

# Simvastatin Tedavisi ve Obezite Non-Diabetik Hiperkolesterolemik Hastalarda Homa İle Değerlendirilen İnsülin Direnci ve Beta Hücre Fonksiyonunu Etkiler

Nuri Haksever\*

Ali Vardar\*\*

Mustafa Demirci\*\*\*

\* Kasımpaşa Deniz Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, İstanbul

\*\* Kasımpaşa Deniz Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

\*\*\* Gölcük Deniz Hastanesi Biokimya Kliniği, Kocaeli

Hiperkolesterolemi ve obezite koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olup insülin direnci de diğer risk faktörleri arasındadır. Kolesterol düşürücü tedavi ile bu risk faktörlerinden birini azaltmaya çalışırken insülin direnci ve insülin sekresyon kapasitesinde oluşan değişiklikleri tespit amacıyla bu çalışmayı planladık.

Non-diabetik, hiperkolesterolemili obez 72 hasta (yaşları  $46 \pm 13$  yıl, vücut kitle indeksi (VKI)  $32.2 \pm 5.4$   $\text{kg/m}^2$ , kolesterol  $257 \pm 48$  mg/dl, glikolize hemoglobin (HbA1c)  $5.43 \pm 0.6$ ) ve non-diabetik, hiperkolesterolemili non-obez 15 hasta ( $43.4 \pm 12$  yıl,  $24.4 \pm 0.5$   $\text{kg/m}^2$ ,  $239 \pm 32$  mg/dl,  $4.9 \pm 0.8$ ), kontrol grubu olarak non-diabetik, hiperkolesterolemili, obez 20 hasta ( $47.1 \pm 10$  yıl,  $33.9 \pm 4.7$   $\text{kg/m}^2$ ,  $259 \pm 29$  mg/dl,  $5.2 \pm 0.3$ ) çalışmaya alındı. İnsülin direnci (ID) ve beta hücre fonksiyonu (Bhf) homeostasis model (HOMA) ile hesaplandı. Kontrol grubu hariç tüm hastalara diyetle birlikte günde 10 mg simvastatin 6 ay boyunca verildi.

Simvastatin kullanılan obez hiperkolesterolemik hastalarda çalışma sonunda kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri sırasıyla  $194 \pm 43$  mg/dl, ( $p < 0.0005$ )  $123 \pm 37$  mg/dl ( $p < 0.0005$ ) ve  $152 \pm 60$  mg/dl ( $p < 0.0005$ ) olurken, ID  $3.63 \pm 2.4$  ( $p > 0.05$ ) ve bhf  $236 \pm 166$  ( $p < 0.005$ ) oldu. ID'nde oluşan farklılık ile açlık kan şekeri farklılık ve ( $r = 0.74$ ;  $p < 0.0005$ ), VKI'deki farklılık ( $r = 0.52$ ;  $p < 0.0005$ ) arasında korrelasyon saptandı. HDL ve LDL kolesterol düzeylerindeki değişim ile negatif yönde korrelasyon (sırasıyla  $r = -0.35$ ;  $p < 0.05$ ,  $r = -0.25$ ;  $p < 0.05$ ) mevcuttu. Bhf ise VKI ve trigliserid düzeylerindeki farklılık ile uyumlu olarak değişti (sırasıyla  $r = 0.52$ ;  $p < 0.0005$ ,  $r = -0.28$ ;  $p < 0.03$ ). VKI  $< 25$   $\text{kg/m}^2$  olan hastalarda ID ve bhf istatistiksel arttı (sırasıyla  $3.23 \pm 2.94$ ,  $p > 0.05$ ;  $291 \pm 180$ ,  $p > 0.05$ ). Kolesteroldeki farklılık ve ID'ndeki farklılık arasında negatif korrelasyon saptandı ( $r = -0.68$ ;  $p < 0.005$ ).

Obez hastalarımızın ID değerlerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla  $3.58 \pm 2.25$  ve  $2.34 \pm 1.37$ ;  $p < 0.05$ ). HOMA Bhf ise kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla  $183 \pm 87$  ve  $143 \pm 125$ ;  $p > 0.05$ ).

