



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN RATLARDA
LİRAGLUTİT VE METFORMİN TEDAVİSİNİN METABOLİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe Cansu PARLAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Duygu İlke YILDIRIM

KONYA- 2023



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN RATLARDA
LİRAGLUTİT VE METFORMİN TEDAVİSİNİN METABOLİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe Cansu PARLAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Duygu İlke YILDIRIM

KONYA – 2023

i. ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Aile Hekimliği uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tutum ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen, tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamasında her kademedede vermiş olduğu desteklerinden dolayı saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Duygu İlke YILDIRIM' a,

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen iyi bir hekim olarak yetişmemde büyük katkıları olan saygıdeğer hocalarım Aile Hekimliği Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU' na ve Dr. Öğr. Üyesi Bahar ÜRÜN ÜNAL' a,

Tezime verdikleri katkılardan dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Üyesi Sayın Doç. Dr. Fikret AKYÜREK' e, deneyimizi uygularken bize kolaylık sağlayan SÜDAM çalışanlarına,

Rotasyon yaptığım branşlarda bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen tüm hocalarıma ve asistanlığımı daha güzel geçirmemi sağlayan rotasyon yerindeki ve Aile Hekimliği Anabilim Dalındaki asistan arkadaşlarıma,

Bilmediğimiz bir yolda beraber yürüyüp birbirimize fener olduğumuz tez yoldaşım Dr. Gülbahar SEDEFOĞLU' na,

Aile Hekimliği Polikliniğini bana sevdiren, beraber çalışmaktan zevk aldığım, her gün mutlu bir şekilde işe başlamamı sağlayan canım arkadaşlarım Dr. Betül ERASLAN' a, Dr. Nurbanu MERT' e, Dr. Büşra Sagun' a, Dr. Şeyda ŞİMŞEK TAHAK 'a, uzakta da olsa yanımda hissettiğim dostum Uzm. Dr. Burcu KARADAĞ' a,

Mesafelere rağmen desteğini hep yanımda hissettiğim en umutsuz zamanlarda bana umut olan, en mutsuz düşkün anımda bile beni kahkahalarla güldürebilen eşim Muhammed PARLAK' a,

Her zaman evlatlarının yanında olan, hayata karşı sağlam durmamız için çaba gösteren, ne zaman ihtiyacım olsa maddi ve manevi olarak hep yanımda olduklarını bildiğim, asistanlık eğitimim sürecinde bana ve kızıma bebek gibi bakan annem Keziban ATEŞ' e ve babam Mehmet ATEŞ 'e,

Uzak olmasına rağmen derdimin ortağı canım kardeşim Mehmet Kemal ATEŞ' e

En büyük teşekkürüm tez yazım sürecinde benim neşe kaynağım olan canımdan çok sevdiğim biricik kızım Ayla PARLAK' a teşekkür ederim.

Dr. Ayşe Cansu PARLAK

ii. İÇİNDEKİLER

i. ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
ii. İÇİNDEKİLER	ii
iii. TABLOLAR LİSTESİ	iii
iv. ŞEKİLLER	iv
v. SİMGELER VE KISALTMALAR	v
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Lipit Metabolizması	4
2.1.1. Yağ Asitleri	4
2.1.2. Triasilgliseroller (Trigliseritler-TG)	5
2.1.3. Fosfolipitler	5
2.1.4. Steroller(Kolesterol).....	6
2.1.5. Lipoproteinler.....	6
2.2. Hiperlipidemi	11
2.2.1. Primer Hiperlipidemi	13
2.2.2. Sekonder Hiperlipidemiler	15
2.2.3. Hiperlipidemi Tedavisi	17
2.3. Yüksek Yağlı Diyetin Hastalıklarla İlişkisi	19
2.4. Liraglutit.....	21
2.5. Metformin	23
2.5.1. Metforminin Yan Etkileri.....	23
2.5.2. Metforminin Kontrendikasyonları	24
2.6. Hs-CRP	24
2.7. TyG İndeks.....	26
2.8. Kullandığımız Deney Hayvanları ile İlgili Referans Değerler	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi.....	28
3.2. Deney Hayvanları.....	28
3.3. Uygulanan Diyet Modeli.....	28
3.4. Deney Grupları.....	29
3.5. Ağırlık Takibi.....	30
3.6. İlaç Uygulanması	30

3.7. Kan Örneklerinin Alınması ve Serum Örneklerinin Elde Edilmesi.....	31
3.8. Kan Örneklerinde Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	33
3.9. Karaciğerin Diseke Edilmesi ve Ağırlığının Ölçülmesi.....	33
3.10. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Canlı Ağırlık Artışı Bulgular	36
4.2 Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	37
5.TARTIŞMA	47
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	55
6.1. Sonuçlar	55
6.2. Öneriler	56
7. KAYNAKÇA	65
8. ÖZET.....	62
9. ABSTRACT	63
10.EKLER.....	64
10.1. Etik Kurul Onay	64

iii. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.Serum Lipitlerinin Sınıflandırılması.....	12
Tablo 2.2. Fredrickson Sınıflamasına Göre Primer Hiperlipidemiler ve Özellikleri..	14
Tablo 4.1. Gruplar Arasında Vücut Ağırlık Değerlerinin Karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.2. Gruplar Arasında Kan Lipit Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.3. Gruplar Arasında Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.4.Üre Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.5.CK Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.6. Kc Ağırlığının Gruplar arasında Karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.7.TyG İndeksin Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.8.Hs-CRP Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	46

iv. ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Şilomikronun yapısı.....	7
Şekil 2.2. Şilomikron metabolizması.....	8
Şekil 2.3. Dislipidemili Hastaya Yaklaşım Algoritması.....	17
Şekil 2.4. GLP-1'in Sistemler Üzerine Etkileri.....	22
Şekil 2.5. SÜDAM'da Yapılan Biyokimyasal Analiz Sonuçları.....	27
Şekil 3.1.Yüksek Yağlı Pelet Yem.....	29
Şekil 3.2.Yüksek Yağlı Yemin Formülü.....	30
Şekil 3.3. Deney Hayvanlarının Randomize Olarak Deney Gruplarına Ayrılması.....	31
Şekil 3.4. Manyetik Karıştırıcı ve Metformin Oral Gavaj Şeklinde Uygulanması.....	32
Şekil 3.5. Hazır Enjektörden Liraglutitin İnsülin Enjektörüne Çekilmesi ve Subkutan Enjeksiyon Uygulanması	32
Şekil 3.6.Tüplerin Numaralandırılması ve Kan Örneklerinin Santrifüj edilmesi.....	33
Şekil 3.7. Kan Örneklerinin Santrifüj Edilmesi.....	33
Şekil 3.8. Karaciğerin Diseke Edilmesi Ağırlığının Mikro Hassas Terazî ile Tartılması.....	34
Şekil 4.1. Araştırma Akış Diagramı	36

v. SİMGELER VE KISALTMALAR

AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ASKVH	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
CK	: Kreatinin Kinaz
DM	: Diyabetes Mellitus
ER	: Endoplazmik Retikulum
GSH	: Redükte Glutasyon
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptit-1
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Hs-CRP	: Yüksek Hassasiyetli C Reaktif Protein
IDL	: Ara Dansiteli Lipoprotein
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
TG	: Trigliserit
TyG İndeks	: Trigliserit Glukoz İndeks
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin en önemli nedeni aterosklerotik kardiyovasküler hastalıktır. Dislipidemi ise bu hastalığın meydana gelme ihtimalini artıran en mühim önlenabilir risk faktörlerinden birisidir ve aterosklerozda başrol oynayan bir faktördür. Avrupa ve Kuzey Amerika’da yaşamını sürdüren yetişkin popülasyonun %50’sinde dislipidemi mevcuttur. Türkiye’de ise bu oran %80 düzeyinde yüksek olarak saptanmıştır. Obezite ve Tip 2 Diyabetes Mellitus görülme oranının tüm dünyada gittikçe artıyor olması dislipidemi görülme oranının da gittikçe artmasına sebep olmaktadır(Me ve Derneği, 2021).

Kolesterol, insan vücudu için en önemli lipitlerden biridir. Hücre zarının yapısında, safra asitlerinin ve steroid hormonlarının üretiminde kullanılır. Dokuların gereksinimi olan kolesterol, Apo lipoprotein B (Apo B) ile işaretli lipoproteinler ile taşınır. Apo B ile işaretli lipoproteinler dokuların kolesterol gereksinimini karşılamak amacıyla vasküler intima’ya devamlı olarak girip çıkarlar. İnflamasyon, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu veya dolaşımda artmış apo B işaretli lipoprotein mevcudiyetinde, intima’ya daha fazla lipoprotein girer ve burada makrofajlar ile fagosite edilmelerine sebep olur. Bu makrofajlar kalsifiye olduktan sonra nekroza uğrar ve vasküler intima’da birikir. Bu birikimler yağlı çizgilenme olarak adlandırılır. Henüz lümende daralmaya neden olmamış olan bu lezyon aterosklerozun başlangıç aşamasıdır. Yağlı çizgilenme, yüksek riskli yaşama sahip olanlarda daha küçüklik döneminden başlayarak görülür. Aterosklerozun ilerleyerek kardiyovasküler sonuçlara sebep olmasını belirleyen pek çok faktör vardır bununla beraber Apo B içeren lipoproteinlerin miktarı, etkilenme zamanı ve beraber bulunan diğer risk faktörlerinin sayısı ve şiddeti bu açıdan belirleyicidir. Dolaşımdaki Apo B içeren lipoproteinlerin büyük miktarı (>%90) düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) den oluşur. Bundan dolayı klinik pratikte LDL içindeki kolesterolü ölçerek, dolaşımdaki LDL miktarını belirleriz (Me ve Derneği, 2021).

Son edinilen bilgilere göre yıllar içinde biriken LDL kolesterolün katlanmış etkisinin belli bir LDL yüküne ulaşıncaya kardiyovasküler olayların ortaya çıktığını göstermektedir. Bununla birlikte yapılan intravasküler ultrasonografik çalışmalar, LDL kolesterolün plak üstündeki etkisini göstermiştir. Tedavi ile LDL 1,5

mmol/L'nin altına düşürüldüğünde aterosklerozun ilerleyişi durmakta ve regrese olmaktadır(Tokgözoğlu).

Toplumların ekonomik büyümesi ve refah düzeyinin yükselmesi insanların yedikleri gıdalarda bulunan doymuş ve trans yağ oranlarının artması bununla beraber hayvansal gıdalarla beslenme gibi değişiklikler meydana getirdi. Ekonomik iyileşme ise insanların hazır yüksek yağlı rafine gıdalar ve fazla miktarda şeker içeren içecekleri seçmesine yol açmıştır. Bu gıdaların vitamin, amino asit, omega-3 yağ asitleri, antioksidan ve lif oranı düşük; doymuş yağ, basit şeker ve tuz oranı ise yüksektir. Bu tür yiyeceklerin bulunduğu diyet “batı diyeti” olarak adlandırılır(Fedacko ve ark., 2019). Dünya Sağlık Örgütü ve Tıp Enstitüsü yetişkinlerde diyetin yağ içeriği % 20 ile %35 aralığında olması içindeki doymuş yağ oranının ise % 10'un altında olması gerektiğini önermektedir(Shafiee, 2015). Batı diyeti ise yaklaşık %40 ile %60 arasında yağ içerirken bunun büyük bölümünü ise doymuş yağlar oluşturmaktadır(Sanders, 2016). Diyetin içerdiği yağ miktarı özellikle içerdiği doymuş yağ oranının yüksek olması hiperlipidemi, yağ dokusu artışı, tansiyon yüksekliği, insülin direnci, kan şekerinin yükselmesi, kalp hastalıkları gibi durumların meydana gelme riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir (Liu Ann G ve ark., 2017a).

Glukagon benzeri bir peptit-1 (GLP-1) reseptör agonisti olan liraglutit, güvenli ve etkili olarak yerleşik bir şekilde kullanılan anti-diyabetik ajandır. Etkili ve güvenli glikoz seviyesini düşürücü etkisine ek olarak, GLP-1 analogları, endojen glukagon sekresyonunu inhibe ederek, iştahı bastırarak ve insülini direncini iyileştirerek glikoz homeostazını düzenler. Kan şekerini düşürücü etkisinin yanında vücut ağırlığı, tansiyon ve lipid düzeyleri gibi farklı metabolik parametreler üzerinde de pozitif etkileri vardır (Namekawa ve ark., 2018).

Tip2 DM tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardan olan metforminin mekanizması bağırsaklardan glikozun emilimini azaltmak, hücrel glikoz kullanımını iyileştirmek ve kan şekerini düşürmek üzerine kuruludur. Genel olarak bakıldığında metformin oksidatif stresi ve inflamasyonu hafifletici etkilerinin olduğu; yaşlanma karşıtı, kardiyovasküler ve sinir koruyucu etkilerden sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Metforminin lipid metabolizmasını iyileştirdiği de bilinmektedir (Yasmin ve ark., 2021).

Liraglutit ve metforminin obezite ve diyabet tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Bu çalışmada liraglutit ve metformin tedavisinin yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda kilo alımı, hiperlipidemi ve bazı biyokimyasal parametreler ile ilişkilerinin araştırılması hedeflendi.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Lipit Metabolizması

Lipitler, proteinler ve nükleik asitlerle beraber biyolojik zarların ve hücreleri meydana getiren yapı taşlarının ana bileşenleridir. Bununla beraber lipitler enerji depolamada kullanılır ve çoğu hücresel etkinlikte sinyal molekülleri olarak mühim göreve sahiptirler. Lipitlerin alınması, üretilmesi ve hidrolizi gibi olaylar, hücresel homeostazın devamı için gereklidir (Röhrig ve Schulze, 2016).

Glikolipitler ve fosfolipitler; fosfogliseritler ve sfingolipitler olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Kolesterol ile hücresel zarların temel bileşenlerini temsil ederler. Kolesterol bununla beraber vitaminler ve steroid hormonları gibi yağda ayrışan maddelerin üretimi için bir substrattır (Luo ve ark., 2020).

Enerji metabolizması ve zar oluşumu dışında lipitler, zar lipitlerinin fosfolipaza bağımlı hidrolizlenmesinden ve temel yağ asitlerinin sentezinden türetilen ikinci habercileri oluşturur (Park ve ark., 2012).

Diyet ile alınan kolesterol barsak enterositlerinin zarındaki Niemann–Pick tip C1 benzeri 1 (NPC1L1) proteini aracılığı ile emilir (Altmann ve ark., 2004). Kolesterol karaciğer tarafından alım için kolesterol açıltransferazlar tarafından esterleştirilir. Kolesterol esas olarak karaciğerde üretildikten sonra çok düşük yoğunluklu lipoproteinler olarak dolaşımına verilir ve burada çok düşük yoğunluklu lipoproteinler düşük yoğunluklu lipoproteinlere çevrilerek LDL reseptörleri (LDL-R'ler)ne iletilir. Kolesterol son olarak algılama, taşıma veya esterleşme için ER' ye ulaşır (Goldstein ve Brown, 2009).

2.1.1. Yağ Asitleri

Yağ asitleri lipitlerin en önemli parçaları olup karboksil grubuyla biten düz bir hidrokarbon zincirinden meydana gelirler. Polar olmayan bir yapıya sahip olup suda çözünmezler. Vücudun ana enerji kaynağı lipitler, insan beslenmesinin de en büyük enerji veren kısmını oluştururlar. Gıdalarda ve vücuttaki yağ asitleri 4 ile 36 karbon atomu arasında değişen karbon zinciri bulundurlar. Yağ asitleri üç ana

başlığa ayrılır. Bunlar ;doymuş (SFA), tekli doymamış (MUFA) ve çoklu doymamış (PUFA) yağ asitleridir(Gropper ve Smith, 2012).

Yapılarında çift bağ içermeyen doymuş yağ asitleri tam olarak hidrojenizedir. Doymamış yağ asitlerinin yapısında bir veya daha fazla çift bağ mevcuttur ve bunlara örnek olarak oleik asit, linoleik asit, α -linolenik asit, araşidonik asit verilebilir(Zirnheld ve ark., 2019).

Vücudumuzda üretilmeden dışardan besinlerle aldığımız yağ asitlerine esansiyel yağ asitleri denilir. Dışarıdan vücuda alındıkları zaman ilk olarak ω -6 serisi ve ω -3 serisi oluşur. Düzenli bir beslenme diyebilmek için ω -6/ ω - 3 oranına bakılır. Oran 1:1 ve 4:1 arasında olmalıdır fakat batı diyetinde bu oran 10:1'dir.

2.1.2 Triasilgliseroller (Trigliseritler-TG)

Üç yağ asidi ve bir gliserol molekülü ester bağı ile birbirine bağlanarak trigliseritleri oluştururlar. Trigliseritlerin yapısında bulunan yağ asitlerinin zincirinin boyutu ve desatürasyon durumuna göre kimyasal ve fiziksel özelliklerinde değişiklikler meydana gelir. Trigliseritlerin canlı organizmalardaki önemli işlevleri vücutta var olan enerjinin kullanılması ve zar lipidlerinin sentezlenmesi amacıyla yağ asitlerinin temel depo olarak kullanılmasıdır. Trigliseritlerin glikojene oranla daha çok enerji depoladığı bilinmektedir. Enerji depoları hayvanlarda esasen yağ hücrelerinde yer alır ve kas hücrelerinde, karaciğer hücrelerinde, enterositlerde ve meme epitel hücrelerinde de bulunurlar. TG' ler memelilerin barsak hücrelerinde ve karaciğer hücrelerinde üretilir. Diyetle alınmış ya da organizmada sentezlenmiş yağ asitlerini dokular arasında taşıyan lipoproteinlerin birleştirilip salgılanmasında kullanılırlar. Vücudun homeostazı için TG' ler elzemdir fakat adipoz dokuda fazla miktarda birikmesi obeziteye yol açarken, diğer dokularda ise organ fonksiyon bozukluklarına sebep olur. Örnek olarak karaciğerde aşırı TG birikiminin insülin direnci ile ilişkilendirilmesi verilebilir (Yen ve ark., 2008).

2.1.3. Fosfolipitler

Fosfolipitler yapılarında fosfat grubu bulundurulur ve bir veya daha fazla yağ asidi kalıntısı içerirler. Fosfolipidler, çekirdeklerinde bulunan gliserol (gliserofosfatid) veya amino alkol sfingozin (sfingolipitler) grubuna göre gliserofosfatidler ve sfingofosfatidler olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

Gliserofosfolipitler bir başka ismiyle fosfolipitler; gliserol ve karbon atomlarına ester bağı ile bağlanmış iki yağ asidi ve yüksek polariteye sahip fosforik asit içeren hücre membran lipitleridir. Gliserofosfolipitler 4'e ayrılır; fosfotidilkolin (lesitin), 25 fosfotidiletonolamin (sefalin), fosfotidilserin ve fosfotidilinositoldür. En çok görüleni ise lesitindir.

Sfingolipitler; uzun zincirli yağ asitlerinde sentezlenirler ve üretiminde serin aminoasiti kullanılır. Seramitler, fosfosfingolipitler, glikosfingolipitlere gibi moleküllere çevrilebilen bir sfingoid omurgadır. Memelilerde bulunan ana sfingoid bazı sfingozindir (Ratnayake ve Galli, 2009).

2.1.4. Steroller (Kolesterol)

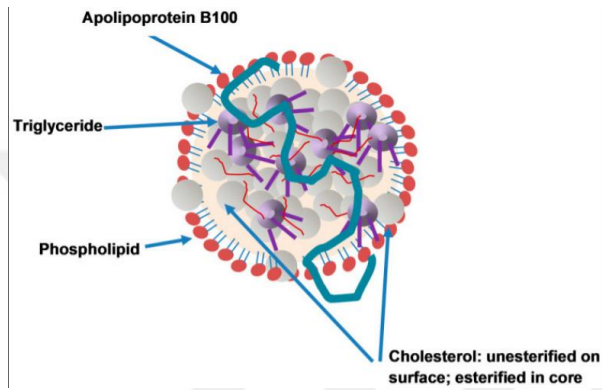
Steroller hidrokarbon bir yan zincir ve alkol grubundan meydana gelirler. Kolesterol bitkisel yağlarda eser miktarda bulunan birincil hayvansal yağ sterolüdür. Kolesterol zar lipitlerinin esas bileşenidir ve birçok fizyolojik işlevde görev alan steroid hormonların başında gelir. Aynı zamanda kolesterol yağların ve yağda çözünen vitaminlerin bağırsaktan emilimi için gerekli olan safra asitlerinin öncülüdür. Kolesterol vücutta üretilebilirken diyetle dışardan da alınabilir (Morgan ve ark., 2016).

2.1.5. Lipoproteinler

Lipitler, suda çok az miktarda çözünemediklerinden dolayı plazmada taşınabilmek için hidrofilik yapıda protein taşıyıcılara gereksinim duyarlar. Apolipoproteinler olarak isimlendirilen proteinlerin lipid molekülleri ile beraber oluşturdukları kompleks yapılara ise lipoproteinler adı verilir. Lipoproteinlerin yapısında; dış kısımda hidrofilik özellikte olan fosfolipitler, serbest kolesterol ve apolipoproteinler mevcuttur. Hidrofobik özellik gösteren çekirdek kısmında ise trigliseritler ve kolesterol esterleri bulunur. Lipoproteinler çekirdek bölümlerinde bulunan trigliserit ve kolesterol esteri düzeyine göre değişiklik gösterirler. Plazmada ölçülebilen aynı zamanda klinik açıdan mühim olan beş ana lipoprotein grubu vardır; bunlar şilomikronlar, VLDL, orta dansiteli lipoproteinler (IDL), LDL ve HDL olarak sayılabilir (Yalçın ve Çetin, 2001).

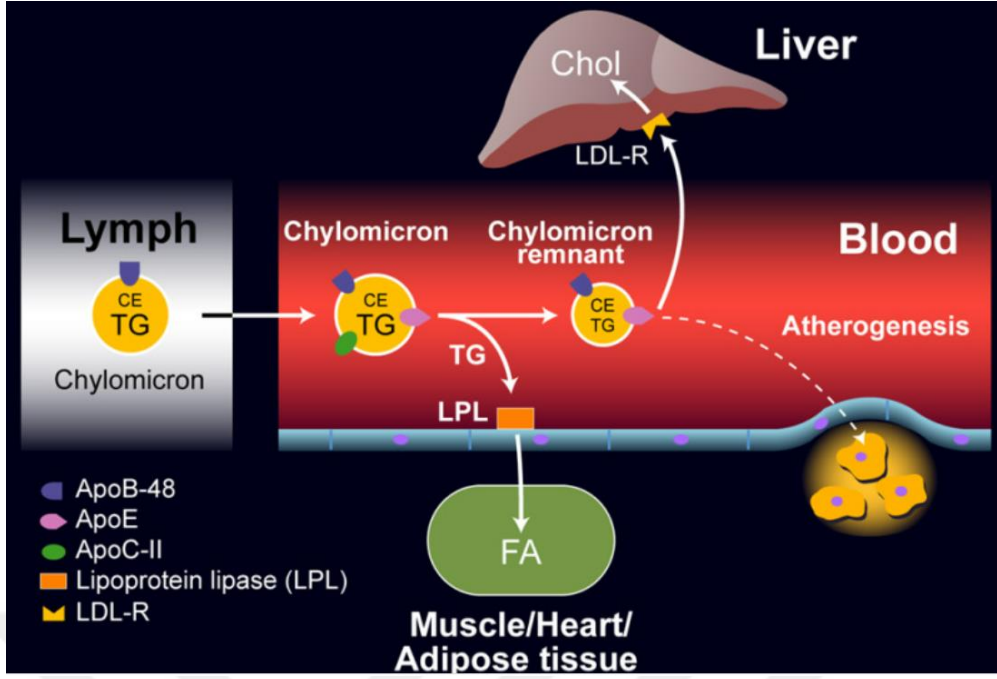
2.1.5.1.Şilomikronlar

Plazma lipoproteinleri arasında en düşük yoğunluklu lipoproteinlerdendir. Yapısındaki ana bileşen olan trigliseritler yapının %90'ıdır ve geriye kalan kısımda serbest kolesterol, fosfolipit, esterleşmiş kolesterol ve proteinler vardır. Şilomikronların üretildiği yer bağırsağın epitel hücreleridir ve görevleri yiyecekler ile alınan lipitleri, kolesterolü ve trigliseritleri periferik dokulara transport etmektir. Primer görevi ekzojen lipitlerin barsaklardan hücrelere taşınmasıdır (Ferrier, 2017).



