	839,04 \pm 13,97	895,56 \pm 14,27

Karaciğer GS düzeyinin, SK ile karşılaştırıldığında tüm diyabetik gruplarda azalma gösterdiği, GP seviyesinin ise artış gösterdiği belirlendi. Her iki enzim bakımından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,003$).

Diyabetik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, GS düzeyi PRV10 ve PRV20 gruplarında DK'ya göre yüksek bulundu. RSV10 ve RSV20 gruplarında ise düşük bulundu. GP düzeyi PRV10 ve PRV20 gruplarında DK'ya göre düşük bulundu. RSV10 ve RSV20 gruplarında ise yüksek bulundu. Her iki enzim bakımından pravastatinin 10 ve 20 mg'lık dozları arasındaki fark anlamlı bulunmazken ($p > 0,003$), rosuvastatinin kullanılan iki dozu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,003$). Bu sonuçlar, pravastatinin GS ve GP düzeylerine olan etkisinin kullanılan ilacın dozundan bağımsız olduğunu, rosuvastatinde ise doz artışından etkilendiğini göstermektedir (Tablo 5.5).

5.6. Karaciğer LDH Düzeyi

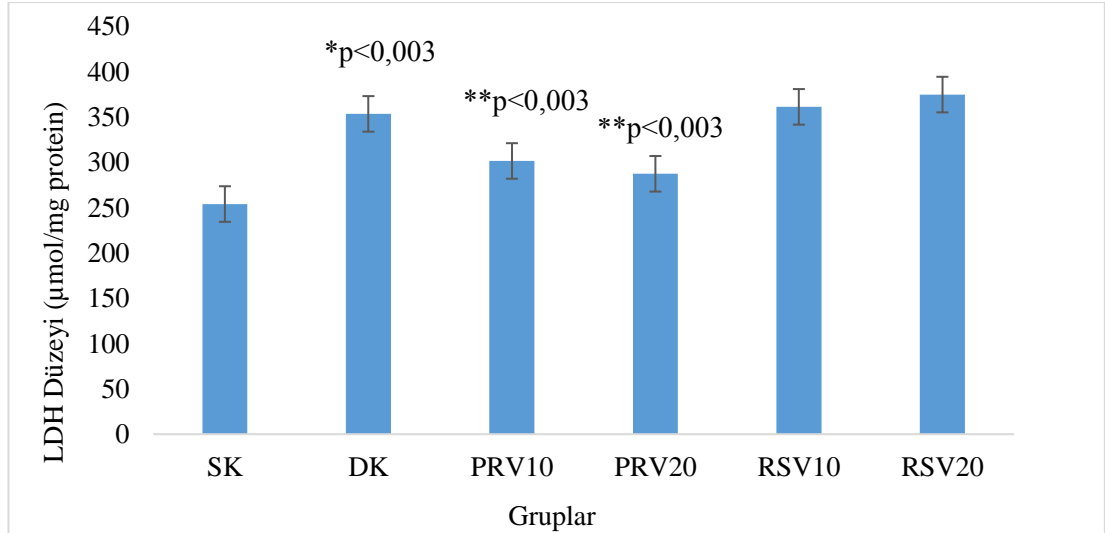
Karaciğer LDH düzeyine ait ortalamalar tablo 5.6.'da gösterildi.

Tablo 5.6. Karaciğer LDH Düzeyi (\pm SD).

	SK	DK	PRV10	PRV20	RSV10	RSV20
LDH (μ mol/mg protein)	254,07 \pm 7,74	353,58 \pm 10,24	301,61 \pm 17,36	287,44 \pm 17,03	361,34 \pm 14,47	374,89 \pm 15,89

Karaciğer LDH düzeyi, tüm diyabetik gruplarda SK'ya göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,003$).

Diyabetik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, LDH düzeyi PRV10 ve PRV20 gruplarında DK'ya göre düşük ve gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0,003$). RSV10 ve RSV20 gruplarında ise DK'ya göre yüksek bulundu. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,003$). LDH düzeyine etkisi bakımından kullanılan statinlerin 10 ve 20 mg'lık dozları arasında önemli farklılık belirlenmedi ($p > 0,003$). Bu sonuçlar pravastatinin LDH düzeyini olumlu etkilediğini ve bu etkinin dozdan bağımsız olduğunu göstermektedir (Şekil 5.3.).



Şekil 5.3. Karaciğer LDH Düzeyi Grafiği.

*SK ile karşılaştırıldığında

**DK ile karşılaştırıldığında

5.7. Karaciğer PK Düzeyi

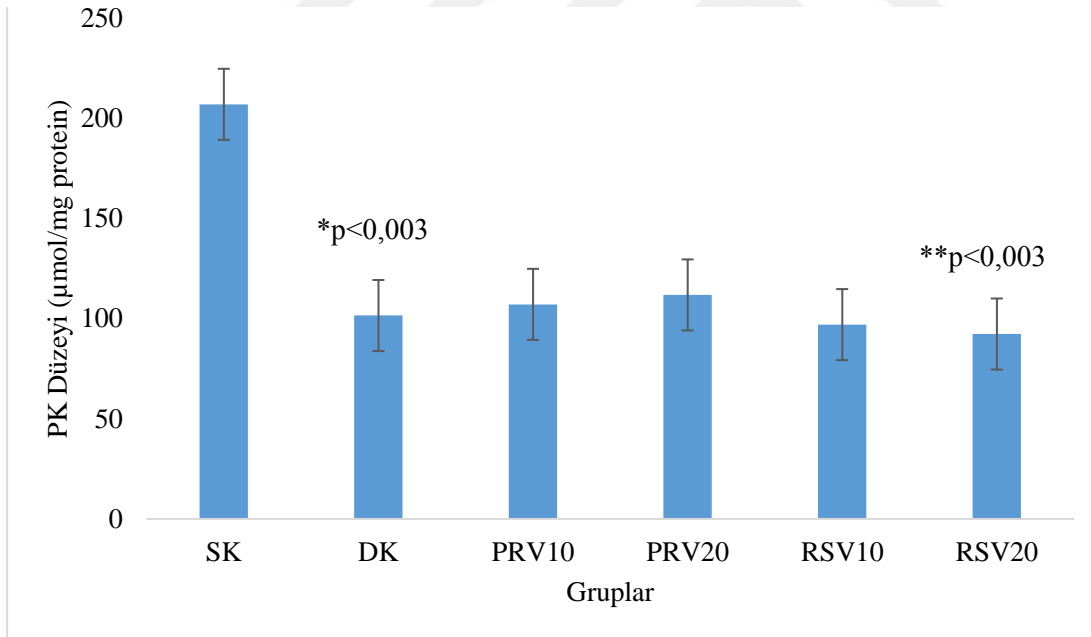
Karaciğer PK düzeyine ait ortalamalar tablo 5.7’de gösterildi.

Tablo 5.7. Karaciğer PK Düzeyi (\pm SD).

	SK	DK	PRV10	PRV20	RSV10	RSV20
PK (μ mol/mg protein)	206,94 \pm 5,02	101,53 \pm 3,98	107,09 \pm 4,93	111,8 \pm 4,48	96,98 \pm 2,55	92,28 \pm 3,49

Karaciğer PK düzeyi, tüm diyabetik gruplarda SK’ya göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,003$).

Diyabetik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, PRV10 ve PRV20 gruplarında PK düzeyi DK’ya göre yüksek, RSV10 ve RSV20 gruplarında ise DK’ya göre düşük bulundu. RSV20 grubundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,003$) (Şekil 5.4.).



Şekil 5.4. Karaciğer PK Düzeyi Grafiği.

*SK ile karşılaştırıldığında

**DK ile karşılaştırıldığında

5.8. Karaciğer HK Düzeyi

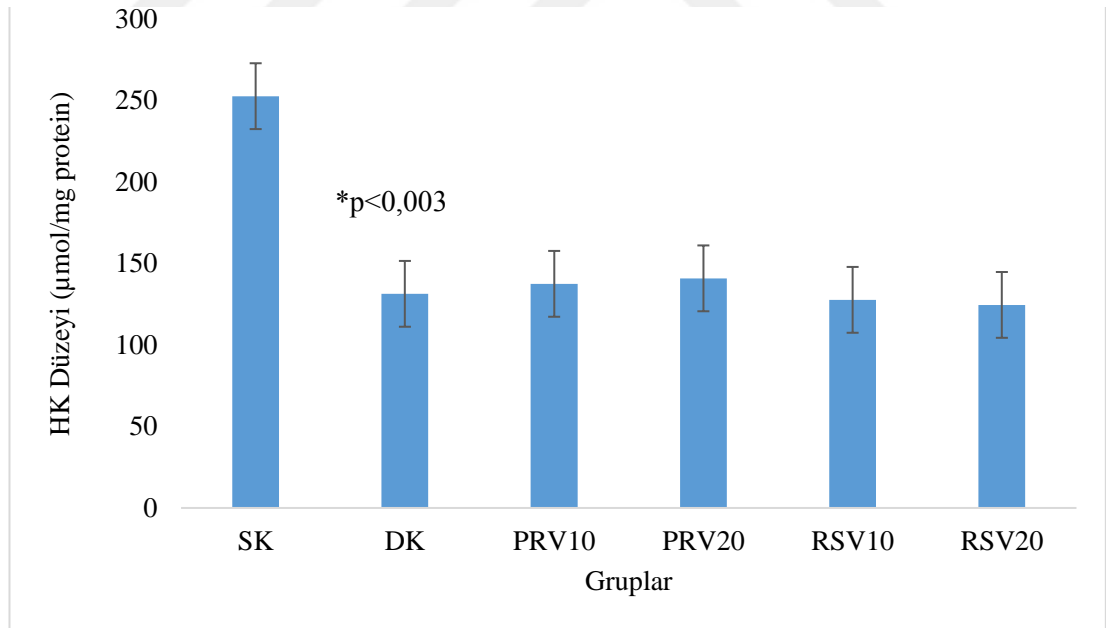
Karaciğer HK düzeyine ait ortalamalar tablo 5.8.'de gösterildi.

Tablo 5.8. Karaciğer HK Düzeyi (\pm SD).

	SK	DK	PRV10	PRV20	RSV10	RSV20
HK (μ mol/mg protein)	252,61 \pm 5,85	131,35 \pm 3,53	137,48 \pm 4,97	140,85 \pm 3,84	127,66 \pm 4,46	124,56 \pm 3,47

Karaciğer HK düzeyi, tüm diyabetik gruplarda SK'ya göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,003$).

Diyabetik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, HK düzeyi PRV10 ve PRV20 gruplarında DK'ya göre yüksek, RSV10 ve RSV20 gruplarında ise DK'ya göre düşük bulundu. Ancak hem kullanılan statin çeşidi bakımından hem de kullanılan ilaç dozu bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p < 0,003$) (Şekil 5.5.).



Şekil 5.5. Karaciğer HK Düzeyi Grafiği.