İnsülin direncinin obez olgularda daha yüksek olduğunu ve simvastatin ile hiperkolesterolemi tedavisinin insülin direnci üzerine olumsuz etkisi olmadığını gösterdik. Non-obez hastalarda da ID'ndeki artış obeziteden bağımsız insülin direncini artıran başka bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Beta hücre fonksiyonu ise simvastatin tedavisi sırasında hem obez hem de non-obez hastalarda düzeldi.

Anahtar Sözcükler : Kolesterol, insülin direnci, obezite, simvastatin

## Yazışma Adresi

Nuri Haksever  
Acarkent C-196 Kavacık, İstanbul  
Tel : (0.532) 322 74 63  
Fax : (0.216) 467 02 54  
e-mail : nhaksever@hotmail.com

## Giriş

Obezite, bozulmuş glukoz toleransı, tip I ve II diabet, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi gibi metabolik bozukluklar ateroskleroz gelişimi için başlıca risk faktörleri arasındadır (1). İnsülin direnci de obeziteden bağımsız olarak koroner arter hastalığı patogenezinde önemli rol oynar (2-4). HOMA ile değerlendirilen insülin direnci aynı zamanda NIDDM gelişimi için kuvvetli bir önceden belirleyicidir (5).

Yükselmiş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri de koroner kalp hastalığı (KAH) için kuvvetli önceden belirleyicidir. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri kolesterol düzeylerini düşürerek KAH riskini azaltır ve KAH'nın primer ve sekonder korunmasında bu ajanlardan faydalanılır (6).

Statin kullanılarak serum kolesterol konsantrasyonu düşürülen çalışmalarda insülin direncinde değişiklik olduğu saptanmıştır (7-11). Biz yaptığımız bir çalışmada hiperkolesterolemi varlığının insülin direncinde değişime neden olmadığını bildirdik (12).

Eğer statin kullanımı ile KAH patogenezinde ve tip 2 diabet gelişiminde rol oynayan insülin direncinde değişim olur ve kolesterol konsantrasyonu ile korrelasyon gösterirse bu değişimi statinlerin kolesterol düşürücü etkisine bağlayabiliriz. Aksi takdirde insülin direncine etki eden faktör statinlerin başka mekanizmalar üzerinden etkisi olacaktır.

Bu nedenle non-diabetik hiperkolesterolemik hastalarda obezite varlığı veya yokluğunda düşük doz simvastatin tedavisinin insülin direnci üzerindeki etkisini inceledik. Ayrıca gene HOMA ile pankreas insülin sekresyon kapasitesinde oluşabilecek değişiklikleri değerlendirdik.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Haziran 2001 ve Ocak 2002 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Diabetik hastalar, obezite ve/veya hiperkolesterolemi tedavisi gören hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hipertansiyon varlığı ve tedavisi dikkate alınmadı. Çalışmamıza yazılı onay kağıdı veren 20'si kontrol olmak üzere 92'si obez toplam 107 non-diabetik hiperkolesterolemik hasta alındı. Tablo 1'de hasta karakteristikleri görülmektedir.

Tüm hastaların boyu ve kilosu ölçülüp vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Glikolize hemoglobin (HbA1c), glisemi, insülin, kolesterol, HDL ve LDL

Tablo 1. Hiperkolesterolemik hastalarımızın karakteristikleri

	Kontrol No	Obez 20	Non-obez 72	p 15
Age (year)	47±10	46±13	43±12	ns
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	33.9±4.7	32.2±5.4*	24.4±0.5*	<0.0005
HbA1c (%)	5.20±0.3	5.43±0.6^^	4.88±0.79^^	<0.05
Total-Kol. (mg/dl)	259±29	257±48	239±32	ns

p değerleri obez ve nonobez hastalar arasındaki farklılığı göstermektedir.

kolesterol ve trigliserid düzeylerini tespit amacıyla 12 saat açlık sonrası kanları alındı.

Kontrol grubu olarak ayrılan 20 hasta hariç, tüm hastalara obez olsun olmasın günde tek doz saat 22:00'da oral 10 mg simvastatin tedavisi başlandı. Tedaviye 24 hafta süre ile devam edildi. Bu süre sonunda başlangıç ölçümler tekrarlandı.