Şekil 2. 1.Şilomikronun Yapısı(Behbodikhah ve ark., 2021)

Şilomikronların sentezi diyet ile alınan yağ ve kolesterolün safra asidi miçelleri olarak hücre membranının kenarına gönderilmesiyle başlar. Monogliserit ve serbest yağ asitleri epitel hücreleri tarafından tutularak endoplazmik retikulumda trigliseritlere dönüştürülürler. Golgi aygıtında biriken şilomikronlar hücrenin yan çeperinden boşluğa salınırlar ve lenfatik sisteme katılarak dolaşıma geçerler. Lipoprotein lipaz enziminin görevi ise burada serbest yağ asitlerinin salgılanmasında katalizörlük etmektir ve şilomikronları trigliserit açısından fakir, kolesterol açısından zengin şilomikron kalıntıları haline dönüştürür. Serbest yağ asitleri trigliserit olarak depolanırlar. Depolanan trigliseritler enerji kaynağı olarak kullanılırken aynı zamanda bir kısmı lipoprotein ve trigliserit üretiminde kullanılmak amacıyla çeşitli dokulara alınırlar. Karaciğer şilomikron kalıntılarını plazmadan temizler (Yalçın ve Çetin, 2001).



Şekil 2. 2. Şilomikron Metabolizması(Feingold, 2000)

2.1.5.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol (VLDL-K)

Şilomikronlara yapı olarak benzerler fakat içerdiği trigliserit oranı şilomikronlara göre daha az, kolesterol, fosfolipit ve protein içeriği daha fazladır. VLDL-K ve şilomikronlar üretildikleri yer ve bulundurdıkları trigliserit türlerine göre farklılıklar gösterirler. VLDL-K partiküllerinin boyutu 25 nm ile 100 nm aralığındadır. Elektroforezde pre- β mobilitesinin olduğu bilinirken yapısında Apolipoprotein C (Apo C), Apo E ve Apolipoprotein B-100 (Apo B-100) gibi apolipoproteinleri içeriler(Tanrıkulu, 2004).

En önemli görevi açıktaki dokular için gerekli endojen lipitleri taşımak olan VLDL-K' nın büyük çoğunluğu karaciğerde üretilirken bir kısmı ince bağırsakta üretilir. Organizmada mevcut bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin geri emiliminde rol alırlar. VLDL-K molekülleri iki şekilde meydana gelirler birincisi de nova üretim ikincisi lipoprotein yıkımıdır. Üretilen moleküller disse boşluğuna oradan da dolaşıma salınırlar (Tanrıkulu, 2004).

2.1.5.3. Ara Dansiteli Lipoprotein (IDL)

VLDL-K LDL-K' ya çevrilirken meydana gelen ara ürün ara dansiteli lipoproteindir. Plazmada çok az oranda bulunurlarken partiküllerinin boyutu ise ortalama 25 nm ile 30 nm arasındadır. Elektroforezde yavaş pre- β mobilitesi gösterir. İçerdikleri ana protein Apo E ve Apo B-100'dür. Metabolizmaları karaciğerde meydana gelir. 1, 006-1.019 g/ml dansiteye sahiptirler.IDL, LDL öncüsüdür ve plazmada meydana getirilen VLDL katabolizması ürünlerini temsil eder (Sarandol ve ark., 2006).

2.1.5.4. LDL

LDL büyüklük olarak öncüleri olan VLDL ve IDL' ye göre daha küçük olmasına rağmen daha fazla bir yoğunluğa sahiptir. LDL kolesterol VLDL kolesterole göre daha fazla oranda kolesterol ve kolesterol ester içerirken daha az trigliserit bulundurur. Yapısında %75 lipit ve %25 protein bulunur. Bu partiküllerin ana proteini Apo B-100 iken az miktarda Apo E bulundurur (Sarandol ve ark., 2006).

LDL-K' nın asıl görevi serbest kolesterolü hücre membranlarından periferik dokulara taşımaktır. Kolesterol her hücre zarının yapısı için gerekli bir moleküldür. LDL-K' nın dokulara transportundan sorumlu en önemli molekül Apo B-100' dür. LDL-K dokulara endositoz ile reseptör aracılığıyla öncelikli olarak alındıkları dokular adrenal bez karaciğer ve yağ dokularıdır. Hücre membranındaki LDL-K reseptörleri, LDL-K parçacıklarını endositoz yapılmış olan hücre içine alır. Lizozomlardan salınan asit özellikteki lipazlar LDL-K' yı parçalar ve böylece içindeki kolesterol serbestleşir. Serbestleşen kolesterolün bir kısmı hücre zarı ile birleşerek zar yapısını yenilemek için kullanılırken geri kalan kısmı ise "açıl KoA kolesterol açıltransferaz" ile tekrar esterleşerek hücrede depolanır. LDL-K içindeki apoproteinler yıkılırlar ve bunun sonucunda meydana gelen amino asitler hücre içindeki havuza katılırlar. Genel olarak laboratuvarlarda total kolesterol, HDL-K ve trigliseritler ölçülürken LDL-K ise Friedewald formülü ile hesaplanmaktadır. Ekonomik açıdan uygun olması bu formülü en çok kullanılan yöntem yapmaktadır.

Friedewald formülü:

$$\text{LDL kolesterol} = \text{Total kolesterol} - [\text{HDL kolesterol} + (\text{trigliserit}/5)]$$

Bu formülün kullanılmadığı trigliserit düzeyinin 400 ve üstünde olduğu durumlarda ardışık ultrasentrifüj gibi yöntemler ile farklı ölçümler yapmak gerekmektedir. Plazmadaki LDL kolesterolün kanda bulunan yoğunluğunun artması aterosklerozisin bir habercisi olmakla beraber bilinen en aterojenik faktör olarak kabul edilmektedir (Sarandol ve ark., 2006).

2.1.5.5. HDL

HDL partikülleri lipoproteinlerin çapı en küçük yoğunluğu en fazla olanıdır. HDL' nin en önemli görevi kolesterolü çevre dokulardan karaciğere taşımak iken HDL aynı zamanda anti aterojenik bir lipoproteindir. İnsanlar, maymunlar ve tavşanlarda kolesterol VLDL ve LDL yoluyla plazmadan ayrılır ve daha az HDL, bunun yerine daha fazla LDL sentezlenmesinden dolayı bu türler, ateroskleroza duyarlıdırlar. Bunun yanında sıçan, fare, köpek başta olmak üzere çoğunlukla hayvanlar, HDL1 oluştururlar ve kolesterolü Apo E'nin aracılığıyla doğrudan karaciğere götürebilirler. Bu hayvanlarda LDL düzeyleri düşüktür bu sebeple ateroskleroz gelişimine karşı dirençlidirler.(Tanrıkulu, 2004)

Hayvanlar ve insanlar arasında lipoproteinlerin metabolizması açısından büyük farklılıklar olmamasına rağmen, değerler açısından bazı farklılıklar olabilmektedir. Laboratuvar hayvanlarında ve evcil hayvanlarda plazma lipoprotein değerleri insanlara göre daha düşüktür.(Tanrıkulu, 2004)

2.1.5.6. Lipoprotein (a)

Lipoprotein(a) LDL kolesterole benzeyen ve kolesterol esterlerini bol içeren bir lipoproteindir. Yapısında Apo B-100 ve Apolipoprotein(a) gibi proteinleri bulundurur. LDL-K' dan daha çok miktarda karbonhidrat içerir ve karaciğerde üretilir.

Lipoprotein(a) LDL-K ve buna bağlanmış hidrofilik bir glikoproteinden oluşur. Lipoprotein (a)' nın içerisindeki Apo(a)'ya bir disülfid bağı ile bağlanan Apo B-100 LDL kolesterolün yapısında bulunur (Terrados ve ark., 2010).

Son yapılan çalışmalar göstermiştir ki lipoprotein(a) seviyesinin yükselmesi LDL-K düzeyinde de artış yaptığı ve bunun sonucunda koroner kalp hastalığına yakalanma riskinde artış meydana getirdiği saptanmıştır. Bununla beraber LDL kolesterol koroner kalp hastalığı açısından zgn bir risk faktörü sayılmaya başlanmıştır ve aterojenik etkisini gösteren şeyler ise aterosklerotik lezyonlara kolesterol transportu ile tromboza eğilim yaratması olarak sayılabilir. Lipoprotein (a)nın yapısı plazminojene benzer bu sebeple yüksek düzeylerdeki lipoprotein(a), doku plazminojen aktivitesi tarafından sağlanan trombolitik etkiyi engeller. Yapılan araştırmalar göstermiştir ki mevcut kalp hastalığı durumuyla hastalığı olmayan kontrol grubu karşılaştırıldığında lipoprotein(a) düzeyi hastalık grubunda daha yüksek bulunmuştur (Terrados ve ark., 2010).

2.2. Hiperlipidemi

Son yıllardaki teknolojik gelişmeler beraberinde fiziksel aktivitenin azalmasına neden olmuş ve hayvansal ürün açısından zengin beslenme ile beraber hiperlipidemi riski de artmıştır. Hiperlipidemi, lipit metabolizmasında bozulma sonucunda meydana gelmekte, plazma trigliserit ve lipoprotein düzeyinde yükselme olarak bilinmektedir. Hiperlipidemi diye ifade edilen şey LDL-K, trigliserit, apoprotein B100, lipoprotein(a) seviyelerinde yükselme veya HDL-K ve apoprotein A1 seviyelerinde düşüş ile karakterize bir durumdur. Kardiyovasküler hastalıklar için birçok risk faktörü mevcuttur. Bunların %80'ini dislipidemi, sigara, hipertansiyon ve obezite oluşturmaktadır. Dislipidemi ise kardiyovasküler hastalıklar için ana risk faktörü olmak dışında bir ön koşul olarak görülmektedir çünkü ortamda Apo B içeren lipoproteinler mevcut değilse aterosklerozun gelişmeyeceği kesindir (Jellinger ve ark., 2017).

Düşük yoğunluklu lipoprotein dolaşımda bulunan Apo B içeren lipoproteinlerin büyük kısmını meydana getirir. Bundan dolayı dolaşımda bulunan LDL miktarını hesaplamak adına LDL içindeki kolesterol düzeyine bakılır. Bu yaklaşım genel olarak doğrudur fakat Tip 2 DM ve metabolik sendrom gibi hastalıklarda LDL-K lm LDL düzeyini belirlemek için yanlış bir yöntem olabilir. Bu şekildeki hastalıklar LDL parçacıklarında küçülme ve yoğunlaşmaya yol açtığı için bulundurdıkları kolesterol düzeyi LDL seviyesini doğru bir şekilde göstermez. Aterojenik dislipidemide LDL dışındaki VLDL, IDL ve bu moleküllerin

artıklarının seviyesinde de artış meydana gelir. Tüm bunlar LDL-K düzeyinin ateroskleroz patogenezindeki ana görevini gösterir niteliktedir (Me ve Derneği, 2021).

Tablo 2.1.Serum Lipitlerinin Sınıflandırılması (Me ve Derneği, 2021)

	Optimal	Sınırdan yüksek	Yüksek
Total-K(mg/dl)	<200	200-239	>240
LDL-K(mg/dl)	<100 <70	130-159	>160 ≥190
HDL-K(mg/dl)	≥60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek<40 Kadın<50
Trigliserit	<150	150-499	500-1000(Orta HTG) ≥1000 (Şiddetli HTG)
Apo B(mg/dl)	<90 <80		

Tüm dünyada morbidite ve mortalite nedenlerinin ilk sırasında yer alan kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde en mühim role sahip olay aterosklerozdur. Ateroskleroz, etkilediği organda kan akımının azalmasına yol açar ve sonucunda dokularda iskemi ve enfarktüs meydana gelir. Damar duvarında lipitlerin depolanması sonucunda meydana gelen hücre proliferasyonu, aterosklerozdaki kan akımının azalmasına neden olan ana olaydır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörleri plazmada yüksek miktarda LDL kolesterol ve trigliserit bulunması, beraberinde HDL düzeyinde düşüklük, tütün tüketimi, tansiyon yüksekliği, kan şekeri, yüksekliği, erkek olmak, sedanter yaşam, obezite ve stres sayılabilir. Dislipidemi aterosklerozun en mühim sebeplerinden birisidir. Çok yaygın görülen bir durumdur ve asemptomatik seyreder. Bu sebeple hiç risk faktörü bulundurmeyen kişilerin dahi dislipidemi açısından uygun bir yöntemle taranması gereklidir. Tarama sıklığı ise hastanın yaşı, cinsiyeti gibi faktörler ve bununla beraber diğer risk faktörlerinin varlığı ile belirlenir(Me ve Derneği, 2021).

Dislipidemi taramasını genç erişkin bireylerde 5 yılda bir, 40 yaş üzerindeki erkeklerde ve 50 yaş üzeri veya menopoz sonrası kadınlarda 2 yılda bir yapmak gerekirken DM, ASKVH, KBH veya diğer yüksek risk faktörlerini bulunduran

kişilerde taramayı yılda en az bir defa yapmak gerekir. Taramada ölçülmesi gereken parametreler; Total-K, TG, HDL-K, LDL-K ve non-HDL-K'dır. Dislipidemi taraması için öncelikli olarak açlık kanı tercih edilse de toklukta da kan verilebilir. Tedaviye karar vermeden lipit ölçümlerinin tekrarlanması gerekir(Me ve Derneği, 2021).

Hiperlipidemiler; primer veya sekonder hiperlipidemiler olarak iki ana başlık altında incelenirler.

2.2.1. Primer Hiperlipidemi

Primer hiperlipidemiler Fredrickson sınıflamasına göre beş gruba ayrılırlar. Fredrickson sınıflamasına göre primer hiperlipidemi sınıflaması ve özellikleri Tablo-2'de özetlenmiştir (Aykan ve ark., 2015)

Tablo2.2.Fredrickson Sınıflamasına Göre Primer Hiperlipidemiler ve Özellikleri

HİPERLİPİDEMİ TİPİ	MUTANT GEN	KALITIM	ARTAN LİPOPROTEİN	YH
TİP I	LPL, Apo-CII	OR	Şilomikronlar, TG	Eruptif ksantoma, HSM, pankreatit
TİP IIa	LDL reseptörü, Apo-B	OD, OR	LDL	KKH, Tendon ksantoma, Ksantelezma
TİP IIb	Apo-B100	OD	LDL, VLDL	KKH
TİP III	Apo-E	OD	LDL, TG	Tuberoerüptif ksantom, periferik vasküler hastalık
TİP IV	?	OD	VLDL, TG	KKH, Pankreatit
TİP V	LDL, Apo-C II	OD, OR	VLDL, TG	KKH, Ksantoma

Tip I Hiperlipidemi (Ailesel Şilomikronemi)

Tip I hiperlipidemi ender görülen lipoprotein lipaz veya apolipoprotein C-2 eksikliğinde meydana gelir. Lipoprotein lipaz enzim eksikliği otozomal resesif olarak kalıtılır. Şilomikronlar beslenme sonrasında ince bağırsak duvarında lipoprotein lipaz enziminin etkisiyle plazmadan uzaklaştırılırlar. Lipoprotein lipaz düzeyinde azalma sonucunda şilomikron düzeyinde aşırı miktarda yükselme meydana gelir. Apo C-II, bu enzimin kofaktörüdür, bu nedenle Apo C-II eksikliğinde de bu enzimin eksikliğinde görülen bulgulara benzer şeyler görülür. Oluşan şilomikron birikimi sonucunda trigliserit seviyelerinde anormal bir artışa yol açar. Trigliserit düzeyi 2000 mg/dL'nin üzerinde seyrettiği zaman vücudun çeşitli bölgelerinde ksantomalar meydana gelebilir, retinada lipitler birikebilir. Hastalarda ayrıca karaciğer büyüklüğü, dalak büyüklüğü ve pankreatit gözlenebilir. Tedavide düşük yağlı diyet ile beslenme önerilmektedir(Rahalkar ve ark., 2009).

Tip IIa Hiperlipidemi (Ailesel Hiperkolesterolemi)

Otozomal dominant kalıtılan bir bozukluktur. Bu genetik bozukluk inaktif veya reseptör yokluğu ile ortaya çıkmakta ve LDL-K' nın hücre zarına bağlanma özelliği zarar görmektedir. Bunlar LDL-K katabolizmasının bozulup LDL-K sentezinin artmasına sebep olur. Yapılan araştırmalarda LDL-K seviyelerindeki yükselmeyle beraber diğer lipoprotein ve apolipoprotein metabolizmasında karmaşık anormalliklerin meydana geldiği görülmüştür. Prematüre ateroskleroz meydana gelir ve bunun sonucunda hastalarda yaşamın erken dönemlerde çok ciddi semptomlar meydana gelir ve ölümle dahi sonuçlanabilir. Homozigot olanlarda çok küçük yaşlarda tendonlarda ksantomlar ve koroner kalp hastalıkları görülebilirken heterozigotlarda ise LDL-K seviyelerindeki yükseklikten dolayı aşıl tendonu üzerinde ve el parmaklarındaki ekstansör tendonlarda nodüler düzensizlikler meydana gelir (Sinan ve Sansoy, 2014).

Ailesel Disbetalipoproteinemi (Familyal Hiperlipidemi Tip III)

Apo-E'nin üç izoformundan birisi olan apo-E2'nin reseptöre bağlanması ile ilgili bozukluktan kaynaklanan ve ender olarak görülen (1/10000) bir hastalıktır (Aykan ve ark., 2015).

Tip 4 Ailesel Hipertrigliseridemi (Familyal Hiperlipidemi Tip IV)

Otozomal dominant olarak kalıtım gösterir. Trigliserit seviyelerinde orta derecede yükseklik (200-500 mg/dl) görülür. Çoğunlukla obezite, insülin direnci, hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemi ile birliktelik gösterir. Plazma HDL kolesterol seviyeleri ise düşük olarak bulunur. Hastalarda koroner arter hastalığı görülme oranı daha yüksek bulunmuştur (Aykan ve ark., 2015).

Tip 5 Mikst Hipertrigliseridemi (Familyal Hiperlipidemi Tip V)

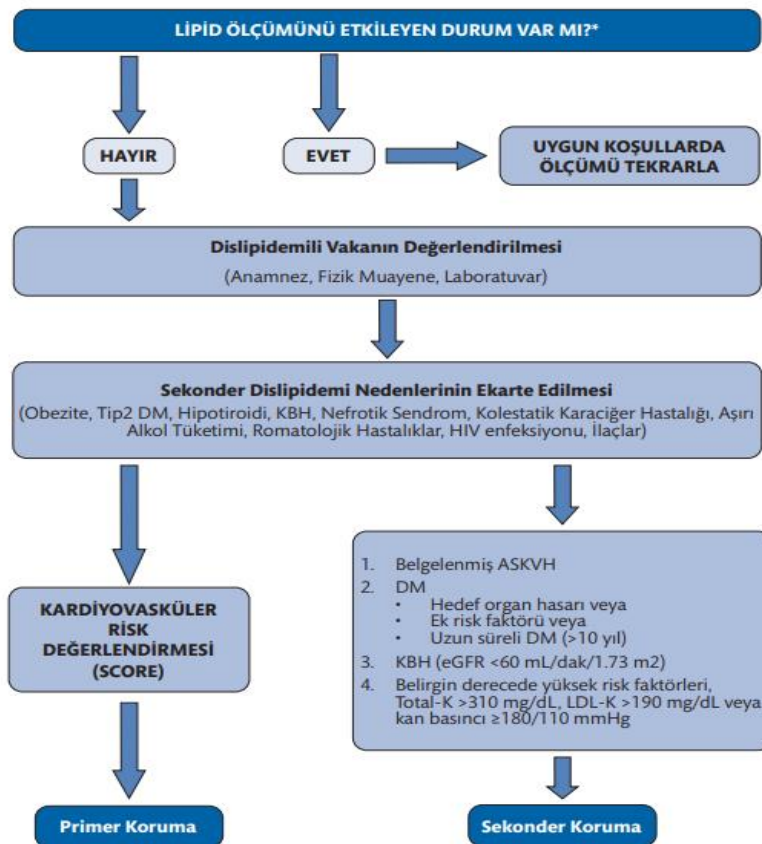
Plazma şilomikron ve VLDL seviyeleri artmış, LDL ve HDL kolesterol seviyeleri ise azalmış olarak saptanır. Patogenezinde ise LPL enzim aktivitesi veya apo-CII' de eksiklik olduğu düşünülmektedir (Aykan ve ark., 2015).

2.2.2. Sekonder Hiperlipidemiler

Genel olarak hiperlipideminin esas sebebi diyet alışkanlıklarından kaynaklanmaktadır mesela günlük beslenmedeki enerjinin yüksek miktarının yağdan karşılanması ve bunun da doymuş yağ olması örnek verilebilir. Batı diyeti ile beslenen toplumlarda hiperlipidemi sık görülür bunun sebebi olarak batı diyetinin yüksek yağ ve kolesterol içermesi düşünülebilir (Me ve Derneği, 2021).

Hastalıklara örnek nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, kolestatik hastalıklar, obezite, gebelik, tip2 DM, aşırı alkol tüketimi, hipotiroidizm verilebilir. İlaçlara örnek anabolik steroidler, östrojen, progestinler kortikosteroidler oral kontraseptifler selektif östrojen reseptör modülatörleri, loop diüretikleri, tiazid diüretikler, beta-blokerler, antipsikotikler, antikonvülsanlar, siklosporin, retinoidler verilebilir (Me ve Derneği, 2021).