*SK ile karşılaştırıldığında

5.9. Karaciğer G6Paz Düzeyi

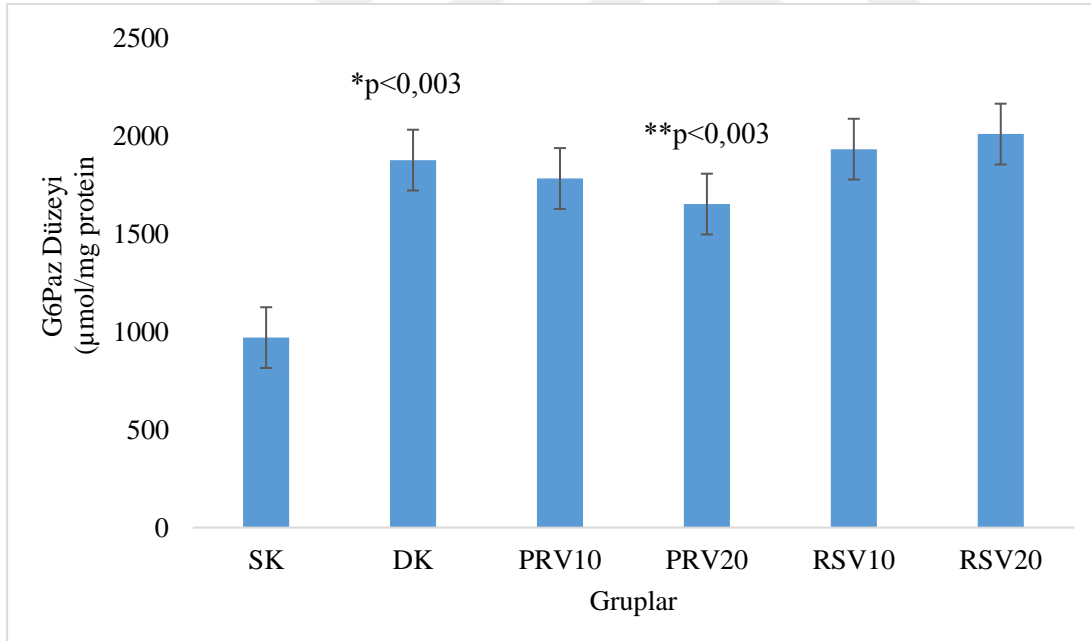
Karaciğer G6Paz düzeyine ait ortalamalar tablo 5.9.'da gösterildi.

Tablo 5.9. Karaciğer G6Paz Düzeyi (\pm SD).

	SK	DK	PRV10	PRV20	RSV10	RSV20
G6Paz (μ mol/mg protein)	971,25 \pm 37,18	1878,65 \pm 62,18	1784,64 \pm 41,96	1653,96 \pm 95,33	1934,73 \pm 76,61	2011,76 \pm 103,72

Karaciğer G6Paz düzeyi, tüm diyabetik gruplarda SK'ya göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,003$).

Diyabetik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, G6Paz düzeyi PRV10 ve PRV20 gruplarında DK'ya göre düşük, RSV10 ve RSV20 gruplarında ise DK'ya göre yüksek bulundu. PRV20 grubundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,003$) (Şekil 5.6.).



Şekil 5.6. Karaciğer G6Paz Düzeyi Grafiği.

*SK ile karşılaştırıldığında

**DK ile karşılaştırıldığında

5.10. Karaciğer G6PD Düzeyi

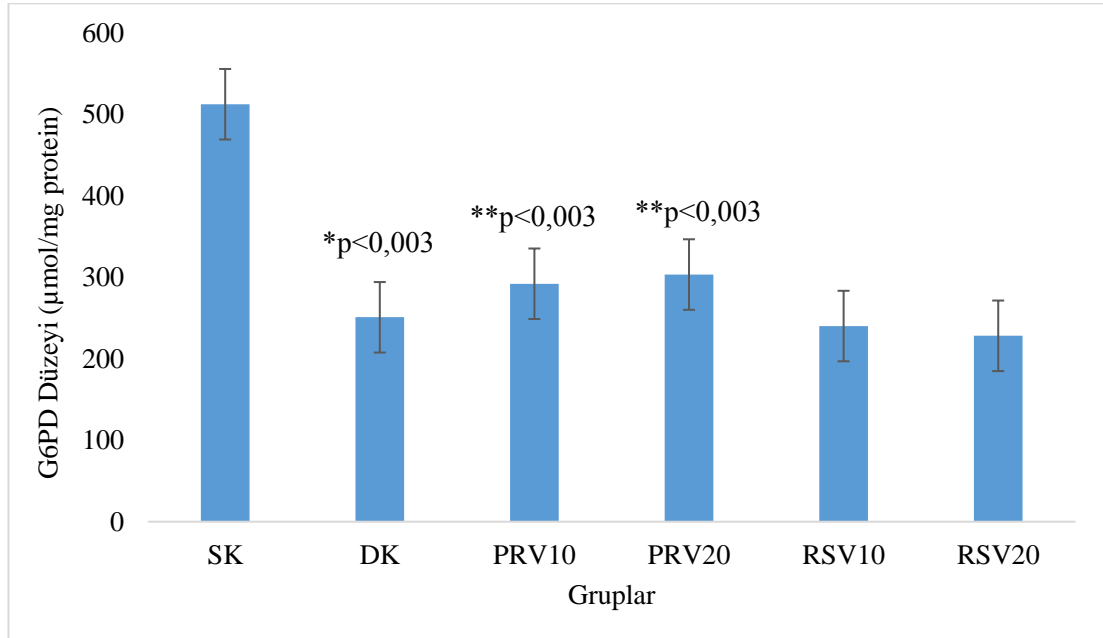
Karaciğer G6PD düzeyine ait ortalamalar tablo 5.10.'da gösterildi.

Tablo 5.10. Karaciğer G6PD Düzeyi (\pm SD).

	SK	DK	PRV10	PRV20	RSV10	RSV20
G6PD (μ mol/mg protein)	512,19 \pm 26,84	250,79 \pm 10,83	291,94 \pm 19,01	303,25 \pm 14,49	240,04 \pm 11,54	228,09 \pm 17,10

Karaciğer G6PD düzeyi, tüm diyabetik gruplarda SK'ya göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,003$).

Diyabetik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, G6PD düzeyi PRV10 ve PRV20 gruplarında DK'ya göre yüksek ve gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0,003$). RSV10 ve RSV20 gruplarında ise DK'ya göre düşük bulundu, ancak gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p > 0,003$). G6PD düzeyine etkisi bakımından, kullanılan statinlerin 10 ve 20 mg'lık dozları arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık belirlenmedi ($p > 0,003$). Bu sonuçlar kullanılan statinlerin G6PD düzeyine olan etkilerinin kullanılan ilaç dozundan bağımsız olduğunu gösterdi (Şekil 5.7.).



Şekil 5.7. Karaciğer G6PD Düzeyi Grafiği

*SK ile karşılaştırıldığında

**DK ile karşılaştırıldığında

5.11. Karaciğer FBP1 Düzeyi

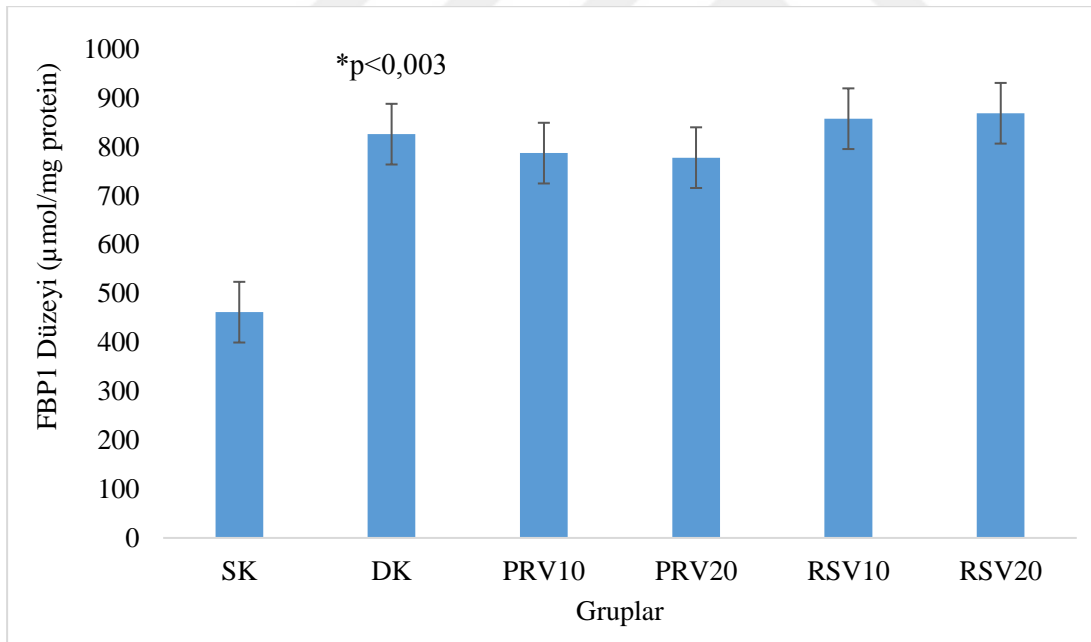
Karaciğer FBP1 düzeyine ait ortalamalar tablo 5.11.'de gösterildi.

Tablo 5.11. Karaciğer FBP1 Düzeyi (\pm SD).

	SK	DK	PRV10	PRV20	RSV10	RSV20
FBP1 (μ mol/mg protein)	461,64 \pm 25,51	825,67 \pm 21,85	786,86 \pm 19,78	777,62 \pm 19,75	857,24 \pm 23,13	868,35 \pm 27,15

Karaciğer FBP1 düzeyi, tüm diyabetik gruplarda SK'ya göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,003$).

Diyabetik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, FBP1 düzeyi PRV10 ve PRV20 gruplarında DK'ya göre düşük, RSV10 ve RSV20 gruplarında ise DK'ya göre yüksek bulundu. Hem kullanılan statin türü hem de kullanılan doz bakımından gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,003$) (Şekil 5.8.).



Şekil 5.8. Karaciğer FBP1 Düzeyi Grafiği.

*SK ile karşılaştırıldığında

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada, deneysel diyabet modelinde yaygın olarak reçete edilen antilipidemik ilaçlardan pravastatin ve rosuvastatinin 10 ve 20 mg'lık dozlarının kan glukozu ve bununla ilişkili parametrelere, kan lipid değerlerine, karaciğer glikojen içeriğine ve karaciğerde karbonhidrat metabolizması ile ilişkili enzimlere etkisini inceledik.

İncelediğimiz çok sayıda çalışmada, deneysel diyabet modeli oluşturmak için farklı dozlarda STZ uygulandığını gördük. Bazı çalışmalarda 24, 32 ya da 50 mg/kg (197), bazılarında 35 mg/kg (229) bazılarında ise 65 mg/kg (230) gibi farklı dozlar kullanılmıştır. Yaptığımız çalışmada, ratların 8 hafta süreyle canlı kalabilmelerini sağlamak için uygulanacak STZ dozunu 40 mg/kg olarak tercih ettik. 40 mg/kg dozunda STZ uygulamasıyla diyabet oluşturmak istediğimiz bütün hayvanlarda başarılı bir şekilde diyabet gelişti ve hayvanların açlık kan şekerleri de oldukça yüksekti. Yüksek kan glukoz düzeyi diyabetin tanı ve prognozu için anahtar bir belirteçtir. Bu uygulamayla 40 mg/kg STZ dozunun böyle bir çalışma süresi için uygun bir doz olduğunu söyleyebiliriz.

Diyabet, kas ve dokularda enerji kaynağı olarak glukozun yeterli miktarda bulunmamasından dolayı artmış kas ve doku kaybının sonucu olarak toplam vücut ağırlığı (kilo) kaybı ile karakterizedir (231). Diyabetik ratların vücut ağırlığındaki azalma, hücrelerde yeterli glukoz yokluğunda yağların ve proteinlerin katabolizmasından kaynaklanmaktadır (232). Bu çalışmada, deney hayvanlarının başlangıç ve son vücut ağırlığı ölçüldü ve diyabetik ratlarda, sağlıklı hayvanlar ile karşılaştırıldığında kilo kaybının önemli ölçüde arttığı görüldü. Bununla birlikte, pravastatin uygulamasının toplam vücut ağırlığını kısmen iyileştirdiği, rosuvastatinin özellikle de 20 mg/kg dozunun bunu daha da kötüleştirdiği görüldü. Bu değişiklikler bu statinlerin açlık kan glukozu üzerine olan etkileri ile paraleldir. Tablo 5.2'de görüldüğü gibi pravastatin tedavisi açlık kan glukozunda azalmaya neden olurken, rosuvastatinin özellikle de 20 mg/kg dozunun açlık kan glukozunda daha fazla bir yükselmeye neden olduğu görülmektedir.