Hiperkolesterolemi olgularında obezitenin insülin direnci ve pankreas insülin sekresyonu üzerine etkisini görmek için hastaları obez ve non-obez olarak iki gruba ayırdık. 72 non-diabetik hiperkolesterolemili obez hasta ve VKİ<25 kg/m<sup>2</sup> olan 15 non-obez non diabetik hiperkolesterolemili hastaya çalışmaya alındı. Tablo 2'de bu iki gruba ait parametreler görülmektedir

Tablo 2. Obezitenin çalışmada gözlenen parametreler üzerine etkisi

	Kontrol	Obez	Non-obez	p
AKŞ (mg/dl)	90±8	95±13	96±15	ns
İnsülin (mU/l)	14.0±7.8	15.0±8.0	9.9±5.3	<0.005
HDL-C (mg/dl)	44±5.2	41.6±9.0	47.7±11.4	ns
LDL-C (mg/dl)	176±22	177±44	170±25	ns
Trigliserid (mg/dl)	202±87	192±114	102±35	<0.0005
İnsülin direnci	3.09±1,76	3.59±2.25	2.34±1.36	<0.01
hücre fonksiyonu	209±133	183±87	143±125	ns

İnsülin ölçümü için DPC coat a count insulin TKIN1 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) kiti kullanıldı. RIA yöntemi ile çalışıldı. HbA1c kolon kromatografisi yöntemiyle (13) ve İzolab HbA1c kiti kullanılarak, glikoz glikoz oksidaz yöntemiyle kolorimetrik olarak (13), trigliserid ve kolesterol enzimatik Trinder yöntemiyle (14), HDL-C çöktürücü olarak fosphotungstate/Mg kullanılarak enzimatik Trinder yöntemiyle (14) RA -1000 oto-analizöründe ölçüldü. LDL-C ise Friedewald formülüne göre hesaplandı (15).

İnsülin direnci (ID) ve beta hücre fonksiyonu (Bhf) homeostasis model (HOMA) ile hesaplandı (5).

ID = insülin x akş / 22. 5 (AKŞ mmol/lit).

HF = 20 x insülin /AKŞ-3.5, (AKŞ mmol/lit)

Tüm değerler ortalama  $\pm$  standard sapma olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki farklılığı göstermede "Student t test" kullanıldı. Anlamlılık (p) değeri olarak 0.05 kabul edildi. Değerler arasında korelasyonu göstermek için Pearson correlation coefficient kullanıldı. İstatistik hesapları SPSS programında yapıldı.

## Bulgular

Non-diabetik obez hiperkolesterolemik hastalarda simvastatin kullanımının insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu üzerine etkilerini Tablo 3'de görmekteyiz. Non-obez hastalarda elde edilen değerler Tablo 4'dedir.

**Tablo 3.** Simvastatin kullanılan obez hiperkolesterolemik hastalarda tedaviden önce ve sonra elde edilen değerler ve kontrol grubunun son değerleri

	Kontrol	Başlangıç	Son	p
No	20	72	72	
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	33.6 $\pm$ 4.6	32.2 $\pm$ 5.4	30.9 $\pm$ 5.0	<0.0005
AKŞ (mg/dl)	84 $\pm$ 8	95 $\pm$ 13	91 $\pm$ 9.0	<0.001
HbA1c (%)	5.03 $\pm$ 0.3	5.43 $\pm$ 0.6	5.37 $\pm$ 0.6	ns
İnsülin (mU/l)	13.1 $\pm$ 7.3	15.0 $\pm$ 8.0	16.0 $\pm$ 10.3	ns
Total-Kol. (mg/dl)	247 $\pm$ 30	257 $\pm$ 48	194 $\pm$ 43	<0.0005
HDL-C (mg/dl)	41.7 $\pm$ 5.1	41.6 $\pm$ 9.0	40.8 $\pm$ 7.7	ns
LDL-C (mg/dl)	167 $\pm$ 20	177 $\pm$ 44	123 $\pm$ 38	<0.0005
Trigliserid (mg/dl)	192 $\pm$ 73	192 $\pm$ 114	152 $\pm$ 60	<0.005
Insulin direnci	3.09 $\pm$ 1.76	3.58 $\pm$ 2.25	3.63 $\pm$ 2.39	ns
hücre fonksiyonu	213 $\pm$ 133	183 $\pm$ 87	236 $\pm$ 166	<0.0005

p değerleri başlangıç ve son değerler arasındaki farklılığı göstermektedir.