Dislipidemi olgularının değerlendirilmesinde anamnez ve sistemik fizik muayenenin öncelikli yeri vardır öncelikle sekonder dislipidemiye sebep olan durumların ayrıntılı olarak kaydedilmesi gereklidir. Ailesel hiperlipidemiler, hiperlipideminin komplikasyonları, bu durumlara eşlik eden diğer hastalıklar ve kardiyovasküler risk faktörleri sorgulanmalı, ikincil dislipidemi sebeplerinden sayılan hipotiroidi, Cushing hastalığı, nefrotik sendrom, akromegali, kronik karaciğer hastalıkları gibi diğer hastalıklara ait muayene bulgularının varlığı araştırılmalıdır. Sekonder sebeplerin tespit edilmesi için yapılabilecek tetkikler serum açlık glukozu, TSH, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve safra yolu enzim düzeyleri, ürik asit ile tam idrar analizi sayılabilir. Dislipidemi tedavisini planlamadan önce SCORE ile kardiyovasküler riski yüksek olan hastalar saptanmalıdır. Statin tedavisi ikincil korunma için ASKVH ve buna benzer hastalığı olanlarda önerilmekte iken yüksek ve çok yüksek risk barındıran hastalarda LDL kolesterol seviyesini %50'den fazla düşürmek amaçlanmalıdır. Tedavide hedef değerlere ulaşan hastalarda sonraki hedef non-HDL-K düzeylerinin düşürülmesi olmalıdır(Me ve Derneği, 2021).



Şekil 1. Dislipidemili bir hastaya genel yaklaşım algoritması

Şekil 2.3. Dislipidemili Hastaya Yaklaşım Algoritması (Me ve Derneği, 2021)

2.2.3. Hiperlipidemi Tedavisi

Hiperlipidemisinin çoğunlukla belirgin bir semptomu yok iken genelde aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların semptomlarıyla tespit edilir. Koroner ve serebral damarlarda tıkanıklıkla seyrederken bununla beraber obezite ve glukoz intoleransı ortaya çıkma oranı normal bireylerden daha yüksektir (Verma, 2016).

Kandaki kolesterol düzeyinin yükseldiği ve ailesel dislipidemili hastalarda cilt altında ve göz altında ksantomlar meydana gelebilir. Bununla beraber trigliserit yüksekliği olan hastaların vücutlarında farklı bölgelerde sivilce benzeri lezyonlar gelişebilir (Shattat, 2015).

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Karbonhidrat açısından yoğun beslenmenin TG ve HDL-K seviyesi üzerinde olumsuzken LDL-K seviyesine etkisi nötrdür. Bu olumsuz etkiyi minimuma indirmek amacıyla alınan enerjinin %45-55'i karbonhidrattan olacak şekilde sınırlandırılmalıdır. Dolaşıma katılımı hızlı olan rafine karbonhidratlar yerine glisemik indeksi düşük, lif içeriği bol olan karbonhidratların tüketilmesi gerekir. Gerektiğinden fazla ya da az karbonhidrat alımı mortaliteyi artırır. Baklagiller, meyveler, sebzeler ve tam taneli tahıllar olarak bilinen yulaf, arpa, kepek yüksek lif içerir. Plazma lipit kontrolü için önerilen lif içeriği yüksek, yağ içeriği değiştirilmiş bir diyetdir. Fruktozdan zengin beslenen kişilerde TG seviyelerinin %20-30 arttığı görülmüştür. Bu sebeple ilave şekerin günlük enerjinin %10'dan azını karşılaması gerekir. Vücut ağırlığında her 10 kg azalma LDL-K seviyesinde 8 mg/dL'lik bir düşüş sağlamaktadır. Kilo kaybı olmaksızın fizik aktivitenin LDL-K seviyesini düşürmeye katkısı daha azdır. Kilo kaybı, insülin duyarlılığını artırmakla beraber TG seviyesinde azalmaya yol açmaktadır. Düzenli fizik aktivite TG seviyesini, kilo kaybına göre çok daha fazla düşürür. Kilo kaybı TG ve LDL-K seviyelerini azaltırken aynı zamanda HDL-K seviyesini de arttırmaktadır. Her 1 kg düşüş HDL-K seviyesinde ortalama 0,4 mg/dL'lik artış sağlamak ve haftada yaklaşık 28 km'lik orta ağırlıkta aerobik egzersizin HDL-K seviyesini ortalama 3.1-6 mg/dL artırdığı bilinmektedir (Me ve Derneği, 2021).

Statinler

LDL kolesterolü düşürme miktarı doza bağlı ve bununla beraber farklı statinlere göre değişkenlik gösterir. Statin dozu, LDL-K' yı amaçladığımız seviyeye göre seçilmelidir. Kolesterol düzeyindeki düşüş atorvastatin ve rosuvastatin ile diğer statinlere göre daha fazladır. Fluvastatin 40 mg/ gün, diğer statinlerden daha az potenttir. İlaç etkileşimi en az olan statin fluvastatinken statinlerin arasında ilaç etkileşimi en fazla olanlar lovastatin ve simvastatindir. Sitokrom P 450 3A4 ile en çok etkileşen ilaçların kullanılması gereken durumlarda tercih edilecek statinler; pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin ve pitavastatindir. Statinler iyi tolere edilebilen ilaçlar en belirgin yan etkilerinin kas ağrıları olduğu söylenebilir. Bu yan etkinin genelde lipofilik statinlerde hidrofilik olanlardan daha çok görülme ihtimali vardır. Özellikle kas ağrısından yakınan ve CK değerinde belirgin artış olmayan hastalarda tedavi tekrar belirlenirken bu özelliği dikkate almak gerekir. Statinle tedavi edilen semptomsuz hastalarda rutin olarak CK ve ALT-AST bakılmazken semptomu olanlarda CK ve ALT-AST-bilirubin bakılmalıdır. Statin intoleransı tespit edilen olgularda öncelikli olarak myopati ve rabdomiyoliz riskini yükseltebilecek veya Karaciğer enzim seviyelerini artırabilecek diğer sebeplerin dışlanması gerekir. Sonrasında tedavide ilaç değişikliği, ilacın kullanım şekli , statin dışındaki lipid düşürücü tedaviler veya ilaç dışı tedaviler risk faktörleri ve bununla beraber görülebilen diğer hastalık durumlarına göre belirlenmelidir (Me ve Derneği, 2021).

Statin Dışı Lipit Düşürücü Tedaviler

1) Ezetimib; serum LDL kolesterol, trigliserit ve HDL kolesterol düzeyini azaltır bununla beraber statin intoleransı saptananlarda ve statin tam doz olarak kullanılmasına rağmen hedef lipid düzeyine ulaşılamayan hastalarda ikinci ilaç olarak tercih edilebilir.

2) Safra Asidi Bağlayıcıları; LDL-K seviyesini LDLR miktarını artırarak düşürür bununla beraber gebelik ve laktasyonda tek başına tedavide aynı zamanda gerekli görüldüğü durumlarda diğer lipid düşürücüler tercih edilmelidir.

3)Fibrik Asit Deriveleri (Fibratlar); orta ve şiddetli HTG varlığında (TG >500 mg/dL) pankreatit riskini azaltmak için tedaviye eklenebilir aynı zamanda

kardiyovasküler açıdan yüksek riskli olup, hafif HTG bulunan olgularda (TG = 150-500 mg/dL) KVO riskini azaltmak amacıyla statin tedavisine eklenebilir.

4) Nikotinik Asit (Niasin); kardiyovasküler risk azaltmada etkili olmadığı için rutin olarak kullanılmasa da TG düşürme tedavisinde ilave bir seçenek olarak verilebilir.

5) Omega-3 Yağ Asitleri; karaciğerdeki VLDL, TG üretimini veya salınımını azaltarak etki eder. Lipitlerin beta oksidasyonunu artırır, LDL Parçacıklarının boyutunu arttırır, Apo CIII düzeyini azaltır.

Hipertrigliseridemide fibrat ya da statinler ile hedef değerlere ulaşamadığı durumlarda TG düzeyini azaltmak için ilave tedavi olarak omega-3 yağ asitleri verilebilir. Mevcut 2 risk faktörü olan, verilen statin ile LDL kolseterolü hedef değerlere ulaşmış ama TG seviyesi hedef değerlerin üzerinde olan hastalarda mortaliteyi ve kardiyovasküler olay sıklığını azaltması sebebiyle ikosapent etil kullanılabilir.

6) Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Tip 9 (PCSK9) İnhibitörleri

7)Diğer Tedaviler (Yeni ilaçlar); Mipomersen, Lomitapid, Kolesterol ester transfer protein inhibitörleri(Me ve Derneği, 2021)

2.3. Yüksek Yağlı Diyetin Hastalıklarla İlişkisi

Obezite ve diyabet araştırmalarında en sık kullanılan hayvansal yağlar iç yağı, balık yağı gibi ve bitkisel yağlar zeytinyağı, mısır yağı gibi yağlar yağlı diyetlerin yağ yüzdelerinin %20 ile %95'i arasında değişen oranlarda her bir çalışmaya göre farklılıklar gösterirler. Kemirgen diyetlerinde yağ yüzdeleri %45 ile % 65 arasında ve bu şekilde olan diyetler insanlarda düşük karbonhidratlı yüksek yağlı diyet olarak adlandırılan ketojenik diyetlere benzemektedir(Günbatır, 2014, Small ve ark., 2018)

Enerjiden yüksek besinlerle beslenme ve sedanter yaşam obezite için başlıca çevresel etkenlerdir. Batı diyetinde düşük maliyetli fakat lezzetli yiyecekler çoktur. Bu lezzetli yiyecekler, beynin ödül merkezi olan ventral tegmental alanı harekete geçirebilir. Yiyecek ve fiziksel aktiviteyle beraber uyku süresinin azlığı, endokrin bozucular (obesojenler olarak da adlandırılır), epigenetik ve kuşaklar arası etkiler,

belirli ilaçlar ve sigara kullanımının azaltılması gibi farklı diğer çevresel faktörlerde etkindir (Bray ve ark., 2017).

Besinlerle alınan aşırı enerji, yağ hücrelerinde toplanır ve yağ hücrelerinin depolama kapasitesinin üst sınırına ulaşmasıyla visseral yağ, kalp yağı ve kaslardaki yağ gibi dış bölgelerde yağ dağılımı ortaya çıkabilir. Şu anda obezitenin esas sebebi alınan kalori ile harcanan kalori arasındaki enerji dengesizliği olarak bilinmektedir. Evrimsel olarak, insanlar beslenmenin yetersiz olduğu durumlarda hayatta kalmak zorundalardı ve bu sebeple aşırı yemeyi, düşük enerji alımını ve fiziksel olarak hareketsizliği destekleyen bir genotipe katkıda bulunmuşlardır. Son yıllarda aşırı beslenme, yetersiz beslenmeye nazaran daha büyük bir sağlık tehdidi (zayıflıktan ziyade insanların aşırı kilodan ölmesi) olarak ortaya çıkmaktadır (Blüher, 2019).

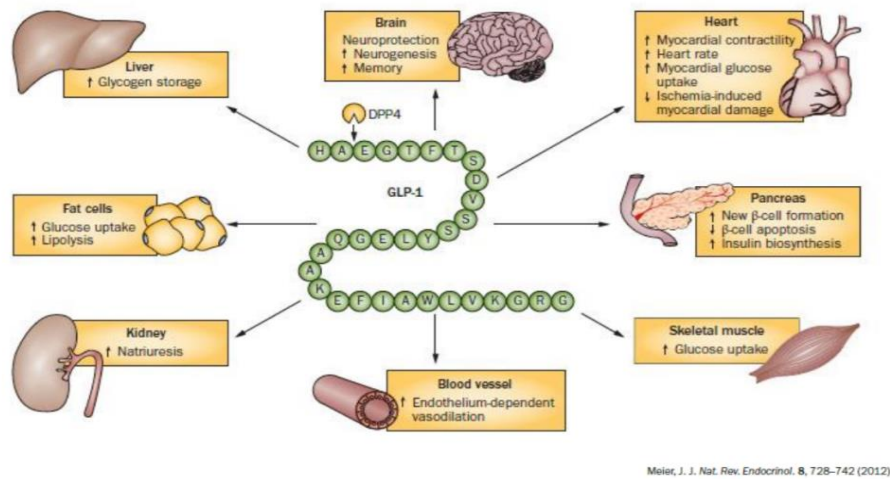
Yüksek yağlı diyet ile beslenme, antioksidan redükte glutatyon (GSH)'un hepatik düzeylerinde azalma ve antioksidan enzimlerin aktivitesinin azalmasına bağlı, ROT üreten nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz gibi bazı enzimlerin aktivitesini arttırmaktadır. Oksidatif stres belirteçlerinin yüksek yağlı diyetle bağlı olarak arttığı ve kasta ektopik yağ depolanmasından dolayı periferik insülin direncinin artmasına neden olduğu bildirilmiştir. Zaman içinde pankreas zarar görür ve dirence karşı yeterli insülin üretemediğinden kan şekeri seviyesi yükselmeye başlar. Hiperglisemi meydana geldikten sonra langerhans adacıkları üzerindeki toksik etki, problemi kuvvetlendirir. Sonuç itibariyle serbest yağ asitlerindeki artış lipotoksisiteye yol açar. Kas, karaciğer ve yağ dokularında bulunan insülin direnci, proinflamatuvar sitokin düzeyini yükseltirken anti-inflamatuvar sitokinleri düşürür ve bunun sonucunda kronik inflamasyon meydana gelir (Abdelaal ve ark., 2017).

Diyette bulunan yağ oranı ve bu yağın kaynağı kullanan kişiler üzerinde çok çeşitli etkiler barındırır. Yağ aracılı etkilerin bir bölümü bağırsak mikrobiyotasında tetiklenen durumlarla iletildiğini saptayan çalışmalar vardır. Yağ içeriği zengin bir beslenmeyle değiştirilen bağırsak mikrobiyotası, lipopolisakkarit (LPS) üreten mikroorganizmaların çoğalmasıyla 'metabolik endotoksemi' olarak isimlendirilir. Bunun sonucunda proinflamatuvar bir durum meydana gelir ve lipopolisakkarit düzeyi artar. Lipopolisakkaritler zamanla kan hücrelerinde bulunan TLR4 ve CD14

aracılığıyla kilo artışına, yağ dokusu artışına ve bu dokularda bulunan inflamatuvar belirteçlerin artışıyla beraber insülin direnci meydana gelir(Saberi ve ark., 2009).

2.4. Liraglutit

Liraglutitin etkilerinin araştırıldığı hayvan çalışmalarında, kan-beyin bariyerini geçebildiğine aynı zamanda hem santral hem de periferik etkilerinin olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Secher ve ark., 2014). Liraglutitin kemirgenlerde santral olarak enjeksiyonu, besin alımını baskılayabilmesinden bağımsız olarak kahverengi yağ termojenezini uyarır ve beyaz adipöz dokunun kahverengileşmesini tetikler (Beiroa ve ark., 2014). Yapılan bir diğer hayvan çalışması, gastrik boşalmadaki yavaşlamanın liraglutitin esas mekanizmalarından biri olmadığını göstermiştir. Liraglutit esas olarak etkisini insülin düzeyini artırarak, beta hücre fonksiyonlarını iyileştirerek ve santral olarak iştah merkezini baskılayarak göstermektedir (Jelsing ve ark., 2012).



Meier, J. J. Nat. Rev. Endocrinol. 8, 728–742 (2012)

Şekil 2.4.GLP-1'in Sistemler Üzerindeki Etkileri(Meier, 2012)

Faz 3 çalışması olan LEAD'de, diyabetik hastalarda liraglutit kullanımı HbA1C düzeylerini %1,1-1,8 arasında azalttığı saptanmıştır. LEAD çalışmasında liraglutitin 1,2 mg ve 1,8 mg dozları arasında glikoz metabolizmasını iyileştirme açısından çok az bir fark bulunmuş ve çoğu hastada 1,2 mg dozunun yeterli olduğu düşünülerek 1,2 mg/gün dozu önerilmiştir (Buse ve ark., 2009).

Liraglutitin 3 mg/gün dozuyla yapılan obezite çalışmalarında (SCALE faz 3 klinik çalışma programı), kilo kaybı oranı %5,7-8 arasındadır. SCALE prediyabet

alışmasında glukoz metabolizmasıyla ilişkili parametreler, liraglutit tedavisi ile anlamlı olarak iyileşmiş ve 56. haftada liraglutit grubunda prediyabet prevalansı plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde düşük gözlenmiştir (Blackman ve ark., 2016). Liraglutit tedavisi ile sistolik kan basıncında plaseboya oranla dozdan bağımsız bir azalma meydana gelmiştir ve lipit profili de anlamlı olarak düzelmiştir (Wadden ve ark., 2013). Obezite yalnızca bedensel problemlere sebep olmakla kalmayıp, kişiyi ruhsal olarak da etkilemektedir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda liraglutitin sağıkla ilişkili yaşam kalitesi de ölçülmüştür. Liraglutit tedavisi plaseboyla kıyaslandığında SF (short form)-36'da genel fiziksel ve ruhsal sağılık için daha yüksek skorla ilişkili bulunmuştur(Blackman ve ark., 2016).

Liraglutit tedavisinde en sık görülen yan etkiler gastrointestinal sistem ile alakalıdır. Bulantı bunlardan en sık görülenidir bununla beraber sık görülen gastrointestinal yan etkiler, diyare, kabızlık ve kusmadır aynı zamanda bu ilaçların kullanımı sırasında pankreatit vakaları görülmüş ayrıca liraglutit ile akut komplikasyonlu safra taşı hastalığı bildirilmiştir. Bu hastalıkların zaten diyabetli hastalarda artmış olması sebebiyle kesin olmasa da buna rağmen GLP-1A grubu ilaçlar pankreatit açısından ayrıca izlemek gereklidir ve şiddetli karın ağrısı, bulantı, kusma, amilaz ve lipaz yükselmesi ve ayrıca radyolojik bulgularla saptanmış akut pankreatitten şüphe duyuluyorsa ilacı hemen kesmek gereklidir. Liraglutitin kullanıldığı deneysel çalışmalarda tiroid bezinde C-hücrelerinde artış saptanırken bu durumun yalnızca kemirgenlerde görüldüğüne dair veriler mevcuttur fakat yine de GLP-1 RA grubu ilaçlar medüller tiroid kanseri bakımından ayrıca izleme tabi tutulmaktadır. Şüpheli olan durumlarda kalsitonin düzeyinin ölçülmesi ve eğer gerekiyorsa daha ileri tetkikler yapılması önerilirken kalsitonin tarama tetkiki olarak kullanılmaz. Diğer GLP-1RA'larına benzer olarak nabızda hafif (2-4 atım/dk) bir yükselmeye neden olmakta ve ilaç kesildikten sonra ortalama nabız eski seviyesine dönmektedir (Davies ve ark., 2015, Ladenheim, 2015).

GLP-1 RA grubu ilaçların kontrendikasyonları arasında pankreatit ve pankreas kanseri öyküsü, aşikâr gastrointestinal hastalık, ailede veya kendisinde medüller tiroid kanseri veya tip 2 multipl endokrin neoplazi sendromu, gebelik ve laktasyon mevcuttur. Obezite tedavisinde verilen kilo kadar verilen kilonun korunması da önemlidir. Yapılan koruma çalışmasında liraglutit tedavisinin kilo korunmasında etkili olduğu saptanmıştır (Pi-Sunyer ve ark., 2015). Yapılan

çalışmalarda bariatrik cerrahi geçirmiş olmak bir dışlama kriteri olduğundan dolayı bariatrik cerrahi sonrası liraglutit kullanımını inceleyen çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Ancak bu konuda yapılan az sayıda çalışma bariatrik cerrahi geçiren hastalarda liraglutit güvenlik profilinin cerrahi geçirmeyen hastalarla benzer olduğunu göstermiştir (Wharton ve ark., 2019). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Yoğunlaştırılmış Davranışsal Tedavi'ye liraglutit ilave edilmiş ve sağlanan ağırlık kaybı %9,1-23,6 arasında tespit edilmiştir (zamak ve Bayraktaroğlu). YDT kalorisi düşük diyet ve yoğunlaştırılmış fiziksel aktiviteye davranışsal terapinin eklenmesi ile meydana gelmektedir (Wharton ve ark., 2019).

2.5. Metformin

Metformin glukoneogenezi inhibe ederek ve insülin duyarlılığını artırarak kan glukoz seviyelerini düşürür (Harada, 2020). Metformin, hücresel düzeyde 5'-adenozin monofosfat-aktif protein kinaz (AMPK) enzimini dolaylı yoldan aktifleştirerek ve kısmen mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz (mGDP) enzimini inhibe ederek etki gösterir. Tip 2 diyabette, karaciğerde artmış olan glukoneogenezi inhibe eder ve mitokondriyal solunum zinciri kompleksi 1'i geçici inhibe ederek lipid ve kolesterol biyosentezi üzerine de baskılayıcı etkisi vardır. Kas glukoz uptake'ini ve yağ asidi oksidasyonunu bir miktar arttırdığı ve bunun sonucunda insülin direncinde azalmaya neden olduğu bilgisi tartışmalıdır. Bununla beraber metformin barsaktan glukoz emilimini azaltır ve iştahı bir miktar baskılar. Son zamanlarda mikrobiyota üzerinde de olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır. Uzun süredir kullanımının mevcut olması ve maliyetinin düşük olması sebebiyle, metformin ile geniş bir klinik deneyim vardır ve hipoglisemi riskinin düşük olması ve kilo açısından nötr olması ya da hafif kilo kaybı etkisi avantajları arasındadır. Kardiyovasküler olay riskini düşürdüğü yönünde bilgiler vardır (Temd ve Tanı).

Metforminin klinik kullanımı 2 doza bölünerek olarak günde 1000-1700 mg'dır ve prediyabette de kullanımı vardır (Temd ve Tanı).

2.5.1. Metforminin Yan Etkileri

Gastrointestinal irritasyon, abdominal kramp ve diyare iken dozun yavaş bir şekilde artırılması gastrointestinal tolerabiliteyi iyileştirebilir. Ağızda metalik tat ve

B-12 vitamin eksikliği vakaların %16'sında görülür ve periyodik olarak B-12 vitamin seviyesinin kontrol edilmesi önerilir. B12 eksikliğinin tespit edildiği ve nöropatisi olan olgularda B-12 vitamin replasmanı gerekir. Laktik asidoz da yan etkilerden biridir. Yoğun miktarda iyotlu kontrast madde kullanılarak anjiyografik inceleme yapılacak diyabet hastalarında, metformin, işlemden 24 saat önce kesilmeli, hasta hidrate edilmeli ve 24 saat sonra serum kreatinin düzeyinin ölçülmesini takiben, sorun yok ise tekrar başlanmalıdır. Benzer şekilde, major cerrahiye alınacak hastalarda operasyon günü metformin kullanımına ara verilmelidir (Temd ve Tanı).

2.5.2. Metforminin Kontrendikasyonları

İleri derecede renal fonksiyon bozukluğu olan durumlarda (%30 ml/dk) metformin kontrendike iken eGFR 30-45 ml/dk ise metformin başlanmamalı, metformin kullanmakta olan hastalarda ise eGFR bu aralığa düşmüşse metformin dozu (örn. yarı yarıya) azaltılmalıdır. Metforminin dozunun azaltılması ya da kesilmesinin sebebi ilacın nefrotoksik olmasından dolayı değil renal klirensinin azalmasından ötürü dolaşımda birikmesidir. Metforminin diğer kontrendikasyonları gebelik ve emzirme dönemi, karaciğer yetersizliği, laktik asidoz öyküsü, ağır hipoksi, dehidratasyon, kronik alkolizm, akut alkol intoksikasyonu, kardiyovasküler kollaps, akut miyokard infarktüsü, ketonemi ve ketonüri, tedaviye dirençli, ileri derecede konjestif kalp yetersizliği, kronik pulmoner hastalık, periferik damar hastalığı, major cerrahi girişim sayılabilir (Temd ve Tanı).