Yaptığımız çalışmada, diyabetik ratlarda TC, TG, LDL-K, VLDL-K seviyeleri yüksek, HDL-K seviyeleri ise düşük bulundu. Bu veriler, hem STZ kaynaklı hem de alloksan kaynaklı diyabetik ratlarda daha önce yapılmış olan çalışmalarla uyumludur

(233, 234). Diyabette, kan lipidlerinin yüksek konsantrasyonda bulunması temel olarak insülinin, hormona duyarlı lipazı inhibe etmesine bağlı olarak serbest yağ asitlerinin periferik yağ depolarından artan mobilizasyonundan kaynaklanmaktadır. Diyabette bozulmuş kan lipid profili, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların gelişmesine yol açar. Yüksek kan glukoz seviyeleri, glikasyon reaksiyonlarının meydana gelme hızını artırır ve glikozile LDL endotel fonksiyonunu ve dolayısıyla vasküler reaktiviteyi bozar (235). Bu çalışmada diyabetik ratlarda uygulanan her iki statin tedavisinin özellikle TC ve LDL-K olmak üzere yüksek kan lipid seviyelerini başarılı bir şekilde düşürdü. Ancak, her iki statinin 20 mg'lık dozları ile 10 mg'lık dozları arasında önemli farklılık belirlenmedi. İlaç dozunun iki katına çıkması lipid profilindeki iyileşmenin aynı oranda artacağı anlamına gelmemektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada statin dozunun iki katına çıkarılmasının, LDL-K'da sadece % 6'lık ekstra bir düşüş sağladığı bildirilmiştir (236). Yaptığımız çalışmaya benzer olarak, daha önce yapılan bir çalışmada, iki aylık rosuvastatin (5, 10 ve 20 mg/gün) uygulamasından sonra, TC (ortalama %24, %31 ve %34), TG (ortalama %12, %8 ve %13), LDL-K (%38, %45 ve %49) bazal düzeye göre önemli ölçüde azalırken, HDL-K (%5, 7 ve 7) anlamlı şekilde artış göstermiştir (237).

Daha önce statinler üzerine yapılan çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada, statinlerin dislipideminin tedavisinde ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesindeki faydalı etkilerinin aksine glukoz toleransı, bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin direnci gibi olumsuz metabolik sonuçlara neden olabileceği bildirilmiştir (165, 196, 198, 199). Yaptığımız bu çalışmada pravastatinin özellikle de 20 mg'lık dozunun açlık kan glukoz düzeylerini anlamlı şekilde olumlu etkilediği görüldü. Rosuvastatin ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, açlık kan glukozunun diyabetiklere göre daha fazla yükselmesine neden oldu. Bu bağlamda açlık kan glukozuna olumsuz etkisi bakımından statinlerin bir 'sınıf etkisi' göstermediği, bu olumsuz etkinin kullanılan statin çeşidine göre farklılık gösterdiği söylenebilir.

Bazı çalışmalarda, lipofilik statinlerin hidrofilik statinlerden (örneğin, pravastatin) daha fazla diyabetojenik olabileceği bildirilmiştir (83). Ancak rosuvastatin hidrofilik yapıya sahip bir statin olmasına rağmen Navarese ve arkadaşları tarafından diyabetojenik bir statin olarak tanımlanmıştır (188). Bu çalışmada, her ikiside hidrofilik statin grubuna dahil olan pravastatin ve rosuvastatinin açlık kan glukozu

bakımından etkileri karşılaştırıldığında, pravastatinin açlık kan glukozunu rosuvastatine göre daha olumlu etkilediği ve sonuçlarımızın bu veri bakımından önceki çalışmalarla uyum içinde olduğu görülmektedir (74, 135, 143, 146, 159, 174, 186). Nitekim son zamanlarda yapılan büyük ölçekli klinik bir çalışma olan WOSCOPS çalışmasında, pravastatinin glisemik kontrol üzerinde yararlı etkilerinin olduğu ve pravastatin kullananlarda diyabet insidansında %30'luk önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir (11).

Geniş ölçekli klinik çalışmalarda bazı statinlerin özellikle yüksek dozlarının, yeni diyabetin başlama oranını arttırdığı gösterilmiştir (151, 181, 189). Rosuvastatinin tip 2 diyabet insidansını arttırdığı (143) ve diyabet başlama riskinin kullanılan rosuvastatin dozuyla pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (151). Çalışmamızda kullandığımız her iki statinin de açlık kan glukozuna etkileri bakımından 10 ve 20 mg'lık dozları arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık belirlenmedi. Dozlar arasında farklılık bildiren çalışmaların çoğu, daha güçlü potense sahip olan rosuvastatin ve atorvastatin gibi yüksek potens statinlerin en yüksek dozları olan 40 ve 80 mg lık dozlarıyla düşük mg'lık dozlarının karşılaştırıldığı çalışmalardır (163, 186, 191). Örneğin, Kostapanos ve arkadaşları artan dozlarda rosuvastatinin (10, 20 ve 40 mg) glisemik homeostaz (lipid profili, açlık glukozu, insülin ve HOMA-IR) üzerine etkilerini incelemiş ve Rosuvastatin tedavisinin lipid profilini iyileştirdiğini, insülin direnci ile ilişkili olarak HOMA-IR (10, 20 ve 40 mg/gün dozunda, sırasıyla %25.4, %32.3 ve %44.8) ve plazma insülin seviyelerinde (10, 20 ve 40 mg/gün dozunda, sırasıyla, %21.7, %25.7 ve %46.2) ($p < 0.001$) doza bağlı anlamlı bir artış bildirmişlerdir (237). Yaptığımız çalışmada, birbirine yakın dozlarla çalışmış olduğumuz için bu açıdan sonuçlarımız önceki çalışmalardan farklılık gösteriyor olabilir.

Çalışmamızda açlık kan insülin düzeyi pravastatin gruplarında DK'ya göre yüksek, rosuvastatin gruplarında ise düşük, ancak her iki statin bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı. İnsülin yetmezliği, hepatik ve ekstrahepatik dokularda glikoneojenik ve glikojenolitik yollarla aşırı endojen glukoz üretimini arttırması ve çeşitli dokularda glikolitik, TCA döngüsü, glikojenik ve HMP yollarında glukoz tüketiminin azaltılması sonucunda diyabet süresince kan şekerinin yükselmesine neden olur (239). Bu çalışmada, özellikle PRV20 grubunda gözlenen

anlamli kan glukoz seviyesi d̄s̄ukl̄ḡu ve ins̄ilin d̄zeyleri arasinda ilişkiden bahsedilebilir. Yapılan bazı h̄cre k̄lt̄r̄ çalışmalarında, pravastatinin pankreasın ins̄ilin ūreten INS-1E h̄crelerinden glukozla uyarılan ins̄ilin sekresyonunu arttırdığı (177), aksine bu h̄crelerin rosuvastatin ile ink̄basyonu sonucunda ins̄ilin sekresyonunun ve h̄cre canlılığının doza bağlı bir şekilde azaldığı ḡsterilmiştir (240).

Karaciđer glukoz homeostazının korunmasında merkezi bir rol oynar (241). Karaciđer esas olarak glukozu glikojen şeklinde depolama kapasitesi ve glikojenolizle glukoz ūretme kapasitesi sayesinde normal kan glukozunun korunmasından sorumlu ve ins̄iline duyarlı bir organdır (242). Kontrols̄z hepatik glikojenoliz ve glukoneogenez ile ins̄iline bağımlı dokularda glukoz kullanımında azalma, DM'de hiperglisemiye neden olan temel fakt̄rlerdir (243). Hepatik glukoz ūretiminde d̄zenlenmesinde rol oynayan enzimler diyabette glukoz homeostazının d̄zenlenmesinde potansiyel hedeflerdir. Bu nedenle, bu çalışmada STZ ile ind̄klenen diyabetik ratlarda açlık kan glukoz, açlık kan ins̄ilin değerlerinin yanısıra, hepatik karbonhidrat metabolizması enzimlerinin seviyeleri de değerlendirildi.

Glikojen esas olarak glukozun h̄cre içi depolanabilen formudur. Őzellikle karaciğer ve iskelet kasları gibi çes̄itli dokulardaki d̄zeyi ins̄ilin aktivitesinin doğrudan bir ḡstergesidir. Ç̄nk̄, ins̄ilin GS'yi uyararak ve GP'yi inhibe ederek glikojen depolanmasını d̄zenler (244). STZ, langerhans adacıklarının β h̄crelerinin tahribatına neden olduğundan ins̄ilin seviyelerinde belirgin bir d̄ř̄se neden olur. Ins̄ilin yokluğunda karaciğere glukoz girişi inhibe edildiğinden karaciğer ve kas dokularındaki glikojen içeriği de azalır (245, 246) ve bu durum ins̄ilin eksikliğinin ciddiyeti ile orantılı olarak seyreder (247). STZ ile oluşturulmuş diyabetik ratlarda GP aktivitesinin arttığı (248) ve diyabetik fare modelinde GP aktivitesinin inhibisyonun, glukoz ūretimini azalttığı ḡsterilmiştir (249).

Yaptığımız çalışmada, açlık kan ins̄ilin d̄zeyinin DK'da SK'ya ḡre anlamlı derecede azaldığını belirledik. DK'da ins̄ilin d̄zeyi d̄ř̄s̄u ile birlikte GP aktivitesinin arttığını, GS aktivitesinin ise azaldığını ve bunun sonucunda hepatik glikojen seviyesinde anlamlı bir azalma olduğunu belirledik. Çalışmadan elde ettiğimiz bu veriler yukarda bahsedilen çalışmaların sonuçlarıyla uygunluk ḡstermektedir.

Pravastatin tedavisinin diyabetik ratlarda karaciğer GS ve glikojen seviyesini arttırırken GP seviyesini azalttığını, rosuvastatin tedavisinin ise aksine, GS ve glikojen seviyesini azaltırken, GP seviyesini arttırdığını belirledik. Yaptığımız literatür taramasında, diyabetik ratlarda statin tedavisinin karaciğer glikojen içeriği ve glukoz homeostazıyla ilgili enzimler üzerine etkilerinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu anlamda sonuçlarımızı direk karşılaştıramazsak ta, bu parametreler açısından pravastatinin glukoz homeostazında olumlu etkilerinin bulunduğunu, rosuvastatinin ise olumsuz etkilerinin bulunduğunu söyleyebiliriz. Bu sonuçlar daha önce yapılmış olan ve pravastatinin diyabet ile ilgili parametreleri olumlu etkilediğini (11, 74, 146, 174, 175), rosuvastatinin ise diyabet ile ilgili parametreleri olumsuz etkilediğini bildiren çalışmalarla (143, 194, 237) uyumludur.

Hekzokinaz, glukoz oksidasyonunda rol oynayan glikolitik yolağın ilk düzenleyici enzimidir ve glukozu, G6P'ye dönüştürür (250). HK insüline bağımlı bir enzim olduğundan diyabetik ratlarda hepatik HK aktivitesi önemli ölçüde inhibe edilir. (251). Bu inhibisyon, glikoliz yoluyla glukoz oksidasyon oranında belirgin bir düşüşe ve dolayısıyla enerji üretimi için glukoz kullanımının azalmasına neden olur ve sonuçta hiperglisemi gelişir (252). Yaptığımız çalışmada, DK'da SK'ya göre HK düzeyinin önemli derecede azaldığını belirledik. HK seviyesinin pravastatin tedavi gruplarında kısmen arttığı, rosuvastatin tedavi gruplarında ise seviyesinin DK'ya göre daha da azaldığı belirlendi. Pravastatin grubundaki diyabetik ratlarda gözlenen açlık kan glukoz seviyelerindeki iyileşme, bu grupta karaciğerde artmış HK aktivitesinden kaynaklanabilir.

Piruvat kinaz her yerde eksprese edilen anahtar glikolitik bir enzimdir. ATP üretmek için fosfoenolpiruvatın yapısındaki bir fosfatı ADP ye aktararak, fosfoenolpiruvatın piruvata dönüşümünü katalize eder. PK ekspresyonundaki değişikliklerin, glukoz metabolizmasını ve enerji üretimini bozması beklenebilir. PK, kendi substratı olan fosfoenolpiruvat ve glikolizde bir ara madde olan FBP1 ile düzenlenir. Bunların her ikisi de PK'yı düzenler. Diyabetik ratların karaciğerinde PK aktivitesinde gözlenen azalma, glukoz kullanımının (glikoliz) azalması ve karaciğerde glukoz üretiminin (glukoneogenez) artmasının diyabette değiştiğini gösterir (253). Yaptığımız çalışmada, DK'da SK'ya göre PK enzim düzeyinin önemli derecede azaldığını belirledik. PK düzeyi özellikle hem kan açlık glukoz düzeyinin en yüksek

olduğu, hem de kan açlık insülin düzeyinin en düşük bulunduğu RSV20 grubunda en düşük değerde bulundu. Özellikle RSV20 grubunda gözlenen anlamlı PK azalışı, bu grupta diyabet komplikasyonlarının daha şiddetli olduğunu düşündürmektedir.

Laktat dehidrogenaz, anaerobik koşullarda enerji elde edilmesinde önemli rol oynayan bir enzimdir (254, 255). Çalışmalar, diyabette LDH aktivitesinin insülin sekresyonundaki bozulmaya bağlı olarak arttığını göstermektedir (256). LDH'nın artan aktivitesi, normal glukoz metabolizması ve pankreasın β hücrelerinde insülin sekresyonunu etkiler ve diyabetteki insülin salgılama kusurlarından doğrudan sorumlu olabilir. Ayrıca, hepatik dokuda yüksek LDH seviyeleri artmış hücre hasarını gösterir. Çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar önceki çalışmalara benzer olarak, hepatik LDH seviyesinin tüm diyabetik gruplarda SK'ya göre anlamlı derecede arttığını göstermektedir. Ayrıca, pravastatin tedavi gruplarında DK'ya göre hepatik LDH düzeyinin artmış olduğu belirlendi. Bu artış muhtemelen bu gruplardaki açlık kan glukozu düşüşü ve açlık kan insülini artışından kaynaklanmaktadır.

Glukoz-6-fosfataz ve fruktoz-1,6-bisfosfataz, özellikle karaciğer ve böbreklerdeki kan glukoz konsantrasyonunun homeostatik düzenlenmesinde rol oynayan glukoneojenik enzimlerdir ve diyabet, uzun süreli açlık gibi durumlarda diğer organlara glukoz sağlamada kritik öneme sahiptir (255).

Kan glukozunun homeostazında önemli bir enzim olan G6Paz, glukoneogenez ve glikojenolizin son basamağında anahtar rol oynar ve burada G6P'nin glukoz hidrolizini katalize eder. Oluşan glukoz kan şekeri seviyesinin artmasını sağlar (257). Çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar önceki verilerle uyumlu olarak, hepatik G6Paz seviyesinin tüm diyabetik gruplarda SK'ya göre anlamlı derecede arttığını göstermiştir. Ayrıca, pravastatin tedavi gruplarında özellikle PRV20 grubunda DK'ya göre hepatik G6Paz düzeyinin anlamlı derecede azaldığı belirlendi. Bu düşüş muhtemelen bu gruptaki açlık kan insülin düzeyindeki artıştan kaynaklanmaktadır. Çünkü fizyolojik olarak insülin, G6Paz aktivitesini azaltarak hepatik glukoz üretimini yavaşlatır (257).

Fruktoz-1,6-bisfosfataz, Fruktoz-1,6-bisfosfatın fruktoz-6-fosfata defosforilasyonunu katalize eder. Bu adım, glikolizin tersine çevrilmesi için gereklidir (258, 259). Diyabetik hayvanlarda FBP1 aktivitesi, hiperglisemi durumuna neden olan insülin eksikliği nedeniyle artmıştır (260). Benzer şekilde yaptığımız çalışmada,

hepatik FBP1 seviyesinin tüm diyabetik gruplarda SK'ya göre anlamlı derecede arttığı belirlendi. Diyabetik ratların karaciğerlerinde G6Paz ve FBP1 aktivitelerinin artması insülin yetersizliğine bağlı olabilir. Artan insülin seviyesine bağlı olarak pravastatin gruplarında FBP1 düzeylerinin azaldığı, rosuvastatin gruplarında ise azalan insülin seviyesine bağlı olarak FBP1 düzeylerinin DK'ya göre daha da arttığı belirlendi.

Hem G6Paz hemde ve FBP1 düzeylerinin pravastatin gruplarında azalması bu gruplarda glukoneojenik anahtar enzimlerin baskısından sorumlu olan insülin sekresyonundaki artıştan kaynaklanabilir.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, pentoz fosfat yolunun hız sınırlayıcı aşamasını katalizler. G6PD enzim aktivitesinin pentoz fosfat yolunu yavaşlatan diyabetik koşullarda genellikle azaldığı bulunmuştur. İnsülin, rat karaciğer hücrelerinin G6PD aktivitesini arttırırken yüksek glukoz konsantrasyonu bu aktiviteyi inhibe eder (261). Xu ve arkadaşları, hem posttranslasyonel modifikasyonun (fosforilasyon) hem de G6PD ekspresyonundaki azalmanın, diyabette rol oynadığını öne sürmüştür (262). Çalışmamız bu verilerle uyumludur. Nitekim hepatik G6PD seviyesinin tüm diyabetik gruplarda SK'ya göre anlamlı derecede azaldığı belirlendi. Diyabetik gruplarda gözlenen G6PD seviyesindeki azalma, insülin salgılanmasının ve etkisinin azalması veya bu enzimin fosforilasyon veya oksidatif modifikasyona bağlı inhibisyonu nedeniyle olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda benzer şekilde, diyabetik ratlarda hepatik G6PD aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (263).

G6PD, NADPH oluşturmak için NADP⁺'yi bağlayan hidrojen sağlar ve karbonhidratlardan yağların sentezini arttırarak sonuçta plazma glukoz seviyelerini düşürür (264). Çalışmamızda, pravastatin tedavi gruplarında özellikle de PRV20 grubunda insülin salgısındaki artışla beraber karaciğerde G6PD seviyesinde önemli bir artış gözlemlendi. Yine bu grupta artan G6PD düzeylerine paralel olarak, açlık kan glukoz seviyesinin anlamlı derecede azaldığı belirlendi. Daha önceki çalışmalarda karaciğer G6PD düzeylerindeki artışın pentoz monofosfat şantına glukoz girişini arttırdığı ve bunun da açlık kan glukoz seviyelerinin düşmesine neden olduğu bildirilmiştir (262).

7. SONUÇ

Statinlerin diyabet ve glukoz metabolizmasına etkilerini inceleyen çalışmaların çoğu insanlarla yapılan klinik ve retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, rosuvastatin ve pravastatinin iki farklı dozunun çeşitli etkilerinin deneysel diyabet modelinde incelendiği tek çalışmadır.

Çalışmadan elde edilen bulgular hem pravastatin hem de rosuvastatinin, başta LDL-K olmak üzere serum TG, TC ve VLDL-K düzeylerini önemli ölçüde azalttığını ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bu parametreler açısından rosuvastatinin pravastatinden daha etkili olduğunu gösterdi. Kullanılan her iki statinde serum HDL-K düzeyinde artışa neden oldu ve pravastatin HDL-K düzeyini arttırması bakımından rosuvastatine göre daha etkili bulundu. Ayrıca, incelenen her iki statinin lipid parametrelerine etkileri bakımından 10 ve 20 mg'lık dozları arasında önemli farklılık bulunmadı.

Kan lipid profilini iyileştirme bakımından aralarında önemli farklılık bulunmamasına rağmen, pravastatinin açlık kan glukoz, açlık kan insülin ve karbonhidrat metabolizmasıyla ilişkili olan enzimler üzerine olumlu etkilerinin olduğu görüldü. Pravastatin tedavisinin diyabetik ratlarda, HK, PK ve G6PD aktivitelerini arttırmak suretiyle glukozun etkin kullanımını arttırdığı görüldü. GS seviyesindeki artış, karaciğerde düzelmiş glikojen içeriğini gösterir. Pravastatin tedavisinin hepatik GS seviyelerini olumlu etkilediği ve glikojen seviyesinde artışa neden olduğu görüldü. Pravastatin ile tedavi edilen diyabetik ratların hepatik dokularındaki G6P ve FBP1 gibi glukoneojenik enzimlerin aktivitelerindeki azalma, pravastatinin bu yoldan endojen glukoz üretimini önleyerek karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklikleri iyileştirdiğini gösterdi.

Diyabetik hastalar normal kişilerle karşılaştırıldığında bozulmuş lipid metabolizmasına sahip olma olasılıkları daha yüksek olduğundan, antilipidemik tedavi ile kan lipid seviyelerinin normal sınırlar içine çekilmesi önemlidir. Statinler en yaygın kullanılan lipid düşürücü ilaçlar olduklarından diyabetik komplikasyonu olan dislipidemi hastalarında statinlerin etkinliği ve güvenilirliğinin bilinmesi; tedavide kullanılacak statin seçiminin sadece lipid düşürücü etkisine bakılarak değil, aynı zamanda glukoz metabolizması üzerine olan etkisine de bakılarak alternatif statin

seçeneğinin oluşturulması ve statin kullanımına bağlı diyabet riskinin azaltılması bakımından önemlidir.

Sonuçlarımız, diyabet varlığında lipid düşürücü tedavi olarak kullanılan pravastatinin glukoz metabolizması bakımından rosuvastatinden daha üstün olduğunu göstermiştir. Buradan hareketle antilipidemik tedavi seçeneği olarak pravastatinin rosuvastatinine tercih edebileceğini söyleyebiliriz.

Statin kullanımı ve diyabet arasındaki etkileşimi açıklamak ve karbonhidrat metabolizmasına etkilerini daha iyi anlayabilmek için diyabetik rat modellerinde; glikolitik enzimlerin gen düzeyinde incelenmesi, statinlerin antioksidan savunma sistemleri üzerindeki etkilerinin incelenmesi, dolikol, ubikinon, izopenteniliden, koenzim Q10 (CoQ10), geranil geranil pirofosfat (GGPP) ve farnesil pirofosfat (FPP) gibi kolesterol yolundaki diğer kilit moleküllerin seviyelerindeki değişimlerin belirlenmesi gibi kapsamlı deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes, 3rd edition, Blackwell Science Ltd, USA, 2003, p. 103–114.
2. Vinik AI, Vinik E. Prevention of the complications of diabetes. *Am J Manag Care.* 2003;9:S63–S80.
3. Wild S, Roglie G, Green A, Sicree R, King, H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabet. Care.* 2004; 27: 1047-1054.
4. Reasner CA. Reducing cardiovascular complications of type 2 diabetes by targeting multiple risk factors. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;52(2):136–144.
5. Ray K. Statin diabetogenicity: Guidance for clinicians. *Cardiovascular Diabetology* 2013; 12 (Suppl 1): 3.
6. Colbert JD, Stone JA. Statin use and the risk of incident diabetes mellitus: a review of the literature. *Can J Cardiol* 2012;28(5):581-9.
7. Banach M, Malodobra-Mazur M, Gluba A, Katsiki N, Rysz J, Dobrzyn A. Statin therapy and new-onset diabetes: molecular mechanisms and clinical relevance. *Curr Pharm Des* 2013;19(27):4904-12.
8. Ma Y, Culver A, Rossouw J, Olendzki B, Merriam P, Lian B, Ockene I. 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.
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 14-80.
10. Rocco MB. Statins and diabetes risk: fact, fiction, and clinical implications. *Cleve Clin J Med* 2012; 79 (12): 883-93.
11. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103(3): 357-62.
12. Roden M, Bernroider E. Hepatic glucose metabolism in humans-its role in health and disease, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 17(3):365–383.
13. Barar FSK. Essentials of pharmacotherapeutics. 3rd ed. S. Chand and Company Ltd., New Delhi; 2000.