2.6. Hs-CRP

C reaktif protein (CRP), pentraksin protein ailesinin bir üyesidir. Esasen karaciğer tarafından üretilen bir akut faz reaktanıdır. Akut enfeksiyonlara, enflamatuvar durumlara ve travmaya yanıt olarak serum CRP düzeylerinde artış meydana gelir. Bu olgularda, serum CRP düzeyleri hızla 10 mg/l'nin üzerine çıkar ve buna eşlik eden eritrosit sedimentasyon oranları da artar. CRP, kararlı pentraksin yapısı sayesinde 18 ile 20 saatlik uzun bir yarı ömrü mevcuttur. Bununla beraber CRP düzeyleri, günlük değişimler veya gıda alımına bağlı olarak farklılıklar göstermediği için stabildir. Son on yılda, ölçüm için hızlı geri dönüş süreleri olan

yüksek hassasiyetli tahliller kullanılabilir hale geldi. İmmünonefelometri, immünotürbidimetri, yüksek hassasiyetli enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) ve rezonant akustik profillem (RAP) gibi yüksek hassasiyetli test teknikleri, 0,01 ila 10 mg/ L hassasiyet aralığında CRP'yi saptayabilir. Bu yüksek hassasiyetli deneyler, açık sistemik enflamatuvar veya immünolojik bozuklukların yokluğunda düşük dereceli sistemik inflamasyonun ölçüsünü saptamaya yardımcı olur. Hs-CRP testleri birkaç ticari platformda standardize edilmiştir. Hs-CRP, küresel kardiyovasküler hastalık risk tahmini için ideal bir biyobelirteç arayışında en yaygın olarak değerlendirilen biyobelirteçlerden biridir. AHA/CDC (Amerikan Kalp Derneği/Hastalık Kontrol Merkezleri) CVD'deki inflamasyon belirteçleri Çalışma Grubu, popülasyona dayalı çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, serum hs-CRP düzeylerini <1, 1–3 ve >3 mg/l olarak sınıflandırmıştır. Küresel KVH için sırasıyla düşük, orta ve yüksek risk grupları. Çalışma Grubu, sonuçları karıştırabilecek bariz enfeksiyon veya inflamasyon belirtileri olmayan metabolik olarak stabil bir hastada aç veya aç olmayan bir durumda iki hafta arayla iki hs-CRP testi yapılmasını önerir (Kamath ve ark., 2015).

Hs-CRP'nin opsonize edici özellikleri olduğu buna bağlı olarak monositlerin ateromatöz plak içine alınmasını artırdığı ve indüklenmiş nitrik oksit salınımını inhibe ederek endotel disfonksiyonunu indüklediği görülmüştür. Hs-CRP'nin kendi başına ayrıca vasküler endotelyal plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve diğer adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığı ve makrofajlar tarafından LDL alımını değiştirdiği saptanmıştır. Fakat hs-CRP'yi direk olarak inhibe eden müdahalelerin, aterosklerotik sürece doğrudan etki eden hs-CRP'yi kesin olarak belirlemeden önce değerlendirilmesi gerekir (Kamath ve ark., 2015).

Hs-CRP kardiyovasküler hastalığı olanlar için hastalığın şiddetini, tedavi etkinliğini ve sonuçlarını değerlendirmek için kullanılır. Hs-CRP düzeyinin koroner arterin yeniden şekillendirilme derecesi ve aterosklerotik plak içeriği ile pozitif bir ilişkisi mevcutken kollateral koroner dolaşım ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile negatif bir ilişkisi vardır. Bununla beraber Aynı koroner arter hastalığının ve kalp yetmezliğinin ilerlemesi ile de bağlantılıdır. 1mg/dl 'nin üzerindeki hs-CRP seviyeleri hasta özelliklerinden ve tedavisinden bağımsız olarak daha yüksek kardiyovasküler ölüm, MI ve stroke ile önemli ölçüde ilişkilidir (Adukausienė ve ark., 2016).

2.7. TyG İndeks

Kalp yetmezliği (KY) dünya çapında önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. KY'nin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamış olsa da daha önceki hayvan ve insan çalışmaları göstermiştir ki kalp yetmezliği ve insülin direnci (IR) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. İnsülin direncine benzer özellikte trigliserit glukoz indeksi (TyG indeks) olarak adlandırılan bir indeks türetilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda TyG indeksi ile hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom, arter sertliği ve koroner arter kalsifikasyonu arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Ayrıca yapılan son çalışmalarda TyG indeks koroner hastalığın varlığını ve ciddiyetini belirlemede bir gösterge olabileceği bulunmuştur (Sara ve ark., 2022).

TyG İNDEKS: $\text{Trigliserit} \backslash \text{Glukoz}$ formülü ile hesaplanır.

İnsülin direncini yansıtan basit bir ölçüm olan TyG indeksi, kardiyovasküler olay geliştirme riski yüksek olan bireyleri erken teşhis etmek için yararlı olabileceği bulunmuştur (Sánchez-Íñigo ve ark., 2016)

2.8. Kullandığımız Deney Hayvanları ile İlgili Referans Değerler

Yetiştiriciler, belirli popülasyonlar için bir dizi referans değeri sağlar, ancak yerel deneysel hayvan araştırma merkezlerinde üretilen sıçanlar fizyolojik ve genetik değişikliklere uğramış olabilir. Bu sebeple Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (SUDAM) yapılan çalışmada standart yerel koşullarda yetiştirilen Wistar ratların biyokimyasal profilleri gösterilmiştir.

Şekil 2.5. Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde Yapılan Biyokimsiyal Analiz Sonuçları

	1		3		6		12	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
Glucose (mg/dL)	251±57 ^c	260±36	247±53	290±48	230±37 ^f	287±49	270±43 ^s	304±56
Urea (mg/dL)	48.8±6.5 ^{a,b,c}	42.8±4.9	65.0±10.7 ^{d,e}	55.8±5.6	44.0±5.6 ^f	36.8±4.4	39.5±3.7 ^s	34.2±5.0
Creatinine (mg/dL)	0.2±0.03 ^{a,b,c}	0.22±0.02	0.33±0.05 ^e	0.33±0.05	0.31±0.06 ^f	0.33±0.04	0.38±0.09	0.34±0.02
AST (U/L)	120±17 ^a	96±20	84±13 ^{d,e}	101±30	120±31	96±18	112±23	111±35
ALT (U/L)	44±10.1 ^{a,b,c}	44.7±5.9	59.3±12.6 ^{d,e}	56.6±13.2	69.0±11.7 ^f	59.1±13.9	81.3±22.8	77.4±28.8
ALP (U/L)	378±69 ^{a,c}	393±71	461±145	226±69	511±127	229±125	415±192 ^s	210±100
Amylase (U/L)	2145±411 ^b	1772±192	2457±333 ^d	1649±183	2290±288 ^f	2461±413	1881±351 ^s	1990±455
Albumin (mg/dL)	3.0±0.19 ^{a,b}	3.0±0.09	3.2±0.2 ^{d,e}	3.4±0.1	3.0±0.1 ^f	3.2±0.1	2.8±0.2 ^s	3.2±0.2
Total protein (mg/dL)	5.2±0.2 ^{a,b,c}	5.4±0.1	6.0±0.3	6.7±0.2	6.3±0.3	6.5±0.3	6.2±0.3 ^s	6.8±0.3
Globulin (mg/dL)	2.2±0.1 ^{a,b,c}	2.3±0.1	2.6±0.2 ^{d,e}	3.2±0.2	3.2±0.2 ^f	3.3±0.1	3.4±0.3	3.5±0.2
Phosphorus (mg/dL)	7.7±0.5 ^{a,b,c}	8.2±0.4	6.3±1.4	5.6±0.9	6.3±2.0	5.8±0.7	6.8±2.2	4.7±0.6
Total bilirubin (mg/dL)	0.14±0.02 ^{a,b}	0.14±0.02	0.15±0.03	0.15±0.01	0.10±0.04 ^f	0.12±0.02	0.14±0.03	0.14±0.03
Creatine kinase (U/L)	604±173 ^a	359±161	349±136 ^{d,e}	334±120	598±224	401±73	609±225 ^s	505±351
Cholesterol (mg/dL)	76.3±14.6 ^{b,c}	91.0±13.5	58.6±8.8	69.5±10.6	60.3±11.7 ^f	62.1±11.3	60.2±9.9 ^s	77.8±15.6
Triglyceride (mg/dL)	54±24.6 ^{a,b,c}	87.2±36.3	78.6±20.8	102±28.4	49.6±19.3	102±28.1	81.1±27.6 ^s	97.4±31.8
Sodium (mEq/L)	145.5±2.0 ^{a,b}	145.8±1.6	143.2±2.2 ^{d,e}	139.9±1.7	145.8±2.6	143.2±1.5	146.4±1.6 ^s	142.8±2.8
Potassium (mEq/L)	4.7±0.3	4.7±0.3	4.8±0.7 ^e	4.3±0.3	5.0±0.7	4.3±0.4	5.7±1.0 ^s	4.4±0.5

a: 1 vs 3 month, b: 1vs 6 month, c: 1 vs 12 month, d: 3 vs 6 month, e: 3 vs 12 month, f: 6 vs 12 month comparison. g: female vs male comparison. p<0.05 was considered as statistically significant. a, b, c, d, e, f, g: means that there was a statistically significant difference between the defined

Yapılan biyokimyasal analize bakıldığında 6-12 aylık erkek cinsiyet Wistar tipi sıçanların açlık kaç şekerleri 287±49 (mg/dL), üre 36.8±4.4 (mg/dL) kreatininleri 0.33±0.04 e (mg/dL) bulunmuştur. AST 96±18 (U/L) ALT 59.1±13.9 (U/L) Amilaz 2461±413 (U/L), kreatinin kinazları 401±73 (U/L) total kolesterolleri 62.1±11.3 (mg/dL) trigliseritleri 102±28.1 (mg/dL) olarak bulunmuştur (Öztürk ve ark., 2021).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Amacı ve Tipi

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalında planlanmış olup Selçuk Üniversitesi Deney Hayvan Yerel Etik kurulunun toplantısında 2023/41 numarası ile onaylanmıştır. Ayrıca bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

3.2. Deney Hayvanları

Bu çalışma; Konya Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı alındıktan sonra Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde gerçekleştirildi. Bu çalışmada ortalama 456g(419-490g) ağırlığındaki 16 haftalık sağlıklı yetişkin Wistar türü albino erkek sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar temiz polipropilen kafeslerde barındırıldı ve iyi havalandırılan sıcaklık kontrollü ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) 12 saat aydınlık/karanlık programı olan bir hayvan evinde tutuldu.

3.3. Uygulanan Diyet Modeli

ARDEN ARAŞTIRMA DENEY isimli firma tarafından %60 yağ oranı ile hazırlanan pelet yem kullanılırken hayvanları beslediğimiz yüksek yağlı yemler haftalık olarak tarafımızca hazır hale getirildi ve -20°C 'de muhafaza edildi.



Şekil 3.1.Yüksek Yağlı Pelet Yem

Yem enerjinin %60'ı yağdan gelecek şekilde formülize edildi.

BESİN YAPI TAŞLARI	Gr (%)	Kcal (%)
protein	26,2	20
Karbonhidrat	26,3	20
yağ	34,9	60
Toplam	5,24	100
Toplam Kcal	4057	
YEM İÇERİĞİ		
Casein, 30 Mesh	200	
L -Cystine	3	
Corn Starch	0	
Maltodextrin	125	
Sucrose	68,8	
Cellulose, BW200	50	
Mısır Yağı	25	
Tereyağı	159	
Kakao Yağı	86,5	
Mineral Mix S10026	10	
DiCalcium Phosphate	13	
Calcium Carbonate	5,5	
Potassium Citrate, 1 H ₂ O	16,5	
Vitamin Mix V10001	10	
Choline Bitartrate	2	
Kolik asit	3,87	
Toplam	778,17	

Şekil 3.2.Yüksek Yağlı Yemin Formülü

3.4. Deney Grupları

Toplam 36 adet Wistar türü erkek sıçan 5 gruba ayrıldı.

- 1. Grup (kontrol):** 10 hafta boyunca (çalışmanın başından sonuna kadar) rat yemi ve içme suyu ile beslendi (n=6).
- 2. Grup (Yüksek Yağlı Diyet):** 10 hafta boyunca (çalışmanın başından sonuna kadar) yüksek yağlı rat yemi ve içme suyu ile beslendi (n=6).
- 3. Grup (Düşük Doz Liraglutit):** 10 hafta boyunca (çalışmanın başından sonuna kadar) yüksek yağlı rat yemi ve içme suyu ile beslendi, son 4 haftasında 1,2 mg/kg liraglutit tedavisi verildi (n=8).
- 4. Grup (Yüksek Doz Liraglutit):** 10 hafta boyunca (çalışmanın başından sonuna kadar) yüksek yağlı rat yemi ve içme suyu ile beslendi, son 4 haftasında 2,4 mg/kg liraglutit tedavisi verildi (n=8).

5. **Grup (Metformin):**10 hafta boyunca (çalışmanın başından sonuna kadar) yüksek yağlı rat yemi ve içme suyu ile beslendi, son 4 haftasında 100 mg/kg metformin tedavisi verildi (n=8).



Şekil 3.3.Deney Hayvanlarının Randomize Olarak Deney Gruplarına Ayrılması

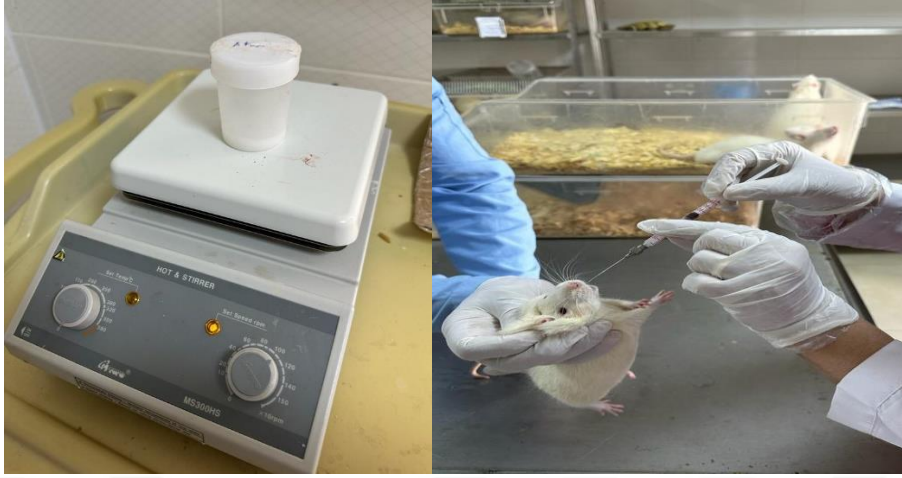
3.5. Ağırlık Takibi

Deney hayvanları çalışmanın başlangıcından itibaren birinci günde, ilk haftanın sonunda ilaç uygulamasına başlamadan önce (42.gün) ve deney sonunda (70.gün) aynı grup sırası izlenerek OHARUS EXPLORER marka hassas terazi ile tartıldı.

3.6. İlaç Uygulanması

Metforminin ticari ismi GLİFOR BİLİM İLAÇ A.Ş.1000 mg oral tablet formu havanda dövülerek toz haline getirildi, homojen olarak hesaplaması yapıldıktan sonra miktarı OHARUS EXPLORER marka hassas mikrotezari ile tartılarak, su içinde MTOPS Ms300 Hs ISITICILI manyetik karıştırıcı ile çözünmesi

sağlandı. 5. gruba oral gavaj yolu ile her gün dört hafta boyunca aynı kişi tarafından uygulandı.



Şekil 3.4. Manyetik Karıştırıcı ve Metforminin Oral Gavaj Şeklinde Uygulanması

3. ve 4. Gruba liraglutit tedavisi, ticari ilaç olarak enjeksiyonluk kalem halinde satılan liraglutit (Saxenda ve Victoza) (6 mg/ml toplam 3ml liraglutit) insülin enjektörüne çekilerek subkutan olarak uygulandı.



Şekil 3.5. Hazır Enjektörden Liraglutitin İnsülin Enjektörüne Çekilmesi ve Subkutan Enjeksiyon Uygulanması

3.7. Kan Örneklerinin Alınması ve Serum Örneklerinin Elde Edilmesi

Deney protokolünün tamamlandığı 10.haftanın sonunda Wistar türü Erkek sıçanlar intraperitoneal olarak 60 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Xylazine ile anesteziye alındı. Anestezi altında olan hayvanlardan öncelikle intrakardiyak yoldan alınan örnekler jel ve serapatörlü sarı kapak bulunduran biyokimya tüplerine

aktarıldı. Alınan örnekler 30 dakikayı takriben 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplere aktarıldı. Serum örnekleri parametrelerin çalışıldığı zamana kadar -20°C’de buzdolabında saklandı.



Şekil 3.6. Tüplerin Numaralandırılması ve Kan Numunelerinin Alınması



Şekil 3.7. Kan Örneklerinin Santrifüj Edilmesi

3.8. Kan Örneklerinde Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Çalışma yapılacağı gün buzdolabında -20°C 'de korunan serum örnekleri bulunduğu yerden çıkarıldı oda sıcaklığında erimeleri beklendikten sonra vorteks ile karıştırıldı. Serum örneklerinde akş, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, ALT, AST, üre, kreatinin, amilaz, lipaz ve CK değerleri ölçümü ticari kitler kullanılarak Roche Cobas 8000 biyokimya otoanalizöründe çalışıldı. LDL kolesterol Friedewald formülü kullanılarak hesaplandığında geçersiz değerler bulundu bu sebeple LDL kolesterol direk LDL kiti ile ölçüldü. Hs-CRP düzeyleri ise ELABSCIENCE rat hs-CRP kiti ile ölçümü yapılarak hesaplandı.

3.9. Karaciğerin Diseke Edilmesi ve Ağırlığının Ölçülmesi

Anestezi altında olan sıçanlar sakrifiye edilerek hayatlarına son verildi. Sonrasında batın orta hattan insize edilerek karaciğer ayrıldı. OHARUS EXPLORER marka hassas terazi ile ağırlığı tartıldı.



Şekil 3.8. Karaciğerin Diseke edilmesi, Ağırlığının Mikro Hassas Terazi ile Tartılması

3.10. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler IBM SPSS 25.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Analizlerin öncesinde değişkenlerin norma dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk'in normallik testi ve Q-Q plot grafikleri kullanılarak, grup varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile kontrol edildi. Sayısal değişkenlere ilişkin bulgular ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (çeyreklikler) olarak sunuldu ve ikiden çok grup arasında tek yönlü varyans analizi (One- way ANOVA) sonrasında Tukey HSD çoklu karşılaştırmaları ile, normal dağılım göstermeyen gruplarda Kruskal Wallis testleri sonrasında anlamlı bulunan parametreler için Bonferroni düzeltmesi ile çoklu karşılaştırmalar yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılığın belirlenmesinde $p<0.05$ değeri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Selçuk Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından temin edilen ortalama 456(419-490g) gram ağırlığında ve sağlıklı erişkin Wistar türü erkek sıçanlar (n=36) kullanıldı. 36 adet sıçan 1. Grup: Kontrol Grubu(n=6), 2.Grup: Yüksek Yağlı Diyet Grubu(n=6), 3.Grup: Düşük Doz liraglutit Grubu(n=8), 4.Grup: Yüksek Doz Liraglutit Grubu (n=8), 5.Grup: Metformin Grubu(n=8) olarak gruplara ayrıldı. Yüksek yağlı diyet ile beslenen gruptan ilaç uygulamasından önce kaybedilen 1 sıçan çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 35 adet sıçan ile ilaç uygulamasına başlandı. Araştırma akış diyagramı Şekil 4.1’de yer almaktadır.



Şekil 4.1.Araştırma Akış Diyagramı

4.1. Canlı Ağırlık Artışı Bulgular

Standart diyet(SD) uygulanan kontrol grubu, yüksek yağlı diyet grubu(YXD), yüksek yağlı diyet ile beslenirken son dört haftasında düşük doz liraglutit verilen grup(DDL), yüksek yağlı diyet ile beslenirken son dört haftasında yüksek doz liraglutit verilen grup(YDL) ve yüksek yağlı diyet ile beslenirken son dört haftasında metformin verilen grubun(M) başlangıç ağırlıkları, 7.gün ağırlıkları, ilaç verilmeye başlamadan önce 42.gün ağırlıkları, deney sonunda 70. Gün ağırlıkları ve VKİ değerleri tablo 4.1.de gösterilmiştir.

Grupların deney başlangıcında yüksek yağlı diyet ile beslenmeye başlamadan önce (1.gün), ilaç uygulaması başlamadan önce (6.hafta) ölçülen vücut ağırlıklarının karşılaştırılmasında, 6.hafta ve 10.hafta ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo 4.1.). 1.gün ağırlık ölçümleri arasında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmezken ($p>0,05$), 6.hafta ve 10.hafta ağırlık ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). Ayrıca VKİ değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Gruplar Arasında Vücut Ağırlık Değerlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (a)	Yüksek yağlı diyet grubu (b)	Düşük doz liraglutit grubu (c)	Yüksek doz liraglutit grubu (d)	Metformin grubu (e)	<i>p</i>
Değişken	Ort.± SS M(Min-Maks) (n=6)	Ort.± SS M(Min-Maks) (n=5)	Ort.± SS M(Min-Maks) (n=8)	Ort.± SS M(Min-Maks) (n=8)	Ort.± SS M(Min-Maks) (n=8)	
Vücut ağırlığı (gr.)						
1.gün	453,66±9,99	466,40±14,58	467,25±11,36	462,25±19,49	457,00±7,78	0,296 ¹
6.hafta	515,00(470-556)	648,00(552-652)	596,00(564-624)	606,00(500-650)	592,00(576-680)	0,007² 0,042^{ac} 0,006^{ab}
10.hafta	530,00(490-588)	664,00(600-730)	536,00(498-602)	552,00(482-582)	621(602-748)	0,001² 0,090^{de} 0,080^{db} 0,026^{ae} 0,020^{ab} 0,026^{ce} 0,022^{bc}
VKİ	0,90(0,84-1,02)	1,15(1,13-1,30)	0,91(0,79-1,02)	0,89(0,77-0,98)	1,02(0,98-1,29)	0,001² 0,050^{de} 0,003^{bd} 0,009^{bc} 0,018^{ab}

Ort. ±SS: Ortalama ±Standart Sapma, M: Ortanca, Min: Minimum, Maks: Maximum, gr: Gram, Tek Yönlü Varyans Analizi¹,
Kruskal Wallis² $p<0,05$, $p<0,001$

4.2 Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

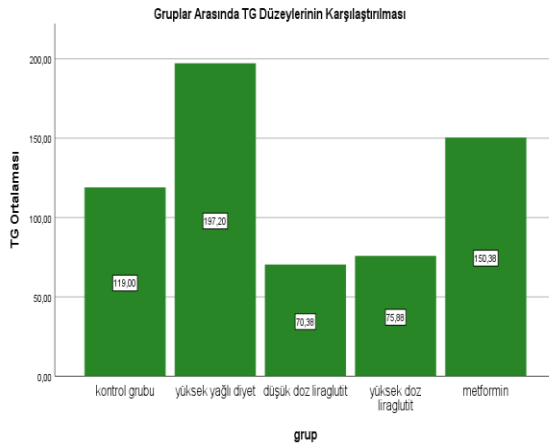
Gruplar arasında kan lipit değerleri tablo 4.2. de gösterilmiştir. Total kolesterol değerleri ve HDL-K değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir($p>0,05$). Trigliserit ve LDL-K değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir($p<0,05$). Hangi gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu post hoc testler yapılarak saptanmıştır.

Tablo 4.2. Gruplar Arasında Kan Lipit Değerlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (a)	Yüksek yağlı diyet grubu (b)	Düşük doz liraglutit grubu(c)	Yüksek doz liraglutit grubu(d)	Metformin grubu (e)	
Değişken	Ort± SS M(Min-Maks) (n=6)	Ort± SS M (Min-Maks) (n=5)	Ort± SS M (Min-Maks) (n=8)	Ort± SS M(Min-Maks) (n=8)	Ort± SS M(Min-Maks) (n=8)	p
Kan lipit değerleri (g/dl)						
Total Kolesterol	70,66±16,96	78,00±16,077	66,50±8,28	72,37±11,08	76,50±12,29	0,474 ¹
Trigliserit	107,00 (65,00-176,00)	178,00 (121,00-317,00)	69,50 (47,00-108,00)	78,00 (55,00-92,00)	143,00 (116,00-231,00)	0,001 ² 0,007 ^{ce} 0,002 ^{bc} 0,023 ^{de} 0,070 ^{bd}
HDL-K	43,50±11,30	53,40±11,37	46,25±4,74	45,00±6,45	52,12±8,54	0,161 ¹
LDL-K	7,16±2,40	9,20±2,16	7,00±1,30	5,37±1,59	5,75±1,03	0,004 ¹ 0,030 ^{bd} 0,090 ^{be}

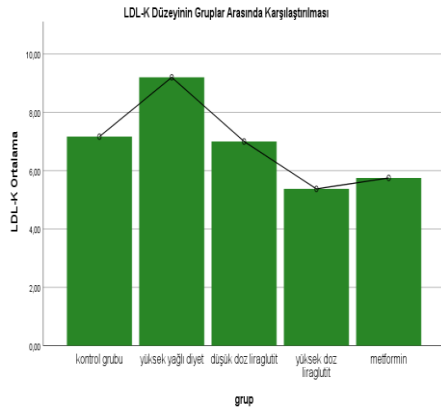
Ort ±SS: Ortalama ±Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, g/dl: gram/desilitre $p<0,05$, $p<0,001$ ¹: Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), ² Kruskal Wallis Analizi

Trigliserit düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır($p<0,05$). Düşük doz liraglutit grubunda yüksek yağlı diyet grubuna göre TG düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür($p<0,05$). Düşük doz liraglutit grubunda metformin grubuna göre TG düzeyi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur($p<0,05$). Yüksek doz liraglutit grubunda yüksek yağlı diyet grubuna göre TG düzeyi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur($p<0,05$). Yüksek doz liraglutit grubunda metformin grubuna göre TG düzeyi anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur($p<0,05$). Düşük doz liraglutit ve yüksek doz liraglutit grubu arasında TG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır($p>0,05$).



Şekil 4.1.TG Düzeylerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Yapılan Tukey analizine LDL-K değeri açısından yüksek yağlı diyet grubu ile düşük doz liraglutit grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir($p>0,05$). LDL-K değerleri yüksek doz liraglutit grubu ile yüksek yağlı diyet grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük gözlenmiştir($p<0,05$). Ayrıca metformin grubu ve yüksek yağlı diyet grubunun LDL-K değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede metformin grubu düşük bulunmuştur($p<0,05$).



Şekil 4.2.LDL Kolesterol Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

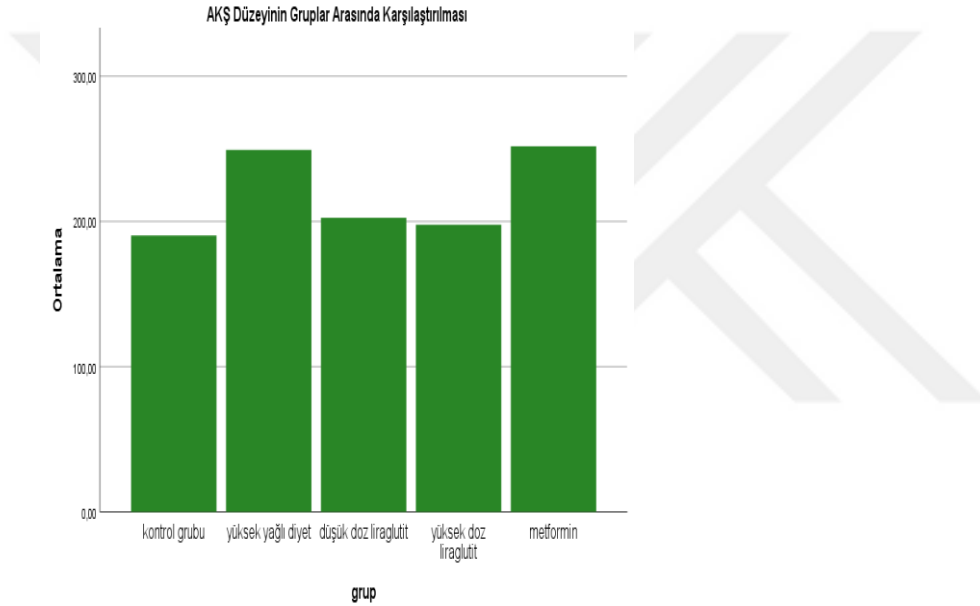
Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması tablo 4.3.'te gösterilmiştir.Deney grupları yüksek yağlı diyet grubu ile karşılaştırıldığında AKŞ,AST,Üre,Kreatinin ve CK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir($p<0,05$). ALT,amilaz,lipaz düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir($p>0,05$).

Tablo 4.3.Gruplar Arasında Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Değişken	Kontrol grubu(a) Ort± SS M(Min-Maks) (n=6)	Yüksek yağlı diyet grubu(b) Ort± SS M(Min-Maks) (n=5)	Düşük doz liraglutit grubu(c) Ort± SS M(Min-Maks) (n=8)	Yüksek doz liraglutit grubu(d) Ort± SS M(Min-Maks) (n=8)	Metformin grubu(e) Ort± SS M(Min-Maks) (n=8)	p
AKŞ	108,00±13,42	249,20±21,83	202,50±28,96	197,75±40,28	251,75±41,86	0,002 ¹ 0,043 ^{ab} 0,013 ^{ae} 0,040 ^{ce} 0,020 ^{de}
ALT	35,00(31,00-42,00)	35,00(25,00-41,00)	31,00(28,00-37,00)	34,50(24,00-46,00)	36,00(35,00-46,00)	0,138 ²
AST	80,50(76,00-123,00)	75,00(65,00-87,00)	70,00(58,00-86,00)	87,50(73,00-111,00)	92,00(71,00-108,00)	0,004 ² 0,026 ^{cd} 0,006 ^{ce}
Üre	35,66±3,61	22,80±3,27	31,37±6,96	27,62±5,44	25,00±3,92	0,002 ¹ 0,002 ^{ab} 0,045 ^{ad} 0,004 ^{ae} 0,042 ^{bc}
Kreatinin	0,50±0,053	0,41±,041	0,51±0,09	0,55±0,07	0,53±0,08	0,001 ¹ 0,020 ^{bd}
Amilaz	1687,00(1524,00-1729,00)	1842,00(1589,00-2030,00)	1537,50(988,00-2025,00)	1442,00(399,00-1718,00)	1666,00(1327,00-2246,00)	0,097 ²
Lipaz	6,00(5,00-6,00)	6,00(5,00-7,00)	5,00(5,00-6,00)	5,50(5,00-6,00)	5,50(5,00-6,00)	0,525 ²
CK	515,50(369,00-1617,00)	108,27(117,00-344,00)	167,00(110,00-449,00)	317,50(243,00-826,00)	504,50(166,00-822,00)	0,002 ² 0,037 ^{ce} 0,005 ^{ac}

Ort±SS:Ortalama ±Standart Sapma,M:Ortanca,Min:Minimum, Maks:Maksimum, CK:Kreatinin Kinaz,AKŞ:Açlık Kan Şekeri,¹p<0,001¹ Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA),² Kruskal Wallis Analizi

Glukoz düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması post hoc Tukey analizi ile yapıldı. Yüksek yağlı diyet grubunda glukoz düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olarak gözlenmiştir($p<0,05$). Düşük doz liraglutit grubunda glukoz düzeyi metformin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük gözlenmiştir($p<0,05$). Yüksek doz liraglutit grubunda glukoz düzeyi metformin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olarak gözlenmiştir($p<0,05$). Yüksek doz liraglutit grubu ve düşük doz liraglutit grubunun glukoz düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir($p>0,05$).



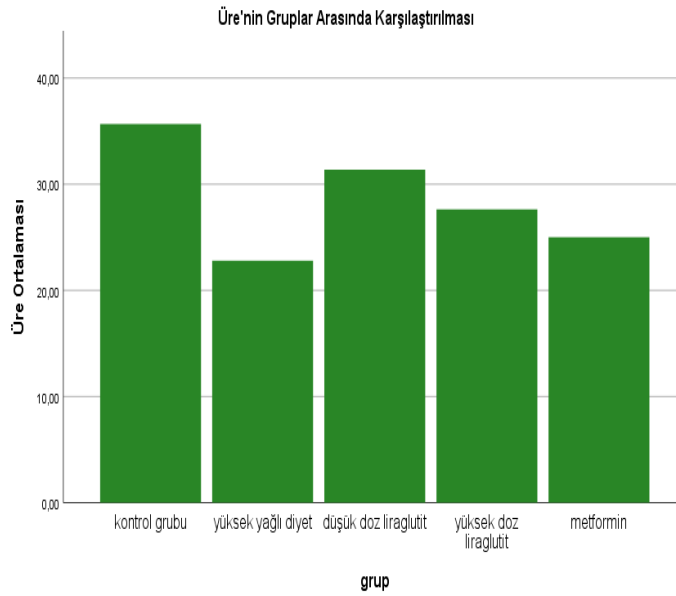
Şekil 4.3. Açlık Plazma Glukozunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Üre düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması post hoc Tukey analizi ile yapılmıştır. Kontrol grubu ile yüksek yağlı diyet grubu, yüksek doz liraglutit grubu ve metformin grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunda üre düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olarak gözlenmiştir($p<0,05$). Yüksek yağlı diyet grubu düşük doz liraglutit grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olarak gözlenmiştir($p<0,05$).

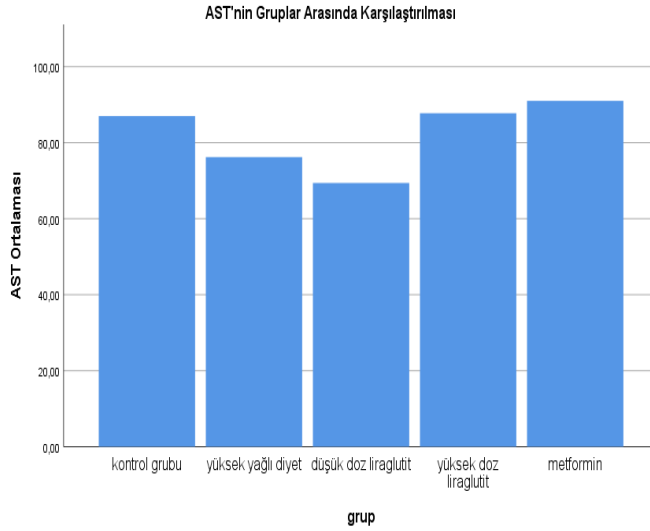
Tablo 4.4.Üre Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Değişken	Kontrol grubu (a) Ort± SS (n=6)	Yüksek yağlı diyet grubu (b) Ort± SS (n=5)	Düşük doz liraglutit grubu (c) Ort± SS (n=8)	Yüksek doz liraglutit grubu (d) Ort± SS (n=8)	Metformin grubu (e) Ort± SS (n=8)	p
Üre	35,66±3,61	22,80±3,27	31,37±6,96	27,62±5,44	25,00±3,92	0,002* 0,002 ^{ab} 0,045 ^{ad} 0,004 ^{ae} 0,042 ^{bc}

Ort. ±SS: Ortalama ±Standart Sapma, Tek Yönlü Varyans Analizi, *p<0,05

**Şekil 4.4.Üre Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması**

AST düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması post hoc Tukey analizi ile yapılmıştır. Yüksek doz liraglutit grubunda AST düzeyi düşük doz liraglutit grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olarak gözlenmiştir(p<0,05). Metformin grubunda AST düzeyi düşük doz liraglutit grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olarak gözlenmiştir(p<0,05). Kontrol grubu ile deney grupları karşılaştırıldığında AST düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir(p>0,05).



Şekil 4.4.AST Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

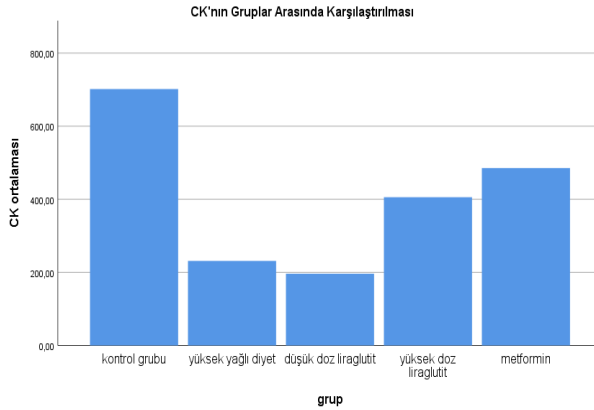
CK düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması Kruskal Wallis analizinde Bonferroni düzeltmesi kullanılarak yapılmıştır. Metformin ve düşük doz liraglutitin CK değerleri karşılaştırıldığında metformin grubu istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksektir($p<0,05$). Düşük doz liraglutit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olarak gözlenmiştir($p<0,05$).

Tablo 4.5. CK değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (a)	Yüksek yağlı diyet grubu(b)	Düşük doz liraglutit grubu (c)	Yüksek doz liraglutit grubu (d)	Metformin grubu (e)	
Değişken	M(Min-Maks) (n=6)	M(Min-Maks) (n=5)	M(Min-Maks) (n=8)	M(Min-Maks) (n=8)	M(Min-Maks) (n=8)	p
CK	515,50 (369,00- 1617,00)	210,00 (117,00-344,00)	167,00 (110,00-449,00)	317,50 (243,00-826,00)	504,50 (166,00-822,00)	0,002² 0,037^{ce} 0,005^{ac}

M: Median, Min: Minimum, Maks: Maximum, Kruskal Wallis Analizi, Çoklu Karşılaştırma Bonferroni düzeltmesi ile yapıldı.

* $p<0,05$



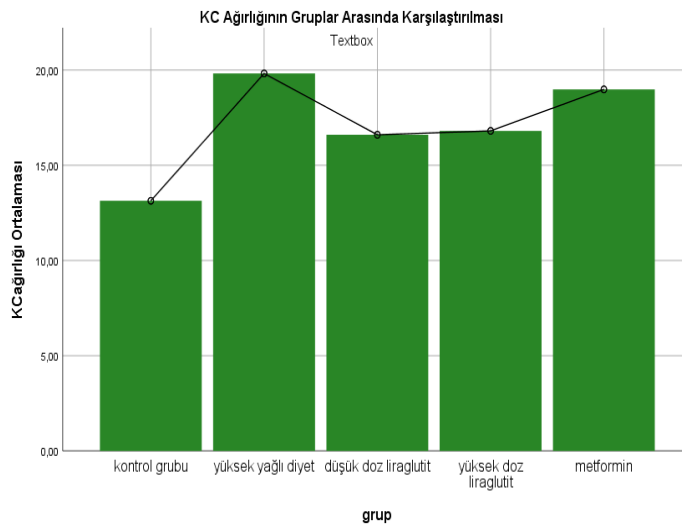
Şekil 4.5.CK'nın Gruplar Arasında Karşılaştırılması

KC ağırlığının gruplar arasında karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı olarak farklılık gözlenmiştir($p<0,05$). Yapılan Tukey analizinde hangi gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Deney gruplarının hepsinde KC ağırlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur($p<0,05$). Düşük doz liraglutit grubu ve yüksek doz liraglutit grubu yüksek yağlı diyet grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak gözlenmiştir($p<0,05$). Yüksek doz liraglutit grubu ve düşük doz liraglutit grubu metformin grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olarak gözlenmiştir($p<0,05$). Yüksek doz liraglutit ve düşük doz liraglutit grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir($p<0,05$).

Tablo 4.6. Karaciğer Ağırlığının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Değişken	Kontrol grubu (a) Ort± SS (n=6)	Yüksek yağlı diyet grubu(b) Ort± SS (n=5)	Düşük doz liraglutit grubu(c) Ort± SS (n=8)	Yüksek doz liraglutit grubu(d) Ort± SS (n=8)	Metformin grubu(e) Ort± SS (n=8)	p
Kc ağırlığı (gr)	13,13±0,86	19,81±1,71	16,60±1,12	16,80±0,82	18,98±2,44	0,001* <0,001 ^{ab} <0,001 ^{ac} <0,001 ^{ad} <0,001 ^{ae} <0,001 ^{bc} 0,001 ^{bd} 0,003 ^{ce} 0,007 ^{de}

Ort. ±SS: Ortalama ±Standart Sapma, gr: Gram, Kc: Karaciğer, Tek Yönlü Varyans Analizi, * $p<0,001$



Şekil 4.6. Karaciğer Ağırlığının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

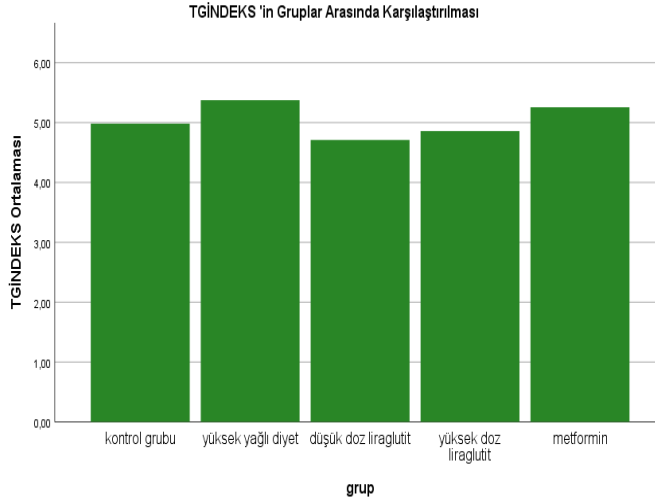
TyG indeks gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir($p<0,05$). Hangi gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu Tukey analizi ile saptanmıştır. Yüksek yağlı diyet grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olarak gözlenmiştir($p<0,05$). Düşük doz liraglutit grubu ve yüksek doz liraglutit grubunda yüksek yağlı diyet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük olarak gözlenmiştir($p<0,05$). Düşük doz liraglutit grubu ve yüksek doz liraglutit grubunda metformin grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olarak gözlenmiştir($p<0,05$). Metformin grubu ve yüksek yağlı diyet grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir($p>0,05$). Yüksek doz liraglutit ve düşük doz liraglutit grubu arasında TyG indeks derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir($p>0,05$).

Tablo 4.7. TyG indeksinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Değişken	Kontrol grubu (a) Ort± SS (n=6)	Yüksek yağlı diyet grubu(b) Ort± SS (n=5)	Düşük doz liraglutit grubu(c) Ort± SS (n=8)	Yüksek doz liraglutit grubu(d) Ort± SS (n=8)	Metformin grubu(e) Ort± SS (n=8)	p
TyG indeks	4,98±0,21	5,37±0,19	4,70±0,19	4,85±0,17	5,25±0,12	$<0,001^{**}$ $0,09^{ab*}$ $<0,001^{bc}$ $<0,001^{bd}$ $<0,001^{ce}$ $<0,001^{de}$

Ort. ±SS: Ortalama ±Standart Sapma, TyG indeks: Trigliserit glukoz indeks, Tek Yönlü Varyans Analizi, *: $p<0,05$,

**: $p<0,001$



Şekil 4.7.TyG İndeksin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Hs-CRP gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir($p<0,05$). Hangi gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu Kruskal Wallis Bonferroni düzeltmesi ile saptanmıştır. Kontrol grubu, yüksek yağlı diyet grubu, düşük doz liraglutit ve yüksek doz liraglutit grubu metformin grubu ile karşılaştırıldığında metformin grubu diğer tüm gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlenmiştir($p<0,05$). Düşük doz ve yüksek doz liraglutit grubunda anlamlı farklılık gözlenmemiştir($p>0,05$). Yüksek yağlı diyet ve kontrol grubunda anlamlı farklılık gözlenmemiştir($p>0,05$).

Tablo 4.8. Hs-CRP'nin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (a)	Yüksek yağlı diyet grubu (b)	Düşük doz liraglutit grubu (c)	Yüksek doz liraglutit grubu (d)	Metformin grubu (e)	
Değişken	M(Min-Maks) (n=6)	M(Min-Maks) (n=5)	M(Min-Maks) (n=8)	M(Min-Maks) (n=8)	M(Min-Maks) (n=8)	p
Hs-CRP	238,88 (119,61-310,79)	263,44 (143,24-312,64)	237,87 (158,69-263,59)	241,57 (181,42-312,59)	352,90 (45,04-406,99)	0,035 0,028 ^{be} 0,012 ^{ce} 0,012 ^{de} 0,020 ^{ae}

M: Median, Min: Minimum, Maks: Maximum, Kruskal Wallis Analizi, Çoklu Karşılaştırma Bonferroni düzeltmesi ile yapıldı.

* $p<0,05$

5.TARTIŞMA

Son zamanlarda şehirleşmenin artışı, sanayi ve teknoloji alanındaki gelişmeler neticesinde ortaya çıkan yoğun çalışma ortamı ve beraberindeki hareketsiz yaşam şekli insanların beslenme davranışlarında değişiklikler ortaya çıkarmıştır. Bu yeni yaşam biçimi çoğunlukla enerji olarak yüksek, posa oranı düşük, şeker, fruktoz ya da sentetik tatlandırıcılarla tatlandırılmış, hayvansal ya da hidrojenize bitkisel yağ oranı yüksek besinlerle beslenmedir. Bu şekilde beslenme ve sedanter yaşam şekli neticesinde günümüzde toplumlarda obezite ve hiperlipidemi önemli sağlık sorunları arasında sayılmaya başlanmıştır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin başlıca nedeni aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH)'dır. Dislipidemi ise bu hastalığı arttıran en mühim engellenebilir risk faktörlerinden biridir(Me ve Derneği, 2021). Yüksek yağlı bir diyetin uzun süreli alımı hiperlipidemi insidansında kademeli bir artışa yol açabilir. Bu nedenle anormal kan lipid yükselmelerinin hızlı kontrolü, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların insidansını önemli ölçüde azaltacaktır (Li ve ark., 2022).