14. Auslander W, Haire-Joshu D, Houston C, Rhee CW, Williams JH. A controlled evaluation of staging dietary patterns to reduce the risk of diabetes in African-American women *Diabetes Care* 2002;25:809–814.
15. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 8th Edition, 2017.
16. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T Cakir B, Tuomilehto J. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28(2):169-180.
17. Nikkila EA, Hormila P. Serum lipids and lipoproteins in insulin-treated diabetes. Demonstration of increased high density lipoprotein concentrations. *Diabetes* 1978; 27: 1078–86.
18. Haffner SM, American Diabetes A. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(1):S68–71.
19. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ* 2004; 328: 750-754.
20. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (12): 3-12.
21. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, Bell R, Badaru A, Talton JW, Crume T, Liese AD, Merchant AT, Lawrence JM, Reynolds K, Dolan L, Liu LL, Hamman RF. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014; 311: 1778-1786.
22. Couper J, Donaghue KC. Phases of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(12): 13-16.
23. Vermeulen I, Weets I, Asanghanwa M, Ruige J, Van Gaal L, Mathieu C, Keymeulen B, Lampasona V, Wenzlau JM, Hutton JC, Pipeleers DG, Gorus FK. Contribution of antibodies against IA- 2 β and zinc transporter 8 to classification of diabetes diagnosed under 40 years of age. *Diabetes Care* 2011; 34: 1760-1765.
24. Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 248-251.
25. Stene LC, Oikarinen S, Hyöty H, Barriga KJ, Norris JM, Klingensmith G, Hutton JC, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes* 2010; 59: 3174-3180

26. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ* 2011; 342: d35.
27. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503.
28. Knip M, Virtanen SM, Seppä K, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A, Teramo K, Hämäläinen AM, Paronen J, Dosch HM, Hakulinen T, Akerblom HK. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *N Engl J Med* 2010; 363: 1900-1908.
29. Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of β cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1053-67.
30. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn CR, Raz I, Shulman GI, Simonson DC, Testa MA, Weiss R. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 23;1:15019.
31. Agu KC. Diabetes mellitus: A review of some of the prognostic markers of response to treatment and management. *J. insul. resist.* 2018;3(1), 2412-2785.
32. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, Powers AC, Rhodes CJ, Sussel L, Weir GC. β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care* 2014; 37: 1751-1758.
33. Druet C, Tubiana-Rufi N, Chevenne D, Rigal O, Polak M, Levy-Marchal C. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:401-404.
34. Gleason C.E., Gonzalez M., Harmon, J.S., Robertson, R.P. Determinants of glucose toxicity and its reversibility in the pancreatic islet beta-cell line: HIT-T15. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 279, E997–1002.
35. Unger R.H. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes*. 1995; 44, 863–870.
36. Poitout V., Robertson R.P. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr. Rev.* 2008; 29, 351–366.
37. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015; 6(6): 850-86.
38. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 6th Edition*. IDF (2013).

39. Ginsberg H, Kimmerling G, Olefsky JM, Reaven GM. Demonstration of insulin resistance in untreated adult onset diabetic subjects with fasting hyperglycemia. *J Clin Invest.* 1975; 55: 454-461.
40. Olefsky J, Farquhar JW, Reaven G. Relationship between fasting plasma insulin level and resistance to insulin-mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. *Diabetes* 1973; 22: 507-513.
41. Kraemer FB, Ginsberg HN, Gerald M, Reaven, MD. Demonstration of the central role of insulin resistance in type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2014; 37: 1178-1181.
42. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381-389.
43. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321, 412–419.
44. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Ther.* 2016; 7:203–219.
45. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia.* 2003;46:733–49.
46. Assert R, Scherk G, Bumbure A, Pirags V, Schatz H, Pfeiffer AFH. Regulation of protein kinase C by short-term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. *Diabetologia.* 2001;44(2):188–195.
47. Ferretti G, Rabini RA, Bacchetti T, et al. Glycated low-density lipoproteins modify platelet properties: A compositional and functional study. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2002;87(5):2180–2184.
48. Saleh J. Glycated haemoglobin and its spinoffs: Cardiovascular disease markers or risk factors? *World J Cardiol.* 2015;7(8):449–453.
49. Letícia AS, Deoliveira MS, Paula Salles AMF, Das Graças MC. Hemostatic changes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(6): 482–488.
50. Mahley WR, Weisgraber KH, Farese RV. *Williams Textbook Of Endocrinology, Lipid Metabolizması Bozuklukları, Bölüm 23 Çeviri: Teikkurt C, Dokuzuncu Baskı, W.B. Saunders, Philadelphia, 1998.*
51. Yalçın A, Çetin M. Plazma Lipoproteinleri ve Klinik Önemi. *J Fac Vet Med.* 2001;20:123-129.

52. Champe PC, Harvey RA. Biyokimya, Çeviri: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. İkinci Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1994, 213-222.
53. Mahley RW. Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması, Çeviri: Gökdemir O, Palaoğlu K.E. Merck Sharp ve Dohme İlaçları A.Ş., İstanbul, 1993.
54. Zubay G. Biochemistry, Third Edition, Wm. C. Brown Publishers, Oxford, Melbourne, 1993, 641- 651.
55. Murray RK. Granner DK, Mayes PA, Rodwell V. Harper'in Biyokimyası, Çeviri: MENTEŞ G, ERSÖZ B. Barış Kitabevi, İstanbul, 1993, 292-303.
56. Hollanders B, MougıN A, N'dıayE F, Hentz E, Aude X, Gırad A. Comparison of the lipoprotein profiles obtained from rat, bovine, horse, dog, rabbit and pig serum by a new two-step ultracentrifugal gradient procedure, Comp. Biochem. Physiol. (B). 1986; 84 (1):83-89.
57. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Pugh K, Jenkins AJ, Klein RL, Liao Y. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. Diabetes. 2003;52(2):453-462.
58. Festa A, Williams K, Hanley AJ, Otvos JD, Goff DC, Wagenknecht LE, Haffner SM. Nuclear magnetic resonance lipoprotein abnormalities in prediabetic subjects in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Circulation. 2005;111(25): 3465-3472.
59. Mora S, Otvos JD, Rosenson RS, Pradhan A, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein particle size and concentration by nuclear magnetic resonance and incident type 2 diabetes in women. Diabetes. 2010; 59(5):1153-1160.
60. Ası T. Tablolarla Biyokimya Cilt II. Erişim: <http://veterinary.ankara.edu.tr/~fidanci>. 1999. Erişim tarihi: 5.12.2019.
61. Champe P.C, Harvey R.A. Lippincott's Illustrated reviews Biochemistry, Lippincott Company 1997; 111-189.
62. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y: ML-236A, ML-236B, and ML-236C: New inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. J Antibiot (Tokyo) 1976; 29:1346-1348.
63. Mishra V, Mehta KD. Statins: Understanding Clinical Use. Saunders; 1 st ed. Saunders; 2004, p:1-10.
64. Tanzawa K, Endo A. Kinetic analysis of the reaction catalyzed by 3- hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase using two specific inhibitors. Eur J Biochem. 1979; 98:195-201.

65. Yamamota A, Sudo H, Endo A. Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1980; 35:259-266.
66. Mabuchi H, Haba T, Tatami R, Miyamoto S, Sakai Y, Wakasugi T, Watanabe A, Koizumi J, Takeda R. Effects of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1981;305:478-482.
67. Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, Rothrock J, Lopez M, Joshua H, Harris E, Patchett A, Monaghan R, Currie S, Stapley E, Albers-Schonberg G, Hensens O, Hirshfield J, Hoogsteen K, Liesch J, Springer J. A highly-potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:3957-3961.
68. Alberts AW. Discovery, biochemistry and biology of lovastatin. *Am J Cardiol*. 1988; 62:10J-15J.
69. Sweetman SC. *Martindale: the Complete Drug Reference*. London, UK: Pharmaceutical Press, 2009.
70. Bergt S, Grub A, Wagner S, Engelke H, Nöldge-Schomburg G, Vollmar B, Roesner JP, Wagner, NM. Pravastatin But Not Simvastatin Improves Survival and Neurofunctional Outcome After Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science*. 2017;2(2):149–159.
71. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMGCoA reductase. *Science* 2001; 292:1160-4.
72. Corsini A, Maggi FM, Catapano AL. Pharmacology of competitive inhibitors of HMG-CoA reductase. *Pharmacol Res*. 1995; 31:9-27.
73. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther*. 2006;112:71–105.
74. Baker WL, Talati R, White CM, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:98-107.
75. GERMERSHAUSEN JI, HUNT VM, BOSTEDOR RG, BAILEY PJ, KARKAS JD, ALBERTS AW. Tissue selectivity of the cholesterol lowering agents lovastatin, simvastatin, and pravastatin in rats in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1989;158, 667-675.
76. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with

- pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1995; 333:1301-1307.
77. Sacks FM, Pfeffer, MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996;335:1001-1009.
 78. LIPID Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998; 339:1349-1357.
 79. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krayer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of FCAPS/TEXCAPS Research Group. *JAMA.* 1998;279:1615-1622.
 80. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
 81. Gould AL, Rossouw JE, Santanillo NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trial. *Circulation* 1998;97:946-52.
 82. Istvan E. Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3-dimensional view. *Atheroscler Suppl.* 2003;4:3-8.
 83. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005;19(1):117-25.
 84. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1(1).
 85. Huang WC, Lin TW, Chiou KR, Cheng CC, Kuo FY, Chiang CH, Yang JS, Lin KL, Hsiao SH, Yeh TC, Mar GY, Hsiao HC, Lin SL, Chiou CW, Liu CP. The effect of intensified low density lipoprotein cholesterol reduction on recurrent myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Acta Cardiol Sin* 2013;29(5):404-12.
 86. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, Thekkethala D, Guzman D, Heller D, Goldman L, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States; statins for primary prevention in U.S. adults aged 75 years or older. *Ann Intern Med* 2015;162(8):533-41.

87. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366:1267–1278.
88. Buse J. Statin Treatment in Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes*. 2003;21: 168–72.
89. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38–3603.
90. Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz-Wisniewska A. Adverse effects of statins - mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf*. 2009; 4, 209–228.
91. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1980;343:425.
92. Grundy SM. Statin trials and goals of cholesterol lowering therapy. *Circulation*. 1998;97: 1436-39.
93. Gotto AM. Lipid risk factors and regression of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1995; 76:3A-7A. 20-22.
94. Goldstein JL, Brown MS: Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990;343:425-430.
95. Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL. Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;80(13):4124-8.
96. Uauy R, Vega GL, Grundy SM, Bilheimer DW. Lovastatin therapy in receptor-negative homozygous familial hypercholesterolemia: Lack of effect on low density lipoprotein concentration or turnover. *J Pediatr*. 1988;113:383-392.
97. Ma PT, Gil G, Sudhof TC, Bilheimer DW, Goldstein JL, Brown MS. Mevinolin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of hamster and rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83:8370-8374.
98. Kovanen PT, Bilheimer DW, Goldstein JL, Jaramillo JJ, Brown MS. Regulatory role for hepatic low density lipoproteins in vivo in the dog. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981;78:1194-1198.
99. Aguilar-Salinas CA, Barrett H, Schonfeld G. Metabolic modes of action of the statins in the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis*. 1998; 141:203-207.