Bu çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda, diyabet ve obezite tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan liraglutit ve metformin tedavisinin dislipidemi ve metabolik parametreler ile ilişkileri değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma Selçuk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama merkezinde 35 adet Wistar türü erkek rat ile yürütülmüştür.

Bu çalışmada 35 adet Wistar türü erkek sıçan 5 gruba ayrılmış kontrol grubu standart diyet ile beslenirken deney grupları 10 hafta boyunca yüksek yağlı diyet ile beslenmiştir. Yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda 6. hafta ve 10. haftanın sonunda ratların vücut ağırlıklarında anlamlı ölçüde artış saptanmıştır. Wistar ve Sprague-Dawley (SD) rat diyetle bağlı obezite ve bireysel varyasyonlarla insülin direncine duyarlı olduklarından bu deney türü için standart kemirgenler olarak kabul edilebilir. Portekiz'in Porto şehrinde Marques ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında Wistar ve Sprague-Dawley türü sıçanlar ikişer gruba ayrılmış bir grup standart diyet ile beslenirken diğer grup yüksek yağlı diyet ile beslenmiş. Yüksek yağlı diyet ile beslenen Wistar sıçanları çalışmanın 4.haftasından itibaren normal diyet ile beslenenlere göre daha ağır hale gelirken SD sıçanları çalışmanın 7.

haftasından itibaren daha ağır hale gelmiştir (Marques ve ark., 2016). Polonya'nın Lublin şehrinde Ognik ve arkadaşlarının 56 adet Wistar türü erkek sıçan ile yaptıkları çalışmada hem 4 hem de 8 hafta boyunca yüksek yağlı bir diyetin uygulanması, sıçanlarda vücut ağırlığını sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,007$ olarak anlamlı ölçüde arttırdığını bulmuştur (Ognik ve ark., 2021). Amerika'nın Pensilvanya Eyalet Üniversitesi'nde Kovacs ve Hajnal'ın Sprague-Dawley türü sıçanlarla yaptığı bir çalışmada hayvanlar 3 gruba ayrılmış; kontrol grubu standart diyet ile beslenirken bir grup yüksek yağlı diyet ile beslenmiş, diğer bir grup ise yüksek karbonhidratlı bir diyet ile beslenmiş. Yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlar 4.haftada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli bir vücut ağırlığı artışının olduğu görülmüş (Kovacs ve Hajnal, 2022). Yapılan çalışmada literatüre benzer şekilde yüksek yağlı diyet ile beslenme vücut ağırlığında artışa sebep olmuştur.

Sunulan çalışmada ratlara yüksek yağlı diyet uygulaması devam ederken (10 hafta boyunca) 70. Gün ağırlıkları gruplar arasında karşılaştırıldığında düşük doz liraglutit verilen grup ve yüksek doz liraglutit verilen grup yüksek yağlı diyet grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Metformin verilen grup, yüksek yağlı diyet ile beslenen gruba göre daha düşük bulunmuştur. Düşük doz liraglutit ve yüksek doz liraglutit verilen gruplarda metformin grubuna göre 70.gün ağırlıkları anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yüksek doz ve düşük doz liraglutit verilen gruplar arasında 70. Gün ağırlıkları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hırvatistan'ın Osijek şehrinde Matic ve arkadaşlarının sıçanlarla yaptığı çalışmada sıçanlar 4 gruba ayrılmış; kontrol grubu, yüksek yağlı diyet grubu, yüksek yağlı diyet ile metformin (50 mg/kg/gün) verilen grup ve yüksek yağlı diyet ile beraber liraglutit(0,3mg/kg/gün) verilen grup olmak üzere. Ayrıca grupların da kendi arasında cinsiyete göre farkları karşılaştırılmıştır. Liraglutit tedavisi yüksek yağlı diyet grubuyla karşılaştırıldığında her iki cinsiyette de vücut ağırlığı artış yüzdesini önemli ölçüde azaltmıştır (kadın grubunun %20,87'si, $P < 0,01$ ve erkek grubunun % 16,88'i, $P < 0,001$)Ayrıca metformin tedavisi yüksek yağlı diyet grubu ile karşılaştırıldığında her iki cinsiyette de vücut ağırlığı artış yüzdesini önemli ölçüde azaltmıştır (Kadın grubunun%19,53'ü, $p<0,01$ ve erkek grubunun %12,05'i, $p<0,05$)(Matić ve ark., 2021). Japonya'nın Sagamihara şehrinde Namewaka ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında sıçanlar üç gruba ayrılmış ve her bir gruba fruktozdan zengin diyet verilmiş kontrol grubuna ilaç uygulaması yapılmazken

diğer iki gruba 4 hafta boyunca liraglutit düşük (75mg/kg/gün) ve yüksek (150 mg/kg/gün) dozda verilmiştir. Deney sonucunda liraglutit verilen gruplarda kontrol grubuna göre vücut ağırlığı anlamlı düzeyde düşük bulunurken dozlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Namekawa ve ark., 2018). Çin'in Hebei eyaletinde sıçanlarla yapılan bir çalışmada sıçanlardan 4 grup oluşturulmuş yüksek yağlı diyet grubu ve yüksek yağlı diyet ile beraber sırasıyla 0,4mg/kg, 0,6mg/kg ve 0,8 mg/kg/gün liraglutit uygulanan olmak üzere. 12 hafta boyunca her gün ilaç uygulaması yapılmış, çalışmanın sonucunda vücut ağırlığı kontrol grubuna göre her bir ilaç grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur($p<0,01$)(Wang ve ark., 2021). Amerika'nın Little Rock şehrinde Hakkak ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında iki grup oluşturulmuş obez ve normal kilolu ratlar olmak üzere, 10 hafta boyunca iki gruba da metformin 1gr/kg/gün uygulanmış ve 10 haftanın sonucunda vücut ağırlıkları metformin verilen obez grupta ilaç uygulanmayan obez gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur($p<0,0001$)(Hakkak ve ark., 2021). Bu çalışmada literatüre benzer şekilde uygulanan liraglutit ve metformin tedavisi vücut ağırlıklarında anlamlı azalış sağlarken liraglutit tedavisi metformine kıyasla daha fazla düşüş sağlamıştır. Liraglutitin dozları arasında anlamlı fark bulunmaması düşük doz ilaç kullanılarak da etkin tedavi sağlanabileceğini düşündürdü.

Bu çalışmada trigliserit düzeyleri yüksek yağlı diyet grubunda kontrol grubuna göre yüksek iken düşük doz ve yüksek doz liraglutit verilen gruplarda yüksek yağlı diyet grubu ve metformin verilen gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu. Liraglutitin dozları arasında anlamlı bir fark görülmezken metformin verilen grupta da yüksek yağlı diyet grubuna göre trigliserit düzeyi anlamlı düzeyde değişiklik göstermemiştir. Yapılan çalışmada LDL kolesterol düzeylerinde yüksek yağlı diyet ile artış görülürken yüksek doz liraglutit ve metformin verilen grupta yüksek yağlı diyet grubuna göre LDL kolesterol düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çin'in Hong Kong şehrinde Han ve arkadaşlarının ratlarla yaptığı bir çalışmada 4 hafta yüksek yağlı diyet ile beslenen ratların total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. HDL-K düzeyleri açısından ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Han ve ark., 2018). Ognik ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında 8 hafta boyunca yüksek yağlı diyet ile beslenen ratlarda kontrol grubuna göre total kolesterol düzeyi anlamlı ölçüde yüksek

iken HDL-K düzeyi anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Triglicerit düzeyi yüksek yağlı diyet ile beslenen grup ve kontrol grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır(Ognik ve ark., 2021). Wang ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında gruplara 14 hafta boyunca yüksek yağlı diyet verilirken son 12 haftasında liraglutit 0,4mg/kg/gün,0,6 mg /kg/gün ve 0,8 mg /kg/gün dozda uygulanmıştır. Yüksek yağlı diyet ile beslenen grupta kontrol grubuna göre triglicerit düzeyi anlamlı ölçüde yüksek iken, liraglutit verilen gruplarda (0,4-0,6-0,8) triglicerit ve total kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. LDL-K düzeyi yüksek yağlı diyet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek iken 0,6 ve 0,8 mg/kg/gün liraglutit verilen gruplarda anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (Wang ve ark., 2021). Bangladeş'in Dakka şehrinde Yasmin ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında 24 adet Wistar türü erkek sıçan 4 gruba ayrıldı;1.grup standart diyet ile beslenen grup 2.grup yüksek yağlı diyet ile beslenen grup, 3.grup standart diyet ile metformin 200 mg/kg/gün verilen grup ve 4. Grup yüksek yağlı diyet ile metformin 200 mg/kg/gün verilen grup. Yüksek yağlı diyet ile beslenen grupta triglicerit, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken metformin verilen grupta yüksek yağlı diyet grubuna göre triglicerit ve total kolesterol düzeylerinde düşüş saptanmıştır. Bununla beraber LDL ve HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir düşüşe yol açmadığı görülmüştür (Yasmin ve ark., 2021). Bu çalışmada literatüre benzer şekilde kan lipidlerinin yüksek yağlı diyet ile arttığı verdiğimiz liraglutit ve metformin tedavisinin lipid parametrelerini iyileştirdiği, liraglutit tedavisinin düşük ve yüksek dozunun triglicerit düşürücü etkinliği metformine üstün bulunmuştur. Liraglutit tedavisinin triglicerit düzeyi dozlar arasında anlamlı bir fark görülmemesi düşük dozla, daha az maliyet ve daha az yan etki ile etkin tedavi sağlanabileceğini düşündürdü. Literatüre benzer şekilde LDL kolesterol düzeyi liraglutitin yüksek dozu ve metformin grubunda yüksek yağlı diyet grubuna göre düşük olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenen ratlarda açlık plazma glukozunda anlamlı düzeyde artış bulunmuş düşük doz ve yüksek doz liraglutit grubunda açlık plazma glukozu metformin grubuna göre düşük bulunmuştur. Brezilya'nın Porto Alegre şehrinde Ramalho ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında 20 adet Wistar türü sıçan iki gruba ayrılmış:1. grup; kontrol grubu ve 2.

grup; yüksek yağlı diyet grubu olmak üzere ve 2.gruptaki sıçanlara 15 hafta boyunca yüksek yağlı diyet uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda yüksek yağlı diyet grubundaki hayvanların kan glukozu kontrol grubuna göre belirgin olarak artış göstermiştir (Ramalho ve ark., 2017). Namekawa ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında fruktozdan zengin bir diyet ile beslenen sıçanlara düşük doz (75mg/kg/gün) ve yüksek dozda (300mg/kg/gün) dozda liraglutit tedavisi uygulanmıştır. Liraglutit uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında açlık plazma glukozunda anlamlı bir düşüş görülmüştür (Namekawa ve ark., 2018). İran'ın Hamedan şehrinde Mirazi ve arkadaşlarının diyabetik model oluşturularak yapılan bir çalışmada sıçanlarda 1 hafta boyunca 150 mg/kg/gün metformin verilmiş tedavinin sonucunda plazma glukoz seviyelerinde düşüş saptanmıştır (Mirazi ve ark., 2015). Çin'in Guangzhou şehrinde Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında tip 2 diyabet obez sıçanlara 8 hafta boyunca metformin 200 mg/kg/gün oral olarak uygulanmış deneyin sonunda plazma glukozu seviyelerinde metformin ile tedavi edilen grupta anlamlı düşüş tespit edilmiştir (Chen ve ark., 2020). Çin'in Tianjin şehrinde Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 120 tip 2 diyabet hastası iki gruba ayrılmış. 24 hafta boyunca bir gruba liraglutit (1,8 mg/gün) ve diğer gruba metformin(1500mg/gün) tedavisi uygulanmış, her iki tedavi uygulanan grupta da açlık plazma glukozunda önemli ölçüde düşüş saptanmıştır. Fakat her iki tedavi arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Liu Y. ve ark., 2017b). Bu çalışmada literatürden farklı şekilde liraglutit verilen gruplarda açlık plazma glukozunda metformine kıyasla daha fazla düşüş sağlanmıştır. Bunun sebebi olarak metformin ile oral tedavi için daha uzun zaman uygulanması gerektiği düşünülmektedir.

Bu çalışmada üre düzeyi kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yüksek yağlı diyet grubu ile karşılaştırıldığında üre düzeyi düşük doz liraglutit grubunda anlamlı olarak yüksek olarak bulunmuştur. Ognik ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda, standart diyet alan gruba kıyasla keratinin plazma seviyelerinde artış ile ALT ve AST aktivitesi, yüksek yağlı diyet alan sıçanların plazmasında, standart diyetle beslenen sıçanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur(Ognik ve ark., 2021) Marques ve arkadaşlarının Wistar türü sıçanlarla yaptığı çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda serum üre ($30,2 \pm 0,7$ 'den $36,6 \pm 2,1$ mg/dL'ye, $P < 0,05$) de gözle görülür bir artışa neden olmuştur ve

serum kreatinin düzeyinde artma eğilimi gözlenmiştir(etkileşim $P = 0.062$). ALT ve AST düzeylerinde yüksek yağlı diyet ile standart diyet arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Marques ve ark., 2016). İlaç düzeyi arttığında üre düzeyinin de düşmesi ilacın böbrek koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada ALT düzeyleri açısından çalışma grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. AST düzeyi yüksek doz liraglutit ve metformin grubu ile düşük doz liraglutit grubu karşılaştırıldığında iki grupta da düşük doz liraglutit grubuna göre yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu ile deney grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Guo ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında diyabetik ratlara 6 hafta boyunca liraglutit tedavisi uygulandıktan sonra bazı biyokimyasal parametreler ölçülmüş ALT ve AST düzeyleri liraglutit tedavisinden sonra anlamlı düzeyde düşüş göstermiştir (Guo ve ark., 2018). Yasmin ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda ALT ve AST seviyelerinde önemli düzeyde artış gözlenmiş ve metformin tedavisi ile ALT, AST seviyelerinde anlamlı bir azalış tespit edilmiştir (Yasmin ve ark., 2021). Feng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tip 2 diyabetli 93 hasta liraglutit verilen grup, metformin verilen grup ve gliklazid verilen grup olmak üzere üçe ayrılmış, çalışmanın sonunda ALT düzeyleri her tedavi grubunda azalırken, AST düzeyleri açısından yalnızca liraglutit ve metformin verilen gruplarda anlamlı düzeyde düşüş görülmüştür (Feng ve ark., 2019). Çin'in Nankin şehrinde Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında 24 adet rat 3 gruba ayrılmış;1.grup standart diyet ile beslenen kontrol grubu, 2.grup yüksek yağlı diyet grubu,3.grup yüksek yağlı diyet ile beraber liraglutit verilen grup olmak üzere. Sıçanlara 12 hafta boyunca yüksek yağlı diyet verilmiş ve sonrasında deney grubuna 4 hafta boyunca liraglutit uygulanmış. Yüksek yağlı diyet grubunda ALT ve AST seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Liraglutit grubunda AST seviyelerinde anlamlı düzeyde bir değişiklik olmazken ALT seviyelerinde azalma görülmüştür (Zhang N. ve ark., 2020). Bu çalışmada ALT ve AST düzeylerinde verilen tedavilerle yüksek yağlı diyet verilen gruba göre anlamlı değişiklik olmamasının sebebi tedavinin süresinin literatürdeki çalışmalara kıyasla daha kısa süreli tedavi verilmesi olabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmada yüksek yağlı diyet grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında karaciğer ağırlığı daha yüksek olarak bulunmuş, yüksek doz ve düşük doz liraglutit

grubunda yüksek yağlı diyetle göre ve metformin grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Liraglutitin dozları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yasmin ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda karaciğer ağırlığı kontrol grubundaki sıçanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Metformin tedavisinin yüksek yağlı beslenen sıçanlarda karaciğer ağırlığını azalttığı görülmüştür (Yasmin ve ark., 2021). Namekawa ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir hayvan çalışmasında liraglutit verilen grupta karaciğer ağırlığı kontrol grubuna göre doza bağlı olarak anlamlı düzeyde azalmıştır (Namekawa ve ark., 2018). Tølbøl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hayvanlar 30 hafta yüksek yağlı diyet ile beslenmiş daha sonra 2 haftalık bir liraglutit, elafibranor ve obetikolik asit tedavisi uygulanmış tedavi sonrasında karaciğer ağırlığı liraglutit verilen grupta anlamlı düzeyde düşmüştür (Tølbøl ve ark., 2018). Hakkak ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında obez ve zayıf sıçanlar rastgele gruplara ayrılmış, 10 hafta boyunca metformin tedavisi uygulanmıştır. Obez sıçanlarda karaciğer ağırlığı zayıf sıçanlara göre daha yüksek, metformin verilen obez grupta karaciğer ağırlığında anlamlı bir değişiklik olmazken karaciğer yağlanma puanı azalmış olarak bulunmuştur (Hakkak ve ark., 2021).

Bu çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenen bir grup sıçana 4 hafta boyunca 100mg/kg/gün metformin oral yoldan, bir grup sıçana 4 hafta boyunca liraglutit 1,2 mg /kg/gün ve diğer bir grup sıçana da 4 hafta boyunca liraglutit 2,4 mg /kg/gün liraglutit verildi. Çalışmanın sonunda Hs-CRP düzeyleri yüksek yağlı diyet verilen gruplarda kontrol grubuna göre artış gösterirken düşük doz ve yüksek doz liraglutit grubunda metformin grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Düşük doz ve yüksek doz liraglutit arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Danimarka'nın Kopenhag şehrinde Sandsdal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada katılımcılar, bir yıl boyunca rastgele egzersiz ve plasebo (egzersiz); liraglutit(3mg/gün) ve alışılmış aktivite (liraglutit); egzersiz ve liraglutit (kombinasyon); veya plasebo ve alışılmış aktivite (plasebo) olmak üzere dört gruba ayrılmış. Çalışmanın sonunda hs-CRP düzeylerinde liraglutit verilen grupta azalma saptanmış fakat plaseboya göre anlamlı bir farklılık görülmemiştir(Sandsdal ve ark., 2023). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 8 hafta boyunca bir grup diyabet hastasına 1-2 gr/gün metformin, bir grup diyabet hastasına 1,2mg/gün liraglutit verilmiş çalışmanın sonunda biyokimyasal parametreler ve hs-CRP bakılmıştır. Her iki grupta da hs-CRP anlamlı

ölçüde azalmıştır (Zhang Wen-Qiang ve ark., 2018). Bu çalışmada liraglutit verilen gruplarda metformin grubuna göre anlamlı azalma olmuş bunun sebebi olarak metformin tedavisinin süre olarak literatüre göre daha kısa olması olabilir.

Faheem ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında sıçanlar 8 hafta boyunca yüksek yağlı diyet ile beslenmiş, yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda kontrol grubuna göre TyG indeksi anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş (Faheem ve ark., 2020). Zepeda-Carrillo ve arkadaşlarının tip 2 diyabet hastalarında yaptığı bir çalışmada bir grup hastaya metformin monoterapisi verilmiş diğer iki gruba ise metforminle beraber insülin ve glibenklamidle beraber ikili terapiler uygulanmış. Metformin monoterapisi alan grupta TyG indeksinde anlamlı azalma görülmüş (Zepeda-Carrillo ve ark., 2022). Denimal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tip 2 diyabet hastalarına 6 ay boyunca liraglutit 1,2 mg/gün dozda subkutan uygulanmış, tedavi öncesi ve sonrasında metabolik parametreler değerlendirilmiş. TyG indekste liraglutit verilen grupta anlamlı derecede azalma görülmüş (Denimal ve ark., 2023).

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda liraglutit ve metformin tedavisinin metabolik parametrelerle ilişkilerinin araştırılması amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Çalışmaya dahil edilen hayvanların aynı yaşta aynı cinsten olması ve çalışmanın başında ölçülen vücut ağırlıklarının gruplar arasında farklılık göstermemesi grupların karşılaştırmalı çalışma için uygun örneklem olduğunu göstermektedir.
2. İlaç uygulamasına başlanacağı gün olan 42.günde sıçanların vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında yüksek yağlı diyet grubu kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.
3. Deneyin sonu olan 10.haftada sıçanların vücut ağırlıkları ve vücut kitle indeksleri açısından yüksek yağlı diyet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken düşük doz ve yüksek doz liraglutit grubunda yüksek yağlı diyet ve metformin grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. Liraglutitin dozları arasında vücut ağırlığını azaltma açısından anlamlı bir fark görülmedi.
4. Açlık plazma glukozu düzeyleri yüksek yağlı diyet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek, düşük doz ve yüksek doz liraglutit grubunda metformin grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olarak bulundu. Liraglutit dozları arasında anlamlı bir fark görülmedi.
5. Deney sonunda kan lipid düzeyleri ölçüldüğünde trigliserit düzeyi düşük doz ve yüksek doz liraglutit grubunda metformin ve yüksek yağlı diyet grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. LDL kolesterol düzeyi yüksek doz liraglutit ve metformin grubunda yüksek yağlı diyet grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü.
6. Deney sonunda bazı biyokimyasal parametrelere bakıldığında üre yüksek yağlı diyet verilen grupta, yüksek doz liraglutit verilen grupta ve metformin verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken kreatinin düşük ve yüksek doz liraglutit verilen grupta yüksek yağlı diyet grubuna göre daha yüksek bulundu. ALT düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmezken AST

düzeyleri yüksek doz liraglutit ve metformin grubunda düşük doz liraglutit grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

7. Deneyin sonunda karaciğer ağırlıkları karşılaştırıldığında yüksek yağlı diyet ile beslenen gruplarda tedavi verilen gruplar da dahil olmak üzere kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti. Düşük doz ve yüksek doz liraglutit verilen gruplarda metformin ve yüksek yağlı diyet grubuna kıyasla daha düşük olarak bulundu. Liraglutitin dozları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

8. Kardiyovasküler risk göstergesi olan TyG indeks düzeyleri yüksek yağlı diyet grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek iken düşük doz ve yüksek doz liraglutit grubunda metformin ve yüksek yağlı diyet grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.

9. TyG indekse benzer şekilde farklı bir kardiyovasküler risk göstergesi olarak kullanılan hs-CRP düzeyi metformin verilen grupta yüksek yağlı diyet ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek iken düşük doz ve yüksek doz liraglutit grubunda metformin grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük olarak bulundu. Liraglutitin dozları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

6.2. Öneriler

Son yıllarda artan doymuş yağ oranı yüksek gıdalarla beslenme ve hareketsiz yaşam şekli dislipidemi, tip-2 diyabet, hipertansiyon, obezite gibi metabolik bozuklukların görülme sıklığını artırmıştır. Bu şekilde ortaya çıkan dislipidemi, sekonder dislipidemi olarak adlandırılırken beraberinde kardiyovasküler hastalıklara da davetiye çıkarmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların önlenabilir risk faktörlerinden en önemlisi olarak değerlendirilebilir.

Yapılan çalışmada kullanılan liraglutit tedavisi vücut ağırlığını düşürmede ve vücut kitle indeksini iyileştirmede etkili bulunmuştur. Ayrıca kan lipidlerinden olan trigliserit düzeyini iyileştirici etkisi liraglutitin her iki dozunda da metformine üstün bulunmuş dozlar arasında ise fark olmaması ilacın düşük dozda da etkin tedaviyi sağlayabileceğini düşündürmüştür. Aynı zamanda yüksek doz liraglutit tedavisi LDL kolesterol üzerine etkili bulunmuş bu iki kolesterol üzerine etkili olması dislipidemi tedavisine alternatif olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Liraglutit tedavisinin kan şekeri düşürücü etkisi metformine üstün bulunmuş diyabet tedavisinde etkili tedavi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Diyabet ve dislipidemi birlikteliğinde güzel bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür.

Kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde kullanılan TyG indeks ve hs-CRP üzerinde liraglutit tedavisinin olumlu etkisi olması, liraglutitin bilinmeyen bir yönünü daha ortaya koymuştur. Kardiyovasküler riski düşürdüğü görülmüştür.

Diyabet veya prediyabet olmayan insülin direncini ölçemediğimiz durumlarda insülin hormonu gibi pahalı ve pratik olmayan yöntemleri kullanmadan TyG indeksini ölçerek, kardiyovasküler hastalıkları tarayabiliriz.

Bu sonuçların daha güvenilir değerlendirilebilmesi için daha fazla insan ve hayvan çalışmalarını barındıran, çok merkezli ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Abdelaal M, Le Roux CW, Docherty NG. 2017. Morbidity and mortality associated with obesity. *Annals of translational medicine* 5. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.107>
- Adukauskienė D, Čiginskienė A, Adukauskaitė A, Pentiokinienė D, Šlapikas R, Čeponienė I. 2016. Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology. *Medicina* 52;1-10. <https://doi.org/10.1016/j.medic.2015.12.001>
- Altmann SW, Davis HR, Jr., Zhu LJ, et al. 2004. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 303;1201-4. <https://doi.org/10.1126/science.1093131>
- Aykan HH, Özgül RK, Güzel A, Coşkun T, Dursun A. 2015. Ailevi Hiperkolesterolemili Hastaların Mutasyon Analiz Sonuçlarının Simone-Broome Kriterleriyle Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 9;176-83.
- Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, et al. 2014. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes* 63;3346-58. <https://doi.org/10.2337/db14-0302>
- Blackman A, Foster G, Zammit G, et al. 2016. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *International journal of obesity* 40;1310-9. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.52>
- Blüher M. 2019. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology* 15;288-98. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Bray G, Kim K, Wilding J, Federation WO. 2017. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity reviews* 18;715-23. <https://doi.org/10.1111/obr.12551>
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. 2009. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet* 374;39-47. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60659-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60659-0)
- Chen D, Jia D, Wu X, et al. 2020. A novel metformin derivative showed improvement of lipid metabolism in obese rats with type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 47;1382-92. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13302>
- Cho YM, Wideman RD, Kieffer TJ. 2013. Clinical application of glucagon-like Peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul)* 28;262-74. <https://doi.org/10.3803/enm.2013.28.4.262>
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. 2015. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *Jama* 314;687-99. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9676>
- Denimal D, Bergas V, Pais-De-Barros JP, et al. 2023. Liraglutide reduces plasma dihydroceramide levels in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 22;104. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01845-0>
- Faheem SA, Saeed NM, El-Naga RN, Ayoub IM, Azab SS. 2020. Hepatoprotective Effect of Cranberry Nutraceutical Extract in Non-alcoholic Fatty Liver Model in Rats: Impact on Insulin Resistance and Nrf-2 Expression. *Front Pharmacol* 11;218. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00218>
- Fedacko J, Takahashi T, Singh RB, et al. 2019. Globalization of diets and risk of noncommunicable diseases. The role of functional food security in global health: Elsevier; p. 87-107. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813148-0.00006-2>
- Feng WH, Bi Y, Li P, et al. 2019. Effects of liraglutide, metformin and gliclazide on body composition in patients with both type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A randomized trial. *J Diabetes Investig* 10;399-407. <https://doi.org/10.1111/jdi.12888>
- Ferrier DR. 2017. Lippincott illustrated reviews: biochemistry: Wolters Kluwer.
- Goldstein JL, Brown MS. 2009. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29;431-8. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179564>
- Gropper SS, Smith JL. 2012. Advanced nutrition and human metabolism: Cengage Learning.
- Guo J, Li C, Yang C, et al. 2018. Liraglutide reduces hepatic glucolipotoxicity-induced liver cell apoptosis through NRF2 signaling in Zucker diabetic fatty rats. *Mol Med Rep* 17;8316-24. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8919>
- Günbatar N. 2014. Ratlarda yüksek oranda doymuş yağlı diyet ile aralıklı beslemenin deneysel kolon kanseri gelişimi ve bazı serum inflamasyon markırları üzerine etkisi.

- Hakkak R, Rose S, Spray B, Kozaczek M, Korourian S. 2021. Effects of obesity and 10 weeks metformin treatment on liver steatosis. *Biomed Rep* 14;49. <https://doi.org/10.3892/br.2021.1425>
- Han Q, Yeung SC, Ip MSM, Mak JCW. 2018. Dysregulation of cardiac lipid parameters in high-fat high-cholesterol diet-induced rat model. *Lipids Health Dis* 17;255. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0905-3>
- Harada N. 2020. Effects of metformin on blood glucose levels and bodyweight mediated through intestinal effects. *J Diabetes Investig* 11;1420-1. <https://doi.org/10.1111/jdi.13301>
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. 2017. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice* 23;1-87. <https://doi.org/10.4158/ep171764.appgl>
- Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Tang-Christensen M, Bjerre Knudsen L. 2012. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying—long lasting effects on body weight. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14;531-8. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01557.x>
- Kamath DY, Xavier D, Sigamani A, Pais P. 2015. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *The Indian journal of medical research* 142;261. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.166582>
- Kovacs P, Hajnal A. 2022. Short-term high-fat diet consumption increases body weight and body adiposity and alters brain stem taste information processing in rats. *Chem Senses* 47. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjac020>
- Ladenheim EE. 2015. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug design, development and therapy* 9;1867. <https://doi.org/10.2147/dddt.s58459>
- Li H, Wang S, Wang S, et al. 2022. Atorvastatin Inhibits High-Fat Diet-Induced Lipid Metabolism Disorders in Rats by Inhibiting Bacteroides Reduction and Improving Metabolism. *Drug Des Devel Ther* 16;3805-16. <https://doi.org/10.2147/dddt.s379335>
- Liu AG, Ford NA, Hu FB, Zelman KM, Mozaffarian D, Kris-Etherton PM. 2017a. A healthy approach to dietary fats: understanding the science and taking action to reduce consumer confusion. *Nutrition journal* 16;1-15. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0271-4>
- Liu Y, Jiang X, Chen X. 2017b. Liraglutide and Metformin alone or combined therapy for type 2 diabetes patients complicated with coronary artery disease. *Lipids Health Dis* 16;227. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0609-0>
- Luo J, Yang H, Song BL. 2020. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 21;225-45. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0190-7>
- Marques C, Meireles M, Norberto S, et al. 2016. High-fat diet-induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley Rat. *Adipocyte* 5;11-21. <https://doi.org/10.1080/21623945.2015.1061723>
- Matić A, Vuković R, Heffer M, et al. 2021. Sex differences in oxidative stress level and antioxidative enzymes expression and activity in obese pre-diabetic elderly rats treated with metformin or liraglutide. *Croat Med J* 62;215-26. <https://doi.org/10.3325/cmj.2021.62.215>
- Me EEV, Derneği A. 2021. TANI ve TEDAVİ KILAVUZU.
- Meier JJ. 2012. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 8;728-42. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.140>
- Mirazi N, Shoaie J, Khazaei A, Hosseini A. 2015. A comparative study on effect of metformin and metformin-conjugated nanotubes on blood glucose homeostasis in diabetic rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 40;343-8. <https://doi.org/10.1007/s13318-014-0213-x>
- Morgan A, Mooney KM, Wilkinson SJ, Pickles N, Mc Auley MT. 2016. Cholesterol metabolism: A review of how ageing disrupts the biological mechanisms responsible for its regulation. *Ageing research reviews* 27;108-24. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.03.008>
- Namekawa J, Nemoto S, Sunada G, et al. 2018. Characteristics of WBN/Kob diabetic fatty rats supplemented with a fructose-rich diet as a metabolic syndrome model: response to a GLP-1 receptor agonist. *J Vet Med Sci* 80;1515-23. <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0306>
- Ognik K, Dworżański W, Sembratowicz I, et al. 2021. The effect of the high-fat diet supplemented with various forms of chromium on rats body composition, liver metabolism and organ histology Cr in liver metabolism and histology of selected organs. *J Trace Elem Med Biol* 64;126705. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126705>
- Özaçmak HS, Bayraktaroğlu T. Glukagon benzeri peptid-1'in sinir sistemi ve iştah kontrolü üzerine etkileri. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi* 1;1-6.
- Öztürk B, Çiftçi İ, Ecer B, Gökyaprak SM, Onmaz DE. 2021. Biochemical and hematological profiles of wistar rats at the Selcuk University experimental medicine research and application center.

- Eurasian Journal of Veterinary Sciences 37;259-64.
<https://doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2021.351>
- Park JB, Lee CS, Jang JH, et al. 2012. Phospholipase signalling networks in cancer. *Nat Rev Cancer* 12;782-92. <https://doi.org/10.1038/nrc3379>
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. 2015. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *New England Journal of Medicine* 373;11-22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1411892>
- Rağbetli C. 2009. Hiperlipidemi. *Van Tıp Dergisi* 16;43-7.
- Rahalkar AR, Giffen F, Har B, et al. 2009. Novel LPL mutations associated with lipoprotein lipase deficiency: two case reports and a literature review. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 87;151-60. <https://doi.org/10.1139/y09-005>
- Ramvalho L, Da Jornada MN, Antunes LC, Hidalgo MP. 2017. Metabolic disturbances due to a high-fat diet in a non-insulin-resistant animal model. *Nutr Diabetes* 7:e245. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.47>
- Ratnayake WN, Galli C. 2009. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism. *Annals of nutrition & metabolism* 55;8-43. <https://doi.org/10.1159/000228994>
- Saberi M, Woods N-B, De Luca C, et al. 2009. Hematopoietic cell-specific deletion of toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice. *Cell metabolism* 10;419-29. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.09.006>
- Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez JA. 2016. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur J Clin Invest* 46;189-97. <https://doi.org/10.1111/eci.12583>
- Sanders TA. 2016. Introduction: the role of fats in human diet. *Functional dietary lipids*;1-20. <https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-247-1.00001-6>
- Sandsdal RM, Juhl CR, Jensen SBK, et al. 2023. Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 22;41. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01765-z>
- Sara ÇŞ, Gökay N, Mehmet G. 2022. Yüksek Trigliserit Glukoz İndeksi Kalp Yetmezliği Varlığıyla İlişkilidir. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 85;51-8.
- Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, et al. 2006. Oxidation of apolipoprotein B-containing lipoproteins and serum paraoxonase/arylesterase activities in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 30;1103-8. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.04.012>
- Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. 2014. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *The Journal of clinical investigation* 124;4473-88. <https://doi.org/10.1172/jci75276>
- Shafiee MN. Dietary fats: health and consumers. *Int J Health Sci Res.* 2019; 9(1):270-274.
- Shattat GF. 2015. A review article on hyperlipidemia: types, treatments and new drug targets. *Biomedical and Pharmacology Journal* 7;399-409. <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/504>
- Sinan ÜY, Sansoy V. 2014. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, genetics, diagnosis, and screening. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi: Türk Kardiyoloji Derneginin Yayın Organidir* 42;1-9.
- Small L, Brandon AE, Turner N, Cooney GJ. 2018. Modeling insulin resistance in rodents by alterations in diet: what have high-fat and high-calorie diets revealed? *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 314;E251-E65. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00337.2017>
- Tanrıkulu S. 2004. Koroner arter hastalığı olgularında kolesterol ester transfer protein polimorfizminin araştırılması. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Temd DM, Tanı K. Tedavi ve İzlem Kılavuzu; 2022. Diyabet Tanı Yöntemleri.
- Terrados N, Valcárcel G, Venta R. 2010. New cardiovascular risk factors and physical activity. *Apunts. Medicina de l'Esport* 45;201-8. <https://doi.org/10.1016/j.apunts.2010.04.004>
- Tokgözoğlu L. Introduction to 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemia. *Updates in Cardiology of the Turkish Society of Cardiology* 3;1-2. <https://dx.doi.org/10.5543/ucard.2019.25744>
- Tølbøl KS, Kristiansen MN, Hansen HH, et al. 2018. Metabolic and hepatic effects of liraglutide, obeticholic acid and elafibranor in diet-induced obese mouse models of biopsy-confirmed

- nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 24;179-94. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i2.179>
- Verma N. 2016. Introduction to hyperlipidemia and its treatment: A review. *Int J Curr Pharm Res* 9;6-14.
- Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. 2013. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *International journal of obesity* 37;1443-51. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.120>
- Wang X, Chen S, Lv D, et al. 2021. Liraglutide suppresses obesity and promotes browning of white fat via miR-27b in vivo and in vitro. *J Int Med Res* 49. <https://doi.org/10.1177/03000605211055059>
- Wharton S, Kuk JL, Luszczynski M, Kamran E, Christensen RA. 2019. Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight regain post-bariatric surgery. *Clinical obesity* 9;e12323. <https://doi.org/10.1111/cob.12323>
- Yalçın A, Çetin M. 2001. Plazma lipoproteinleri ve klinik önemi. *J Fac Vet Med* 20;123-9.
- Yasmin T, Rahman MM, Khan F, et al. 2021. Metformin treatment reverses high fat diet- induced non-alcoholic fatty liver diseases and dyslipidemia by stimulating multiple antioxidant and anti-inflammatory pathways. *Biochem Biophys Rep* 28;101168. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101168>
- Yen C-LE, Stone SJ, Koliwad S, Harris C, Farese RV. 2008. Thematic review series: glycerolipids. DGAT enzymes and triacylglycerol biosynthesis. *Journal of lipid research* 49;2283-301. <https://doi.org/10.1194/jlr.r800018-jlr200>
- Zepeda-Carrillo EA, Ramos-Lopez O, Martínez-López E, et al. 2022. Effect of Metformin on Glycemic Control Regarding Carriers of the SLC22A1/OCT1 (rs628031) Polymorphism and Its Interactions with Dietary Micronutrients in Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 15;1771-84. <https://doi.org/10.2147/dmso.s354579>
- Zhang N, Tao J, Gao L, et al. 2020. Liraglutide Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Modulating Gut Microbiota in Rats Administered a High-Fat Diet. *Biomed Res Int* 2020;2947549.
- Zhang W-Q, Tian Y, Chen X-M, Wang L-F, Chen C-C, Qiu C-M. 2018. Liraglutide ameliorates beta-cell function, alleviates oxidative stress and inhibits low grade inflammation in young patients with new-onset type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 10;1-8. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0392-8>
- Zirnheld KH, Warner DR, Warner JB, Hardesty JE, McClain CJ, Kirpich IA. 2019. Dietary fatty acids and bioactive fatty acid metabolites in alcoholic liver disease. *Liver Research* 3;206-17. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2019.10.001>

8. ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN RATLARDA LİRAGLUTİT VE METFORMİN TEDAVİSİNİN METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan: Dr. Ayşe Cansu PARLAK

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ/Konya, 2023

Giriş: Bu çalışmanın amacı yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda liraglutit ve metformin tedavisinin metabolik parametreler ile ilişkilerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma; 18.01.2023-28.03.2023 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmada ortalama 456g (419-490g) ağırlığındaki 16 haftalık sağlıklı yetişkin Wistar türü albino erkek sıçanlar kullanıldı. Toplam 36 adet Wistar türü erkek sıçan 5 gruba ayrıldı:(1) kontrol grubu (KG), (2) yüksek yağlı diyet grubu (YYD), (3) düşük doz liraglutit grubu (YYD+DDL), (4) yüksek doz liraglutit grubu (YYD+YDL), (5) metformin grubu (YYD+M). Kontrol grubu dışındaki gruplar 10 hafta boyunca yüksek yağlı diyet ile beslenirken deneyin son 4 haftasında 3. gruba düşük doz liraglutit (1,2mg/kg) subkutan yoldan, 4. gruba yüksek doz liraglutit (2,4 mg/kg) subkutan yoldan ve 5. gruba metformin oral yoldan uygulandı. Çalışmanın sonunda (10.haftada) ratların vücut ağırlıkları tartıldı, anestezi altında kan örnekleri alınarak biyokimyasal analiz yapıldı. Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra karaciğer diseke edilerek ağırlığı hassas terazi ile tartıldı.

Bulgular: Ratlara uygulanan 10 haftalık yüksek yağlı diyetin ardından yüksek yağlı diyet grubunda vücut ağırlığında anlamlı artış görüldü ($p<0,05$). Vücut ağırlıkları (VA), trigliserit düzeyleri, karaciğer ağırlıkları ve TyG indeks değerleri düşük doz ve yüksek doz liraglutit grubunda, yüksek yağlı diyet grubu ve metformin grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Vücut kitle indeksleri (VKİ) düşük doz ve yüksek doz liraglutit grubunda yüksek yağlı diyet grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktü bununla beraber yüksek doz liraglutit grubunda metformin grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktü($p<0,05$). LDL kolesterol düzeyleri yüksek doz liraglutit grubu ve metformin grubunda yüksek yağlı diyet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0,05$). Açlık plazma glukozu düşük doz ve yüksek doz liraglutit grubunda metformin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü ($p<0,05$). Hs-CRP'nin kontrol grubu, yüksek yağlı diyet grubu, düşük doz liraglutit ve yüksek doz liraglutit grubu metformin grubu ile karşılaştırıldığında metformin grubu diğer tüm gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlenmiştir($p<0,05$).

Sonuç: Yüksek yağlı diyet vücut ağırlığında, lipit düzeylerinde, açlık kan şekeri düzeylerinde ve karaciğer ağırlığında artışa yok açmaktadır. Diyabet tedavisinde kullanılan liraglutit ve metformin lipit düşürücü etkisiyle dislipidemi tedavisine alternatif olabilir.

Anahtar kelimeler: Dislipidemi, Liraglutit, Rat, Yüksek yağlı diyet

9. ABSTRACT

T.C.

SELCUK UNIVERSITY

MEDICAL SCHOOL

EVALUTION OF THE RELATIONSHIP OF LIRAGLUTIDE AND METFORMIN TREATMENT WITH METABOLIC PARAMETERS IN RATS FED A HIGH-FAT DIET

Prepared by: Dr. Ayşe Cansu PARLAK

Department of Family Medicine

SPECIALIZATION IN MEDICINE THESIS /Konya, 2023

Introduction: The aim of this study was to evaluate the relationship between liraglutide and metformin treatment with metabolic parameters in rats fed a high-fat diet.

Materials and Methods: This study; It was held between 18.01.2023 and 28.03.2023. In the study, 16-week-old healthy adult Wistar albino male rats weighing an average of 456g (419-490g) were used. A total of 36 Wistar male rats were divided into 5 groups: (1) control group (KG), (2) high-fat diet group (YYD), (3) low-dose liraglutide group (YYD+DDL), (4) high-dose liraglutide group (YYD+YDL), (5) metformin group (YYD+M). While the groups other than the control group were fed a high-fat diet for 10 weeks, in the last 4 weeks of the experiment, low-dose liraglutide (1.2mg/kg) was administered subcutaneously to the 3rd group, high-dose liraglutide (2.4 mg/kg) was administered subcutaneously to the 4th group, and 5 Group 1 was administered metformin orally. At the end of the study (at the 10th week), the body weights of the rats were weighed, blood samples were taken under anesthesia and biochemical analysis was performed. After the animals were sacrificed, the liver was dissected and weighed with a precision balance.

Results: After 10 weeks of high-fat diet applied to rats, a significant increase in body weight was observed in the high-fat diet group ($p<0.05$). Body weights (VA), triglyceride levels, liver weights and TyG index values were significantly lower in the low-dose and high-dose liraglutide group than in the high-fat diet group and metformin group ($p<0.05$). Body mass indexes (BMI) were significantly lower in the low-dose and high-dose liraglutide group than in the high-fat diet group, however, they were significantly lower in the high-dose liraglutide group than in the metformin group ($p<0.05$). LDL cholesterol levels were statistically significantly lower in the high-dose liraglutide group and metformin group compared to the high-fat diet group ($p<0.05$). Fasting plasma glucose was statistically significantly lower in the low-dose and high-dose liraglutide group compared to the metformin group ($p<0.05$). When the control group, high-fat diet group, low-dose liraglutide and high-dose liraglutide groups of Hs-CRP were compared with the metformin group, the metformin group was observed to be significantly higher than all other groups ($p<0.05$).

Conclusion: High-fat diet leads to no increase in body weight, lipid levels, fasting blood sugar levels and liver weight. Liraglutide and metformin therapy used in the treatment of diabetes may be an alternative to treatments with their lipid-lowering effectiveness.

Keywords: Dyslipidemia, High-fat diet, Liraglutide, Rat,

10.EKLER

10.1. Etik Kurul Onay

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ DENEYSEL TIP UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

Karar Sayısı:2022-41	Toplantı Tarihi:27.10.2022
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Duygu İlke Yıldırım ve Dr. Ayşe Cansu Parlak, Doç. Dr. Fikret Akyürek tarafından sunulan "Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Ratlarda Liraglutit ve Metformin Tedavisinin Metabolik Parametreler ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi" başlıklı uzmanlık tezi projesi kurul tarafından değerlendirildi. Projede belirtilen anesteziik maddenin (Ksilazin 10 mg/kg. Ketamin 60 mg/kg) kullanılması uygun görülmüştür. Projede belirtilen ve istatistiksel olarak en güvenilir sonuç elde edilebilecek asgari sayıda kullanılacak olan (36 adet sıçan) hayvan sayısı uygun görülmüştür. Projenin hayvan deneylerine ilişkin yönlerinin Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde belirtilen "Etik Kurallar" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir. Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde yer alan kurallar ve belirtilen "Hayvan Deneyleri İle İlgili Etik İlkeler" saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında "Etik Kurul Yönergesi İlkelerine Uyulduğuna", çalışmanın deneysel kısmını yapacak çalışmacının "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikasına" sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "uygun" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.	