100. Grundy SM, Vega GL: Influence of mavinolin on metabolism of low density lipoproteins in primary moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 1985;26:1464-1475.
101. Gaw A, Packard CJ, Murray EF, Lindsay GM, Griffin BA, Caslake MJ, Vallance BD, Lorimer AR, Shepherd J. Effects of simvastatin on apoB metabolism and LDL subfraction distribution. *Arterioscler Thromb.* 1993;13:170-189.
102. Thompson GR, Naoumova RP, Watts GF: Role of cholesterol in regulating apolipoprotein B secretion by the liver. *J Lipid Res.* 1996; 37:439-447.
103. Ginsberg HN: Effects of statins on triglyceride metabolism. *Am J Cardiol.* 1998; 81:32B-35B.
104. Syed MB, Ponnusamy T. Bioconversion of mevastatin to pravastatin by various microorganisms and its applications – A review. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology.* 2018;13:62–74.
105. Toth PP, Dayspring TD. Drug safety evaluation of rosuvastatin. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(6):96-986.
106. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92:152–60.
107. Gazzero P, Proto MC, Gangemi G, Malfitano AM, Ciaglia E, Pisanti S, Santoro A, Laezza C, Bifulco M. “Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer,” *Pharmacological Reviews.* 2012;64(1):102– 146,.
108. Chen YH, Feng B, Chen ZW. “Statins for primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetic patients without established cardiovascular diseases: a meta-analysis,” *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2012;120(2):116–120.
109. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:89 -118.
110. Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, Tuñón J, Ortega L, Pérez F, Díaz C, Hernández G, Egido J. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;82:74U-81U.
111. Bellosta S, Mahley RW, Sanan RW, Murata J, Newland DL, Taylor JM, Pitas RE. Macrophage-specific expression of human apolipoprotein E reduces atherosclerosis in hypercholesterolemic apolipoprotein E-null mice. *J Clin Invest.* 1995; 96:2170-2179.

112. Simes J, Furberg CD, Braunwald E, Davis B.R, Ford I, Tonkin A, Shepherd J. Effects of pravastatin on mortality in patients with and without coronary heart disease across a broad range of cholesterol levels, *Eur. Heart J.* 2002;23:207-2156.
113. Vaughan C.J, Murphy M.B, Buckley B.M, Statins do more than just lower cholesterol, *Lancet.* 1996;348:1079-1082.
114. Diomedede L, Albani D, Sottocorno M, Donati MB, Bianchi M, Fruscella P, Salmons M. In vivo anti-inflammatory effects of statins is mediated by nonsterol mevalonate products, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001;21:1327–1332.
115. Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid, *Br. J. Pharmacol.* 2001;133:406–412.
116. Maggard MA, Ke B, Wang T, Kaldas F, Seu P, Busuttill RW, Imagawa DK. Effects of pravastatin on chronic rejection of rat cardiac allografts, *Transplantation.* 1998;65:149–155.
117. Stanislaus R, Singh AK, Singh I. Lovastatin treatment decreases mononuclear cell infiltration into the CNS of Lewis rats with experimental allergic encephalomyelitis, *J. Neurosci. Res.* 2001;66:155–162.
118. Koh KK. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. *Cardiovasc Res* 2000;47:648–57.
119. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998; 98:839-844.
120. Mc Gown CC, Brown NJ, Hellewell PG, Reilly CS, Brookes ZL. Beneficial microvascular and anti-inflammatory effects of pravastatin during sepsis involve nitric oxide synthase III. *Br J Anaesth.* 2010;104(2):183-90.
121. Giunti S, Calkin AC, Forbes JM, Allen TJ, Thomas MC, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA. The pleiotropic actions of rosuvastatin confer renal benefits in the diabetic Apo-E knockout mouse. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: F528-35.
122. Deng J, Wu G, Yang C, Li Y, Jing Q, Han Y. Rosuvastatin attenuates contrast-induced nephropathy through modulation of nitric oxide, inflammatory responses, oxidative stress and apoptosis in diabetic male rats. *J. Transl Med* 2015; 13: 53.

123. Tian XY, Wong WT, Xu A, Chen ZY, Lu Y, Liu LM, Lee VW, Lau CW, Yao X, Huang Y. Rosuvastatin improves endothelial function in db/db mice: role of angiotensin II type 1 receptors and oxidative stress. *Br J Pharmacol* 2011; 164: 598-606.
124. Calkin AC, Giunti S, Sheehy KJ, Chew C, Boolell V, Rajaram YS, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA. The HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin and the angiotensin receptor antagonist candesartan attenuate atherosclerosis in an apolipoprotein E-deficient mouse model of diabetes via effects on advanced glycation, oxidative stress and inflammation. *Diabetologia* 2008; 51: 1731-40.
125. Davignon J, Jacob RF, Mason RP. The antioxidant effects of statins. *Coron. Artery Dis.* 2004;15, 251–258.
126. Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ.* 2014;349, g3743.
127. Edwards PA, Ericsson J. Sterols and isoprenoids: signaling molecules derived from the cholesterol biosynthetic pathway. *Annu. Rev. Biochem.* 1999;68:157–185.
128. Bellosta S, Ferri N, Bernini F, Paoletti R, Corsini A. Non-lipid-related effects of statins, *Ann. Med.* 2000; 32: 164-176.
129. Steimle V, Siegrist CA, Mottet A, Lisowska-Grospierre B, Mach B. Regulation of MHC class II expression by interferon-gamma mediated by the transactivator gene CIITA. *Science.* 1994;265(5168):106-9.
130. Fenster BE, Tsao PS, Rockson SG. Endothelial dysfunction: clinical strategies for treating oxidant stress. *Am Heart J.* 2003;146(2):218-26.
131. Folkers K, Langsjoen P, Willis R, Richardson P, Xia LJ, Ye CQ, Tamagawa H. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1990; 87:8931–8934.
132. Rundek T, Naini A, Sacco R, Coates K, DiMauro S. Atorvastatin decreases the coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke. *Arch. Neurol.* 2004;61:889–892.
133. Inoue I, Goto S, Mizotani K, Awata T, Mastunaga T, Kawai S, Nakajima T, Hokari S, Komoda T, Katayama S. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells. *Life Sci.* 2000;67(8):863-76.

134. Zuniga-Hertz JP, Rebelato E, Kassan A, Khalifa AM, Ali SS, Patel HH, Abdulkader F. Distinct pathways of cholesterol biosynthesis impact on insulin secretion. *J. Endocrinol.* 2015;224 (1):75–84.
135. Bellia A, Rizza S, Lombardo MF, Donadel G, Fabiano R, Andreadi K, Quon MJ, Sbraccia P, Federici M, Tesouro M, Cardillo C, Lauro D. Deterioration of glucose homeostasis in type 2 diabetic patients one year after beginning of statins therapy. *Atherosclerosis.* 2012; 223:197–203.
136. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am. J. Cardiol.* 2006;97(8A), 77C–81C.
137. Bjornsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol.* 2012;56: 374–8.
138. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2005;19(6):403–414.
139. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet.* 2007;370(9601):1781–1790.
140. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97(8A), 89C–94C.
141. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, Lippa S, Uccioli L, Caputo S, Greco AV, Littarru GP. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a doubleblind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol.* 1993:226–9.
142. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. *Med Clin (Barc).* 2018;150(10):398–402.
143. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359: 2195–207.
144. Lalli CA, Pauli JR, Prada PO, Cintra DE, Ropelle ER, Velloso LA, Saad MJ. Statin modulates insulin signaling and insulin resistance in liver and muscle of rats fed a high-fat diet. *Metabolism.* 2008; 57(1):57–65.
145. Takagi T, Matsuda M, Abe M, Kobayashi H, Fukuhara A, Komuro R, Kihara S, Caslake MJ, McMahan A, Shepherd J, Funahashi T, Shimomura I. Effect of pravastatin on the development of diabetes and adiponectin production. *Atherosclerosis.* 2008;196(1):114–121.

146. Sugiyama S, Fukushima H, Kugiyama K, Maruyoshi H, Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, Horibata Y, Watanabe K, Koga H, Sugamura K, Otsuka F, Shimomura I, Ogawa H. Pravastatin improved glucose metabolism associated with increasing plasma adiponectin in patients with impaired glucose tolerance and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2007;194:e43–51.
147. Costa A, Casamitjana R, Casals E, Alvarez L, Morales J, Masramón X, Hernández G, Gomis R, Conget I. Effects of atorvastatin on glucose homeostasis, postprandial triglyceride response and C-reactive protein in subjects with impaired fasting glucose. *Diabetic Medicine*. 2003;20(9):743–745.
148. Szendroedi J, Anderwald C, Krssak M, Bayerle-Eder M, Esterbauer H, Pfeiler G, Brehm A, Nowotny P, Hofer A, Waldhäusl W, Roden M. Effects of highdose simvastatin therapy on glucose metabolism and ectopic lipid deposition in nonobese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32(2):209–214.
149. Sukhija R., Prayaga S., Marashdeh M, Bursac Z, Kakar P, Bansal D, Sachdeva R, Kesan SH, Mehta JL. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *Journal of Investigative Medicine*. 2009;57(3):495–499.
150. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2002;360(9326):7– 22.
151. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–42.
152. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2014). National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014. Atlanta, GA.
153. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25B):2889-934.

154. Gu Q, Paulose-Ram R, Burt V, Kit B. Prescription Cholesterol Lowering Medication Use in Adults Aged 40 and Over: United States, 2003–2012. NCHS Data Brief. 2014;177:1-8.
155. Koh KK, Sakuma I, Quon MJ. Differential metabolic effects of distinct statins. *Atherosclerosis* 2010;215:1–8.
156. Kostapanos MS, Liamis GL, Milionis HJ, Elisaf MS. Do statins beneficially or adversely affect glucose homeostasis? *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8: 612–31.
157. Laakso M, Kuusisto J. Diabetes secondary to treatment with statins. *Curr Diab Rep* 2017; 17: 10.
158. Wong V, Stavar L, Szeto L, Uffelman K, Wang CH, Fantus IG, Lewis GF. Atorvastatin induces insulin sensitization in Zucker lean and fatty rats. *Atherosclerosis* 2006;184:348–55.
159. Salunkhe VA, Mollet IG, Ofori JK, Malm HA, Esguerra JL, Reinbothe TM, Stenkula KG, Wendt A, Eliasson L, Vikman J. Dual effect of rosuvastatin on glucose homeostasis through improved insulin sensitivity and reduced insulin secretion. *EBioMedicine* 2016; 10: 185-194.
160. Danaei G, Garcia Rodriguez LA, Fernandez Cantero O, Hernan MA. Statins and risk of diabetes: an analysis of electronic medical records to evaluate possible bias due to differential survival. *Diabetes Care*. 2013; 36(5):1236-1240.
161. Wang KL, Liu CJ, Chao TF, Huang CM, Wu CH, Chen SJ, Chen TJ, Lin SJ, Chiang CE. Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(14):1231-1238.
162. Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M, Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort, *Diabetologia* 2015;58:1109–1117.
163. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
164. Kut A, Boşkuş Y, Çaycı Ö, Geçkil A Ü. Tip 2 diyabetik hastalarda statin kullanımı ile glisemik kontrol arasında ilişki var mıdır? *Türk Aile Hek Derg*. 2015;19 (4):179-186.
165. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion

due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999;126:1205–13.

166. Ishikawa M, Okajima F, Inoue N, Motomura K, Kato T, Takahashi A, Oikawa S, Yamada N, Shimano H. Distinct effects of pravastatin, atorvastatin, and simvastatin on insulin secretion from a beta-cell line, MIN6 cells, *J. Atheroscler. Thromb.* 2006; (13) 329–335.
167. Bonfleur ML, Ribeiro RA, Balbo SL, Vanzela EC, Carneiro EM, de Oliveira HC, Boschero AC. Lower expression of PKA alpha impairs insulin secretion in islets isolated from low-density lipoprotein receptor (LDLR(-/-)) knockout mice. *Metabolism.* 2011;60:1158-1164.
168. Bellia A, Rizza S, Galli A, Fabiano R, Donadel G, Lombardo MF, Cardillo C, Sbraccia P, Tesouro M, Lauro D. Early vascular and metabolic effects of rosuvastatin compared with simvastatin in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2010;210:199-201.
169. Takebayashi K, Suetsugu M, Matsumoto S, Aso Y, Inukai T. Effects of rosuvastatin and colestimide on metabolic parameters and urinary monocyte chemoattractant protein-1 in type 2 diabetic patients with hyperlipidemia. *South Med J.* 2009;102:361-368.
170. Tsutamoto T, Yamaji M, Kawahara C, Nishiyama K, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Effect of simvastatin vs. rosuvastatin on adiponectin and haemoglobin A1c levels in patients with nonischaemic chronic heart failure. *Eur J Heart Failure.* 2009;11:1195-1201.
171. Yamakawa T, Takano T, Tanaka S, Kadonosono K, Terauchi Y. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2008;15(5):269-275.
172. Yanagi K, Monden T, Ikeda S, Matsumura M, Kasai K. A Crossover Study of Rosuvastatin and Pitavastatin in Patients with Type 2 Diabetes. *Adv Ther.* 2011;28(2):160-171.
173. Ding PY, Hsu P, Lu T. Statin Therapy on Insulin Resistance and Plasma Level of Adiponectin in Non-Diabetic, Hypercholesterolemic Patients. *Acta Cardiol Sin.* 2009;25:183–9.
174. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Park JB, Shin EK. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2009;204:483-90.
175. Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z, Kirmaz C. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother* 2004;58:614–8.

176. Lee WJ, Lee WL, Tang YJ, Liang KW, Chien YH, Tsou SS, Sheu WH. Early Improvements in insulin sensitivity and inflammatory markers are induced by pravastatin in nondiabetic subjects with hypercholesterolemia. *Clin. Chim. Acta.* 2008;390:49–55.
177. Abe M, Maruyama N, Okada K, Matsumoto S, Matsumoto K, Soma M. Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on kidney function and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(11):1018–1028.
178. Yu Y, Ohmori K, Chen Y, Sato C, Kiyomoto H, Shinomiya K, Takeuchi H, Mizushige K, Kohno M. Effects of pravastatin on progression of glucose intolerance and cardiovascular remodeling in a type II diabetes model. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 904–13.
179. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, Caputo S, Grzesk G, Kubica A, Swiatkiewicz I. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2013;111:1123–1130.
180. Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, Rahme E, Tamim H, Lipscombe L; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies Investigators. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ.* 2014; 348: g3244.
181. Preiss D, Seshasai S, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305: 2556-64.
182. Cai R, Yuan Y, Zhou Y, Xia W, Wang P, Sun H, Yang Y, Huang R, Wang S. Lower intensified target LDL-c level of statin therapy results in a higher risk of incident diabetes: a meta-analysis, *PLoS One.* 2014;9(8):e104922.
183. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation.* 2010;121:1069-1077.
184. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ, Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012; (380) 565–571.

185. Lim S, Sakuma I, Quon MJ, Koh KK, Potentially important considerations in choosing specific statin treatments to reduce overall morbidity and mortality, *Int. J. Cardiol.* 2013; (167):1696–1702.
186. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ.* 2013; 346:f2610.
187. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Ahn JY, Kim SJ, Koh Y, Shin EK. Simvastatin improves flow-mediated dilation, but reduces adiponectin levels and insulin sensitivity in hypercholesterolemic patients. *Diabetes Care* 2008;31:776-82.
188. Parida S, Swain TR, Routray SN, Maiti R. Effect of Atorvastatin on Glycaemic Parameters in Normoglycaemic and Prediabetic Subjects: A Prospective, Panel Study. *J Clin Diagn Res.* 2017 11(2):FC04-FC09.
189. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, Kastelein JJ, Colhoun H, Barter P. 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.
190. Kim JH, Lee M, Shin J, Lee S, Lee J, You SJ, Yoon KH, Chang SA. Effects of pravastatin on serum adiponectin levels in female patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2013;(227):355-359.
191. Simsek S, Schalkwijk CG, Wolffenbuttel B. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in type 2 diabetes—the CORALL study. *Diabet Med.* 2012;29:628–631.
192. Coleman CI, Reinhart K, Kluger J, White CM. The effect of statins on the development of new-onset type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kostapanos Curr Med Res Opin* 2008; 24:1359–1362.
193. Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D, Hague W, Beller E, Arulchelvam M, Baker J, Tonkin A; LIPID Study Group. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care.* 2003;26:2713–21.
194. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75: 1118-1124.
195. Ma T, Tien L, Fang CL, Liou YS, Jong GP. Statins and new-onset diabetes: a retrospective longitudinal cohort study. *Clin Ther.* 2012;34(9):1977–1983.
196. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao Y, Liu S, Merriam PA, Rahilly-

- Tierny C, Thomas F, Berger JS, Ockene JK, Curb JD, Ma Y. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2012;172(2):144–152.
197. Kanda M, Satoh K, Ichihara K. Effects of atorvastatin and pravastatin on glucose tolerance in diabetic rats mildly induced by streptozotocin. *Biol Pharm Bull* 2003;26:1681-4.
 198. Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001;507:357–61.
 199. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia.* 2006;49(8):1881-92.
 200. Takano T, Yamakawa T, Takahashi M, Kimura M, Okamura A. Influences of statins on glucose tolerance in patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2006; 13: 95–100.
 201. Wolffenbuttel BHR, Franken AAM, Vincent HH. Cholesterol lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes—CORALL study. *J Intern Med.* 2005; 257: 531–539.
 202. Betteridge DJ, Gibson JM. Effects of rosuvastatin on lipids, lipoproteins and apolipoproteins in the dyslipidaemia of diabetes. *Diabet Med.* 2007; 24: 541–549.
 203. Vikman J, Jimenez-Feltstrom J, Nyman P, Thelin J, Eliasson L. Insulin secretion is highly sensitive to desorption of plasma membrane cholesterol. *FASEB J.* 2009;23(1):58–67.
 204. Chamberlain LH, Burgoyne RD, Gould GW. SNARE proteins are highly enriched in lipid rafts in PC12 cells: implications for the spatial control of exocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001;98:5619–5624.
 205. Taverna E, Saba E, Rowe J, Francolini M, Clementi F, Rosa P. Role of lipid microdomains in P/Q-type calcium channel (Cav2: 1) clustering and function in presynaptic membranes. *J. Biol. Chem.* 2004;279:5127–5134.
 206. Wisner O, Trus M, Hernandez A, Renstrom E, Barg S, Rorsman P, Atlas D. The voltage sensitive Lc-type Ca²⁺ channel is functionally coupled to the exocytotic machinery. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1999;96:248–253.
 207. Bruns D, Jahn R. Molecular determinants of exocytosis. *Pflugers Arch.* 2002; 443:333–338.

208. Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, Timmins JM, Reuwer AQ, VasANJI Z, Marsh BJ, Rodrigues B, Johnson JD, Parks JS, Verchere CB, Hayden MR. Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion: glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat. Med.* 2007;13:340–347.
209. Fryirs M, Barter PJ, Rye KA. Cholesterol metabolism and pancreatic beta-cell function. *Curr. Opin. Lipidol.* 2009;20:159–164.
210. Hao M, Head WS, Gunawardana SC, Hasty AH, Piston DW. Direct effect of cholesterol on insulin secretion: a novel mechanism for pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes.* 2007;56:2328–2338.
211. Ishikawa M, Iwasaki Y, Yatoh S, Kato T, Kumadaki S, Inoue N, Yamamoto T, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Kobayashi K, Takahashi A, Yamada N, Shimano H. Cholesterol accumulation and diabetes in pancreatic beta-cell-specific SREBP-2 transgenic mice: a new model for lipotoxicity. *J. Lipid Res.* 2008;49:2524–2534.
212. Bonfleur ML, Vanzela EC, Ribeiro RA, de Gabriel Dorighello G, de Franca Carvalho CP, Collares-Buzato CB, Carneiro EM, Boschero AC, de Oliveira HC. Primary hypercholesterolaemia impairs glucose homeostasis and insulin secretion in low-density lipoprotein receptor knockout mice independently of high-fat diet and obesity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1801:183-190.
213. Souza JC, Vanzela EC, Ribeiro RA, Rezende LF, de Oliveira CA, Carneiro EM, Oliveira HC, Boschero AC. Cholesterol reduction ameliorates glucose-induced calcium handling and insulin secretion in islets from low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1831:769–775.
214. Parpal S, Karlsson M, Thorn H, Stralfors P. Cholesterol depletion disrupts caveolae and insulin receptor signaling for metabolic control via insulin receptor substrate-1, but not for mitogen-activated protein kinase control, *J Biol Chem.* 2001;276:9670–8.
215. Ding J, Reynolds LM, Zeller T, Müller C, Lohman K, Nicklas BJ, Kritchevsky SB, Huang Z, de la Fuente A, Soranzo N, Settlage RE, Chuang CC, Howard T, Xu N, Goodarzi MO, Chen YD, Rotter JI, Siscovick DS, Parks JS, Murphy S, Jacobs DR Jr, Post W, Tracy RP, Wild PS, Blankenberg S, Hoeschele I, Herrington D, McCall CE, Liu Y. Alterations of a Cellular Cholesterol Metabolism Network Are a Molecular Feature of Obesity-Related Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease, *Diabetes*, 2015;64:3464–74.
216. Fall T, Xie W, Poon W, Yaghoobkar H, Mägi R; GENESIS Consortium, Knowles JW, Lyssenko V, Weedon M, Frayling TM, Ingelsson E. Using Genetic Variants to Assess the Relationship Between Circulating Lipids and Type 2 Diabetes, *Diabetes.* 2015;64:2676–84.

217. Wang S, Cai R, Yuan Y, Varghese Z, Moorhead J, Ruan XZ. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a metaanalysis. *Sci Rep*. 2017 10;7:39982.
218. Chen Y, Ku H, Zhao L, Wheeler DC, Li LC, Li Q, Varghese Z, Moorhead JF, Powis SH, Huang A, Ruan XZ. Inflammatory stress induces statin resistance by disrupting 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase feedback regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34(2):365-376.
219. Faergeman O, Hill L, Windler E, Wiklund O, Asmar R, Duffield E, Sosef F; ECLIPSE Study Investigators. Efficacy and tolerability of rosuvastatin and atorvastatin when force-titrated in patients with primary hypercholesterolemia: results from the ECLIPSE study. *Cardiology*. 2008;111(4):219–228.
220. Baykan M: Hiperlipidemide Statinler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2006;2(7):57-65.
221. Karlson BW, Barter PJ, Palmer MK, Lundman P, Nicholls SJ. Comparison of the effects of different statins and doses on lipid levels in patients with diabetes: results from VOYAGER. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(9):697–703.
222. Crespo MJ, Quidgley J. Simvastatin, atorvastatin, and pravastatin equally improve the hemodynamic status of diabetic rats. *World J Diabetes*. 2015; 6(10): 1168-1178.
223. Min JJ, Shin BS, Lee JH, Jeon Y, Ryu DK, Kim S, Shin YH. Effects of Pravastatin on Type 1 Diabetic Rat Heart with or without Blood Glycemic Control. *J Diabetes Res*. 2018; 1-9.
224. Ozturk N, Yaras N, Ozmen A, Ozdemir S. Long-term administration of rosuvastatin prevents contractile and electrical remodeling of diabetic rat heart. *J Bioenerg Biomembr*. 2013;45(4):343-52.
225. Tarhzaoui K, Valensi P, Leger G, Cohen-Boulakia F, Lestrade R, Behar A. Rosuvastatin positively changes nerve electrophysiology in diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(3):272-8.
226. 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*. 1972;18(6):499-502.
227. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.