7. KAYNAKÇA

- Abdelaal M, Le Roux CW, Docherty NG. 2017. Morbidity and mortality associated with obesity. *Annals of translational medicine* 5.
- Adukauskienė D, Čiginskienė A, Adukauskaitė A, Pentiokinienė D, Šlapikas R, Čeponienė I. 2016. Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology. *Medicina* 52;1-10.
- Altmann SW, Davis HR, Jr., Zhu LJ, et al. 2004. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 303;1201-4.
- Aykan HH, Özgül RK, Güzel A, Coşkun T, Dursun A. 2015. Ailevi Hiperkolesterolemili Hastaların Mutasyon Analiz Sonuçlarının Simone-Broome Kriterleriyle Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 9;176-83.
- Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, et al. 2014. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes* 63;3346-58.
- Blackman A, Foster G, Zammit G, et al. 2016. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *International journal of obesity* 40;1310-9.
- Blüher M. 2019. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology* 15;288-98.
- Bray G, Kim K, Wilding J, Federation WO. 2017. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity reviews* 18;715-23.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. 2009. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet* 374;39-47.
- Chen D, Jia D, Wu X, et al. 2020. A novel metformin derivative showed improvement of lipid metabolism in obese rats with type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 47;1382-92.
- Cho YM, Wideman RD, Kieffer TJ. 2013. Clinical application of glucagon-like Peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul)* 28;262-74.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. 2015. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *Jama* 314;687-99.
- Denimal D, Bergas V, Pais-De-Barros JP, et al. 2023. Liraglutide reduces plasma dihydroceramide levels in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 22;104.
- Faheem SA, Saeed NM, El-Naga RN, Ayoub IM, Azab SS. 2020. Hepatoprotective Effect of Cranberry Nutraceutical Extract in Non-alcoholic Fatty Liver Model in Rats: Impact on Insulin Resistance and Nrf-2 Expression. *Front Pharmacol* 11;218.
- Fedacko J, Takahashi T, Singh RB, et al. 2019. Globalization of diets and risk of noncommunicable diseases. The role of functional food security in global health: Elsevier; p. 87-107.
- Feng WH, Bi Y, Li P, et al. 2019. Effects of liraglutide, metformin and gliclazide on body composition in patients with both type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A randomized trial. *J Diabetes Investig* 10;399-407.
- Ferrier DR. 2017. Lippincott illustrated reviews: biochemistry: Wolters Kluwer.
- Goldstein JL, Brown MS. 2009. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29;431-8.
- Gropper SS, Smith JL. 2012. Advanced nutrition and human metabolism: Cengage Learning.

- Guo J, Li C, Yang C, et al. 2018. Liraglutide reduces hepatic glucolipotoxicity-induced liver cell apoptosis through NRF2 signaling in Zucker diabetic fatty rats. *Mol Med Rep* 17;8316-24.
- Günbatar N. 2014. Ratlarda yüksek oranda doymuş yağlı diyet ile aralıklı beslemenin deneysel kolon kanseri gelişimi ve bazı serum inflamasyon markırları üzerine etkisi.
- Hakkak R, Rose S, Spray B, Kozaczek M, Korourian S. 2021. Effects of obesity and 10 weeks metformin treatment on liver steatosis. *Biomed Rep* 14;49.
- Han Q, Yeung SC, Ip MSM, Mak JCW. 2018. Dysregulation of cardiac lipid parameters in high-fat high-cholesterol diet-induced rat model. *Lipids Health Dis* 17;255.
- Harada N. 2020. Effects of metformin on blood glucose levels and bodyweight mediated through intestinal effects. *J Diabetes Investig* 11;1420-1.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. 2017. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice* 23;1-87.
- Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Tang-Christensen M, Bjerre Knudsen L. 2012. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying—long lasting effects on body weight. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14;531-8.
- Kamath DY, Xavier D, Sigamani A, Pais P. 2015. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *The Indian journal of medical research* 142;261.
- Kovacs P, Hajnal A. 2022. Short-term high-fat diet consumption increases body weight and body adiposity and alters brain stem taste information processing in rats. *Chem Senses* 47.
- Ladenheim EE. 2015. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug design, development and therapy* 9;1867.
- Li H, Wang S, Wang S, et al. 2022. Atorvastatin Inhibits High-Fat Diet-Induced Lipid Metabolism Disorders in Rats by Inhibiting Bacteroides Reduction and Improving Metabolism. *Drug Des Devel Ther* 16;3805-16.
- Liu AG, Ford NA, Hu FB, Zelman KM, Mozaffarian D, Kris-Etherton PM. 2017a. A healthy approach to dietary fats: understanding the science and taking action to reduce consumer confusion. *Nutrition journal* 16;1-15.
- Liu Y, Jiang X, Chen X. 2017b. Liraglutide and Metformin alone or combined therapy for type 2 diabetes patients complicated with coronary artery disease. *Lipids Health Dis* 16;227.
- Luo J, Yang H, Song BL. 2020. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 21;225-45.
- Marques C, Meireles M, Norberto S, et al. 2016. High-fat diet-induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley Rat. *Adipocyte* 5;11-21.
- Matić A, Vuković R, Heffer M, et al. 2021. Sex differences in oxidative stress level and antioxidative enzymes expression and activity in obese pre-diabetic elderly rats treated with metformin or liraglutide. *Croat Med J* 62;215-26.
- Me EEV, Derneği A. 2021. TANI ve TEDAVİ KILAVUZU.
- Meier JJ. 2012. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 8;728-42.
- Mirazi N, Shoaie J, Khazaei A, Hosseini A. 2015. A comparative study on effect of metformin and metformin-conjugated nanotubes on blood glucose homeostasis in diabetic rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 40;343-8.
- Morgan A, Mooney KM, Wilkinson SJ, Pickles N, Mc Auley MT. 2016. Cholesterol metabolism: A review of how ageing disrupts the biological mechanisms responsible for its regulation. *Ageing research reviews* 27;108-24.

- Namekawa J, Nemoto S, Sunada G, et al. 2018. Characteristics of WBN/Kob diabetic fatty rats supplemented with a fructose-rich diet as a metabolic syndrome model: response to a GLP-1 receptor agonist. *J Vet Med Sci* 80;1515-23.
- Ognik K, Dworżański W, Sembratowicz I, et al. 2021. The effect of the high-fat diet supplemented with various forms of chromium on rats body composition, liver metabolism and organ histology Cr in liver metabolism and histology of selected organs. *J Trace Elem Med Biol* 64;126705.
- Özaçmak HS, Bayraktaroğlu T. Glukagon benzeri peptid-1'in sinir sistemi ve iştah kontrolü üzerine etkileri. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi* 1;1-6.
- Öztürk B, Çiftçi İ, Ecer B, Gökyaprak SM, Onmaz DE. 2021. Biochemical and hematological profiles of wistar rats at the Selcuk University experimental medicine research and application center. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences* 37;259-64.
- Park JB, Lee CS, Jang JH, et al. 2012. Phospholipase signalling networks in cancer. *Nat Rev Cancer* 12;782-92.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. 2015. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *New England Journal of Medicine* 373;11-22.
- Rağbetli C. 2009. Hiperlipidemi. *Van Tıp Dergisi* 16;43-7.
- Rahalkar AR, Giffen F, Har B, et al. 2009. Novel LPL mutations associated with lipoprotein lipase deficiency: two case reports and a literature review. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 87;151-60.
- Ramalho L, Da Jornada MN, Antunes LC, Hidalgo MP. 2017. Metabolic disturbances due to a high-fat diet in a non-insulin-resistant animal model. *Nutr Diabetes* 7;e245.
- Ratnayake WN, Galli C. 2009. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism. *Annals of nutrition & metabolism* 55;8-43.
- Saberi M, Woods N-B, De Luca C, et al. 2009. Hematopoietic cell-specific deletion of toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice. *Cell metabolism* 10;419-29.
- Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez JA. 2016. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur J Clin Invest* 46;189-97.
- Sanders TA. 2016. Introduction: the role of fats in human diet. *Functional dietary lipids*;1-20.
- Sandsdal RM, Juhl CR, Jensen SBK, et al. 2023. Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 22;41.
- Sara ÇŞ, Gökay N, Mehmet G. 2022. YÜKSEK TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ KALP YETMEZLİĞİ VARLIĞIYLA İLİŞKİLİDİR. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 85;51-8.
- Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, et al. 2006. Oxidation of apolipoprotein B-containing lipoproteins and serum paraoxonase/arylesterase activities in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 30;1103-8.
- Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. 2014. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *The Journal of clinical investigation* 124;4473-88.
- Shafiee MN. 2015. Dietary Fats: Health and Consumers. *Diabetes*;13.
- Shattat GF. 2015. A review article on hyperlipidemia: types, treatments and new drug targets. *Biomedical and Pharmacology Journal* 7;399-409.
- Sinan ÜY, Sansoy V. 2014. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, genetics, diagnosis, and screening. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin Yayin Organidir* 42;1-9.

- Small L, Brandon AE, Turner N, Cooney GJ. 2018. Modeling insulin resistance in rodents by alterations in diet: what have high-fat and high-calorie diets revealed? *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 314;E251-E65.
- Tanrikulu S. 2004. Koroner arter hastalığı olgularında kolesterol ester transfer protein polimorfizminin araştırılması. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Temd DM, Tanı K. Tedavi ve İzlem Kılavuzu; 2019. Diyabet Tanı Yöntemleri.
- Terrados N, Valcárcel G, Venta R. 2010. New cardiovascular risk factors and physical activity. *Apunts. Medicina de l'Esport* 45;201-8.
- Tokgözoğlu L. Introduction to 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemia. *UPDATES IN CARDIOLOGY OF THE TURKISH SOCIETY OF CARDIOLOGY* 3;1-2.
- Tølbøl KS, Kristiansen MN, Hansen HH, et al. 2018. Metabolic and hepatic effects of liraglutide, obeticholic acid and elafibranor in diet-induced obese mouse models of biopsy-confirmed nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 24;179-94.
- Verma N. 2016. Introduction to hyperlipidemia and its treatment: A review. *Int J Curr Pharm Res* 9;6-14.
- Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. 2013. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *International journal of obesity* 37;1443-51.
- Wang X, Chen S, Lv D, et al. 2021. Liraglutide suppresses obesity and promotes browning of white fat via miR-27b in vivo and in vitro. *J Int Med Res* 49;3000605211055059.
- Wharton S, Kuk JL, Luszczynski M, Kamran E, Christensen RA. 2019. Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight regain post-bariatric surgery. *Clinical obesity* 9;e12323.
- Yalçın A, Çetin M. 2001. Plazma lipoproteinleri ve klinik önemi. *J Fac Vet Med* 20;123-9.
- Yasmin T, Rahman MM, Khan F, et al. 2021. Metformin treatment reverses high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver diseases and dyslipidemia by stimulating multiple antioxidant and anti-inflammatory pathways. *Biochem Biophys Rep* 28;101168.
- Yen C-LE, Stone SJ, Koliwad S, Harris C, Farese RV. 2008. Thematic review series: glycerolipids. DGAT enzymes and triacylglycerol biosynthesis. *Journal of lipid research* 49;2283-301.
- Zepeda-Carrillo EA, Ramos-Lopez O, Martínez-López E, et al. 2022. Effect of Metformin on Glycemic Control Regarding Carriers of the SLC22A1/OCT1 (rs628031) Polymorphism and Its Interactions with Dietary Micronutrients in Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 15;1771-84.
- Zhang N, Tao J, Gao L, et al. 2020. Liraglutide Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Modulating Gut Microbiota in Rats Administered a High-Fat Diet. *Biomed Res Int* 2020;2947549.
- Zhang W-Q, Tian Y, Chen X-M, Wang L-F, Chen C-C, Qiu C-M. 2018. Liraglutide ameliorates beta-cell function, alleviates oxidative stress and inhibits low grade inflammation in young patients with new-onset type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 10;1-8.
- Zirnheld KH, Warner DR, Warner JB, Hardesty JE, McClain CJ, Kirpich IA. 2019. Dietary fatty acids and bioactive fatty acid metabolites in alcoholic liver disease. *Liver Research* 3;206-17.

7. KAYNAKÇA

- Abdelaal M, Le Roux CW , Docherty NG. 2017. Morbidity and mortality associated with obesity. *Annals of translational medicine* 5.
- Adukauskienė D, Čiginskienė A, Adukauskaitė A, Pentiokinienė D, Šlapikas R , Čeponienė I. 2016. Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology. *Medicina* 52;1-10.
- Altmann SW, Davis HR, Jr., Zhu LJ, et al. 2004. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 303;1201-4.
- Aykan HH, Özgül RK, Güzel A, Coşkun T , Dursun A. 2015. Ailevi Hiperkolesterolemili Hastaların Mutasyon Analiz Sonuçlarının Simone-Broome Kriterleriyle Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 9;176-83.
- Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, et al. 2021. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Metabolites* 11.
- Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, et al. 2014. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes* 63;3346-58.
- Blackman A, Foster G, Zammit G, et al. 2016. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *International journal of obesity* 40;1310-9.
- Blüher M. 2019. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology* 15;288-98.
- Bray G, Kim K, Wilding J , Federation WO. 2017. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity reviews* 18;715-23.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. 2009. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet* 374;39-47.
- Chen D, Jia D, Wu X, et al. 2020. A novel metformin derivative showed improvement of lipid metabolism in obese rats with type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 47;1382-92.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. 2015. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *Jama* 314;687-99.
- Denimal D, Bergas V, Pais-De-Barros JP, et al. 2023. Liraglutide reduces plasma dihydroceramide levels in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 22;104.
- Faheem SA, Saeed NM, El-Naga RN, Ayoub IM , Azab SS. 2020. Hepatoprotective Effect of Cranberry Nutraceutical Extract in Non-alcoholic Fatty Liver Model in Rats: Impact on Insulin Resistance and Nrf-2 Expression. *Front Pharmacol* 11;218.

- Fedacko J, Takahashi T, Singh RB, et al. 2019. Globalization of diets and risk of noncommunicable diseases. The role of functional food security in global health: Elsevier; p. 87-107.
- Feingold KR. 2000. Introduction to Lipids and Lipoproteins. In: Feingold, KR, Anawalt, B, Blackman, MR, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
- Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; p.
- Feng WH, Bi Y, Li P, et al. 2019. Effects of liraglutide, metformin and gliclazide on body composition in patients with both type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A randomized trial. *J Diabetes Investig* 10;399-407.
- Ferrier DR. 2017. Lippincott illustrated reviews: biochemistry: Wolters Kluwer.
- Goldstein JL, Brown MS. 2009. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29;431-8.
- Gropper SS, Smith JL. 2012. Advanced nutrition and human metabolism: Cengage Learning.
- Guo J, Li C, Yang C, et al. 2018. Liraglutide reduces hepatic glucolipotoxicity-induced liver cell apoptosis through NRF2 signaling in Zucker diabetic fatty rats. *Mol Med Rep* 17;8316-24.
- Günbatar N. 2014. Ratlarda yüksek oranda doymuş yağlı diyet ile aralıklı beslemenin deneysel kolon kanseri gelişimi ve bazı serum inflamasyon markırları üzerine etkisi.
- Hakkak R, Rose S, Spray B, Kozaczek M, Korourian S. 2021. Effects of obesity and 10 weeks metformin treatment on liver steatosis. *Biomed Rep* 14;49.
- Han Q, Yeung SC, Ip MSM, Mak JCW. 2018. Dysregulation of cardiac lipid parameters in high-fat high-cholesterol diet-induced rat model. *Lipids Health Dis* 17;255.
- Harada N. 2020. Effects of metformin on blood glucose levels and bodyweight mediated through intestinal effects. *J Diabetes Investig* 11;1420-1.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. 2017. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice* 23;1-87.
- Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Tang-Christensen M, Bjerre Knudsen L. 2012. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying—long lasting effects on body weight. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14;531-8.
- Kamath DY, Xavier D, Sigamani A, Pais P. 2015. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *The Indian journal of medical research* 142;261.
- Kovacs P, Hajnal A. 2022. Short-term high-fat diet consumption increases body weight and body adiposity and alters brain stem taste information processing in rats. *Chem Senses* 47.
- Ladenheim EE. 2015. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug design, development and therapy* 9;1867.
- Li H, Wang S, Wang S, et al. 2022. Atorvastatin Inhibits High-Fat Diet-Induced Lipid Metabolism Disorders in Rats by Inhibiting Bacteroides Reduction and Improving Metabolism. *Drug Des Devel Ther* 16;3805-16.
- Liu AG, Ford NA, Hu FB, Zelman KM, Mozaffarian D, Kris-Etherton PM. 2017a. A healthy approach to dietary fats: understanding the science and taking action to reduce consumer confusion. *Nutrition journal* 16;1-15.
- Liu Y, Jiang X, Chen X. 2017b. Liraglutide and Metformin alone or combined therapy for type 2 diabetes patients complicated with coronary artery disease. *Lipids Health Dis* 16;227.
- Luo J, Yang H, Song BL. 2020. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 21;225-45.
- Marques C, Meireles M, Norberto S, et al. 2016. High-fat diet-induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley Rat. *Adipocyte* 5;11-21.

- Matić A, Vuković R, Heffer M, et al. 2021. Sex differences in oxidative stress level and antioxidative enzymes expression and activity in obese pre-diabetic elderly rats treated with metformin or liraglutide. *Croat Med J* 62;215-26.
- Me EEV , Derneği A. 2021. TANI ve TEDAVİ KILAVUZU.
- Meier JJ. 2012. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 8;728-42.
- Mirazi N, Shoaie J, Khazaei A , Hosseini A. 2015. A comparative study on effect of metformin and metformin-conjugated nanotubes on blood glucose homeostasis in diabetic rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 40;343-8.
- Morgan A, Mooney KM, Wilkinson SJ, Pickles N , Mc Auley MT. 2016. Cholesterol metabolism: A review of how ageing disrupts the biological mechanisms responsible for its regulation. *Ageing research reviews* 27;108-24.
- Namekawa J, Nemoto S, Sunada G, et al. 2018. Characteristics of WBN/Kob diabetic fatty rats supplemented with a fructose-rich diet as a metabolic syndrome model: response to a GLP-1 receptor agonist. *J Vet Med Sci* 80;1515-23.
- Ognik K, Dworżański W, Sembratowicz I, et al. 2021. The effect of the high-fat diet supplemented with various forms of chromium on rats body composition, liver metabolism and organ histology Cr in liver metabolism and histology of selected organs. *J Trace Elem Med Biol* 64;126705.
- Özaçmak HS , Bayraktaroğlu T. Glukagon benzeri peptid-1'in sinir sistemi ve iştah kontrolü üzerine etkileri. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi* 1;1-6.
- Öztürk B, Çiftçi İ, Ecer B, Gökyaprak SM , Onmaz DE. 2021. Biochemical and hematological profiles of wistar rats at the Selcuk University experimental medicine research and application center. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences* 37;259-64.
- Park JB, Lee CS, Jang JH, et al. 2012. Phospholipase signalling networks in cancer. *Nat Rev Cancer* 12;782-92.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. 2015. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *New England Journal of Medicine* 373;11-22.
- Rağbetli C. 2009. Hiperlipidemi. *Van Tıp Dergisi* 16;43-7.
- Rahalkar AR, Giffen F, Har B, et al. 2009. Novel LPL mutations associated with lipoprotein lipase deficiency: two case reports and a literature review. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 87;151-60.
- Ramalho L, Da Jornada MN, Antunes LC , Hidalgo MP. 2017. Metabolic disturbances due to a high-fat diet in a non-insulin-resistant animal model. *Nutr Diabetes* 7;e245.
- Ratnayake WN , Galli C. 2009. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism. *Annals of nutrition & metabolism* 55;8-43.
- Saberi M, Woods N-B, De Luca C, et al. 2009. Hematopoietic cell-specific deletion of toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice. *Cell metabolism* 10;419-29.
- Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J , Martínez JA. 2016. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur J Clin Invest* 46;189-97.
- Sanders TA. 2016. Introduction: the role of fats in human diet. *Functional dietary lipids*;1-20.
- Sandsdal RM, Juhl CR, Jensen SBK, et al. 2023. Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 22;41.
- Sara ÇŞ, Gökay N , Mehmet G. 2022. YÜKSEK TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ KALP YETMEZLİĞİ VARLIĞIYLA İLİŞKİLİDİR. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 85;51-8.
- Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, et al. 2006. Oxidation of apolipoprotein B-containing lipoproteins and serum paraoxonase/arylesterase activities in major depressive

- disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 30;1103-8.
- Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. 2014. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *The Journal of clinical investigation* 124;4473-88.
- Shafiee MN. 2015. Dietary Fats: Health and Consumers. *Diabetes*;13.
- Shattat GF. 2015. A review article on hyperlipidemia: types, treatments and new drug targets. *Biomedical and Pharmacology Journal* 7;399-409.
- Sinan ÜY , Sansoy V. 2014. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, genetics, diagnosis, and screening. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin Yayin Organidir* 42;1-9.
- Small L, Brandon AE, Turner N , Cooney GJ. 2018. Modeling insulin resistance in rodents by alterations in diet: what have high-fat and high-calorie diets revealed? *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 314;E251-E65.
- Tanrikulu S. 2004. Koroner arter hastalığı olgularında kolesterol ester transfer protein polimorfizminin araştırılması. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Temd DM , Tanı K. Tedavi ve İzlem Kılavuzu; 2019. Diyabet Tanı Yöntemleri.
- Terrados N, Valcárcel G , Venta R. 2010. New cardiovascular risk factors and physical activity. *Apunts. Medicina de l'Esport* 45;201-8.
- Tokgözoğlu L. Introduction to 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemia. *UPDATES IN CARDIOLOGY OF THE TURKISH SOCIETY OF CARDIOLOGY* 3;1-2.
- Tølbøl KS, Kristiansen MN, Hansen HH, et al. 2018. Metabolic and hepatic effects of liraglutide, obeticholic acid and elafibranor in diet-induced obese mouse models of biopsy-confirmed nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 24;179-94.
- Verma N. 2016. Introduction to hyperlipidemia and its treatment: A review. *Int J Curr Pharm Res* 9;6-14.
- Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. 2013. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *International journal of obesity* 37;1443-51.
- Wang X, Chen S, Lv D, et al. 2021. Liraglutide suppresses obesity and promotes browning of white fat via miR-27b in vivo and in vitro. *J Int Med Res* 49;3000605211055059.
- Wharton S, Kuk JL, Luszczynski M, Kamran E , Christensen RA. 2019. Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight regain post-bariatric surgery. *Clinical obesity* 9;e12323.
- Yalçın A , Çetin M. 2001. Plazma lipoproteinleri ve klinik önemi. *J Fac Vet Med* 20;123-9.
- Yasmin T, Rahman MM, Khan F, et al. 2021. Metformin treatment reverses high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver diseases and dyslipidemia by stimulating multiple antioxidant and anti-inflammatory pathways. *Biochem Biophys Rep* 28;101168.
- Yen C-LE, Stone SJ, Koliwad S, Harris C , Farese RV. 2008. Thematic review series: glycerolipids. DGAT enzymes and triacylglycerol biosynthesis. *Journal of lipid research* 49;2283-301.
- Zepeda-Carrillo EA, Ramos-Lopez O, Martínez-López E, et al. 2022. Effect of Metformin on Glycemic Control Regarding Carriers of the SLC22A1/OCT1 (rs628031) Polymorphism and Its Interactions with Dietary Micronutrients in Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 15;1771-84.
- Zhang N, Tao J, Gao L, et al. 2020. Liraglutide Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Modulating Gut Microbiota in Rats Administered a High-Fat Diet. *Biomed Res Int* 2020;2947549.
- Zhang W-Q, Tian Y, Chen X-M, Wang L-F, Chen C-C , Qiu C-M. 2018. Liraglutide ameliorates beta-cell function, alleviates oxidative stress and inhibits low grade inflammation in

young patients with new-onset type 2 diabetes. Diabetology & Metabolic Syndrome 10;1-8.

Zirnheld KH, Warner DR, Warner JB, Hardesty JE, McClain CJ, Kirpich IA. 2019. Dietary fatty acids and bioactive fatty acid metabolites in alcoholic liver disease. Liver Research 3;206-17.