228. Gerhardt P, Murray RGE, Wood WA, Krieg NR.(1994). *Methods for General and Molecular Bacteriology*. ASM, Washington DC. ISBN 1-55581-048-9, p 518.
229. Wang L, Duan G, Lu Y, Pang S, Huang X, Jiang Q, Dang N. The effect of simvastatin on glucose homeostasis in streptozotocin induced type 2 diabetic rats. *J Diabetes Res*. 2013;2013:274986. doi: 10.1155/2013/274986.
230. Yang B, Sun J, Yuan Y, Sun Z. Effects of atorvastatin on autophagy in skeletal muscles of diabetic rats. *J Diabetes Investig*. 2018;9(4):753-761.
231. Al-Shamaony L, al-Khazraji SM, Twaij HA. Hypoglycaemic effect of *Artemisia herba alba*. II. Effect of a valuable extract on some blood parameters in diabetic animals. *J Ethnopharmacol*. 1994;43(3):167-71.
232. Subash Babu P, Prabuseenivasan S, Ignacimuthu S. Cinnamaldehyde--a potential antidiabetic agent. *Phytomedicine*. 2007;14(1):15-22.
233. Bako HY, Mohammad JS, Waziri PM, Bulus T, Gwarzo MY, Zubairu MM. Lipid profile of alloxan-induced diabetic wistar rats treated with methanolic extract of *adansonia digitata* fruit pulp, *Sci. World J*. 2014;9 (2):19-24.
234. Chattopadhyay RR, Bandyopadhyay M. Effect of *Azadirachta indica* leaf extract on serum lipid profile changes in normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Af. J. Biomed. Res*.2005;8:101-104.
235. Nivoit P, Wiernsperger N, Moulin P, Lagarde M, Renaudin C. Effect of glycated LDL on microvascular tone in mice: a comparative study with LDL modified in vitro or isolated from diabetic patients. *Diabetologia*. 2003;46(11):1550-8.
236. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol*. 2010;105(1):69-76.
237. Koh KK, Oh PC, Sakuma I, Lee Y, Han SH, Shin EK. Rosuvastatin dose-dependently improves flow-mediated dilation, but reduces adiponectin levels and insulin sensitivity in hypercholesterolemic patients. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 15;223:488-493.
238. Kostapanos MS, Milionis HJ, Agouridis AD, Rizos CV, Elisaf MS. Rosuvastatin treatment is associated with an increase in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose. *Int J Clin Pract*. 2009;63:1308–13.

239. Soling HD, Kleineke J. Species dependent regulation of hepatic gluconeogenesis in higher animals. In: Hanson RW, Mehlman MA, editors. *Gluconeogenesis: its regulation in mammalian species*. New York: Wiley Interscience; 1976. p. 369–462.
240. Qian L, Zhu K, Lin Y, An L, Huang F, Yao Y, Ren L. Insulin secretion impairment induced by rosuvastatin partly through autophagy in INS-1E cells. *Cell Biol Int*. 2019;24. doi: 10.1002/cbin.11208.
241. Nordlie RC, Foster JD, Lange AJ. Regulation of glucose production by the liver. *Annu Rev Nutr*. 1999;19:379–406.
242. Roden M, Bernroider E. Hepatic glucose metabolism in humans-its role in health and disease, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003;17(3):365–383.
243. Shirwaikar A, Rajendran K, Barik R. Effect of aqueous bark extract of *Garuga pinnata* Roxb. In streptozotocine – nicotinamide induced type-II diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol*. 2006;107:285–290.
244. Golden S, Wals PA, Okajima F, J Katz. Glycogen synthesis by hepatocytes from diabetic rats. *Biochem J*. 1979;182(13):727–734.
245. Weber G, Lea MA, Fisher EA. Regulatory pattern of liver carbohydrate metabolizing enzymes; insulin as an inducer of key glycolytic enzymes. *Enzymol Biol Clin (Basel)*. 1966;7:11–24.
246. Vats V, Yadav SP, Grover JK. Ethanolic extract of *Ocimum sanctum* leaves partially attenuates streptozotocin-induced alterations in glycogen content and carbohydrate metabolism in rats. *J Ethnopharmacol*. 2004;90:155–160.
247. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of feeding, fasting and diabetes on liver glycogen synthase activity protein and mRNA in rats. *Diabetologia* 1997;40:758e63.
248. Sadek KM, Hypoglycemic Effect of green tea in experimentally induced diabetic rats, *IJPI's J. Pharmacol. Clin. Toxicol*. 2011;1(6):7–9.
249. Ogawa AK, Willoughby CA, Bergeron R, Ellsworth KP, Geissler WM, Myers RW, Yao J, Harris G, Chapman KT. Glucose-lowering in a db/db mouse model by dihydropyridine diacid glycogen phosphorylase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2003;13 (20):3405–3408.
250. Laakso M, Malkki M, Deeb SS. Amino acid substituents in hexokinase II among patients with NIDDM. *Diabetes* 1995;44:330e4.
251. Gupta D, Raju J, Prakash J, Baquer NZ. Change in the lipid profile, lipogenic and related enzymes in the livers of experimental diabetic rats. Effect of insulin and vanadate. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;46(1):1–7.

252. Postic C, Shiota M, Magnuson MA. Cell-specific roles of glucokinase in glucose homeostasis. *Recent Prog Horm Res.* 2001;56:195–218.
253. Taylor R, Agius L. The biochemistry of diabetes. *Biochem J.* 1988;250:625–640.
254. Kavanagh KL, Elling RA, Wilson DK. Structure of *Toxoplasma gondii* LDH1: active-site differences from human lactate dehydrogenases and the structural basis for efficient APAD⁺ use. *Biochemistry.* 2004;43:879–889.
255. Bouché C, Serdy S, Kahn CR, Goldfine AB. The cellular fate of glucose and its relevance in type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2004;25(5):807–830.
256. Ainscow EK, Zhao C, Rutter GA. Acute overexpression of lactate dehydrogenase-A perturbs beta-cell mitochondrial metabolism and insulin secretion. *Diabetes.* 2000;49:1149–1155.
257. Chen R, Meseck M, McEvoy RC, Woo SL. Glucose-stimulated and self-limiting insulin production by glucose 6-phosphatase promoter driven insulin expression in hepatoma cells, *Gene Ther.* 2000;7(21): 1802-1809.
258. Pilkis SJ, Claus TH. Hepatic gluconeogenesis/glycolysis: regulation and structure/ function relationships of substrate cycle enzymes. *Annu Rev Nutr.* 1991;11:465–515.
259. Mayes PA. Gluconeogenesis and control of the blood glucose. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, eds. *Harper's biochemistry.* London: Prentice Hall International, 1996, pp. 194-204.
260. Aoki K, Saito T, Satoh S, et al. Dehydroepiandrosterone suppresses the elevated glucose-6-phosphatase and fructose-1,6-bisphosphatase activities in C57BL/Ksj-db/db mice: Comparison with troglitazone. *Diabetes* 1999;48(8):1579-85.
261. Abdel-Rahim EA, EI-Saadany SS, Abo-Eytta AM, Wasif MM. The effect of sammo administration on some fundamental enzymes of pentose phosphate pathway and energy metabolites of alloxanised rats. *Nahrung.* 1992;36:8–14.
262. Xu Y, Osborne BW, Stanton RC. Diabetes causes inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase via activation of PKA, which contributes to oxidative stress in rat kidney cortex, *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 2005;289(5):F1040-1047.
263. McDermott BM, Flatt PR, Strain JJ. Effects of copper deficiency and experimental diabetes on tissue antioxidant enzyme levels in rats, *Ann. Nutr. Metab.* 1994;38(5):263-269.

264. Bopanna KN, Kannan G, Sushma J, et al. Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of neem seed kernel powder on alloxan diabetic rabbits. *Ind J Pharmacol.* 1997;29: 162–167.



9. ÖZGEÇMİŞ



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ÖZGEÇMİŞ

Adı	Hacer	Soyadı	KAYHAN KAYA
Doğum Yeri	Diyarbakır	Doğum Tarihi	02.09.1984
Uyruğu	T.C	Tel	0 539 321 18 49
E-posta	hacerkayhan21@gmail.com		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Dicle Üniversitesi	2020
Tezli Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi	2015
Lisans	Dicle Üniversitesi	2008
Lise	Atatürk Lisesi	2002

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Araştırma Görevlisi	Dicle Üniversitesi	2013-Halen

Yabancı Dil Sınav Notu								
ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
71,250								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	85.997	86.195	69.903

10. EKLER

10.1. Etik Kurul İzin Belgesi

T.C.DİCLE ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. SABAHATTİN PAYZIN SAĞLIK BİLİMLERİ
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(DÜHADEK)

ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	KARAR NO	TOPLANTI SAYISI
29.03.2018	5	3

KARAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakültesi Fizyoloji AbD. Öğrt.Üyesi Prof.Dr. Abdurrahman ŞERMET'in yürütücüsü olduğu, Araş. Gör. Hacer KAYHAN KAYA, Prof. Dr. Beran YOKUŞ, Uzm. Dr. Ezel TAŞDEMİR'in yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı, "Deneysel Diyabet Modelinde Antilipidemik Rosuvastatin ve Pravastatin'in Etkileri" başlıklı ve 2018/07 protokol numaralı çalışma;

Deneysel Hayvanın	Türü	Cinsiyeti	Sayısı	Yaşı
	Sıçan	Erkek	60	8-10 Haftalık 150-200 gr

Etik Kurulumuzca görüşülmüş olup araştırmanın oy birliği ile desteklenmesine karar verilmiştir.

Prof. Dr. Beran YOKUŞ
(Başkan)

Yrd. Doç. Dr. Akın KOÇHAN
(KABORTÖR)

Prof. Dr. Filiz ACUN KAYA
(ÜYE)

Doç. Dr. Selçuk TUNIK
(ÜYE)

Doç. Dr. Mehmet Erdem AKBALIK
(ÜYE)

Yrd. Doç. Dr. Feray ALIYAN
(ÜYE)

Yrd. Doç. Dr. Uğur ALIYAN
(ÜYE)

Av. Abdullah YAVUZ
(ÜYE)

Doç. Dr. Ramazan DEMİREL
(ÜYE)

Doç. Dr. Mehmet ALIYAN
(ÜYE)

Doç. Dr. Hasan AKKEÇ
(ÜYE)

Yrd. Doç. Dr. Ersin UYSAL
(ÜYE)

Yrd. Doç. Dr. Elif VARHAN ORAL
(ÜYE)

Veteriner Hekim İlyas ALAK
(ÜYE)

Öğr. Mehmet Yavuz KAHRAMAN
(ÜYE)

İletişim: DÜBTAM binası, Zemin Kat, DÜSAM laboratuvarları (İlahiyat Fak. Karşısı) 21280 Sur /DİYARBAKIR
E-posta: dusam@dicle.edu.tr Sekreteryası: 0 412 248 8431 (3956) Vet.Hekim: 0 412 2485001-16 hat (4123)

11. ORJİNALLİK RAPORU

DENEYSEL DİYABET MODELİNDE ANTİLİPİDEMİK ROSUVASTATİN VE PRAVASTATİN'İN ETKİLERİ

ORIJİNALLIK RAPORU

% **14**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **11**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **9**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