**Tablo 4.** Simvastatin kullanılan non-obez hiperkolesterolemik hastalarda tedaviden önce ve sonra elde edilen değerler

	Başlangıç	Son	p
No	15	15	
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 $\pm$ 0.5	25.7 $\pm$ 2.0	ns
AKŞ (mg/dl)	96 $\pm$ 15	84 $\pm$ 12	<0.05
HbA1c (%)	4.89 $\pm$ 0.8	5.26 $\pm$ 1.1	ns
İnsülin (mU/l)	9.9 $\pm$ 5.3	15.1 $\pm$ 13.5	ns
Total-Kol. (mg/dl)	239 $\pm$ 32	198 $\pm$ 42	<0.0005
HDL-C (mg/dl)	48 $\pm$ 11	41 $\pm$ 12	<0.05
LDL-C (mg/dl)	170 $\pm$ 25	127 $\pm$ 35	<0.0005
Trigliserid (mg/dl)	102 $\pm$ 35	149 $\pm$ 40	<0.05
İnsülin direnci	2.34 $\pm$ 1.36	3.24 $\pm$ 2.94	ns
hücre fonksiyonu	143 $\pm$ 125	291 $\pm$ 179	<0.0005

İnsülin direncinde ve beta hücre fonksiyonunda oluşan farklılığı etkileyen faktörleri saptamak amacıyla korelasyonlar incelendi. Bu korelasyonlar Tablo 5'de görülmektedir.

**Tablo 5.** İnsülin direnci ve beta hücre fonksiyonunda oluşan farklılıklar ile tedavi sonucunda diğer parametrelerde oluşan değişiklikler arasındaki korelasyonlar

	Group I		Group II	
	IR	cf	IR	cf
f VKÜ	0.52 (<0.0005)	0.52 (<0.0005)	-	-
f AKŞ	0.74 (<0.0005)	-	-	-
f Kolesterol	-0.23 (<0.05)	-	-0.68(<0.005)	-
f HDL-C	-0.35 (<0.003)	-	-	-
f LDL-C	-0.25 (<0.05)	-	-	-
f Triglisericid	-	-0.28 (<0.02)	-	-

Grup I: Obez hastalar, Grup II: Non-obez hastalar

## Tartışma

Obezitenin insülin direncine bilinen etkisi bu çalışmamızda da ortaya konmuştur. Obez hastalarımızdaki insülin direnci non-obez hastalarımızda görüldüğü gibi (sırasıyla 3.59 $\pm$ 2.25 ve 2.34 $\pm$ 1.36, p<0.01) anlamlı farklıydı. Bu çalışmamız hiperkolesterolemi varlığında da obezitenin insülin direnci üzerindeki etkisinin değişmediğini göstermektedir. Burada etkili faktörün trigliserid düzeyleri olduğu açıkça görülmektedir. Zira obez ve non-obez hastaların total kolesterol ve LDL-C düzeyleri arasında fark olmamakla birlikte trigliserid düzeylerinde anlamlı farklılık mevcuttur.

Çalışmada esas amacımız obezite ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkiye etki eden faktörleri tespit etmek değildir. Nordmann ve ark. hiperkolesteroleminin endotelial disfonksiyon ile birlikte olduğunu ve lipid düşürücü tedavinin endotelial disfonksiyonu geriye döndürebileceğini, ayrıca periferik arteriyel direnci ve hiperinsülinemiyi azaltabileceğini belirttiler (16). Statinler ile kolesterolün etkili bir şekilde düşürüldüğü bilinmektedir. Lipid düşürücü tedavi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltır (16,17).

Fakat insülin direncinin de KAH için bir risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen hiperkolesterolemili hastalarda statin kullanımı ile insülin direncinde oluşan değişikliği inceleyen çalışmalar yetersizdir. Bu noktadan hareketle amacımız statin kullanımının

insülin direnci üzerindeki etkisi ve obezite varlığının bu etkiyi ne oranda değiştirdiğidir.

Sheu ve ark. tip IIA hiperlipoproteinemili (HLP) hastalarda 3 ay pravastatin kullanımı ile total kolesterolün  $7.18 \pm 0.30$  den  $5.75 \pm 0.30$  mmol/L'ye, ( $p < 0.001$ ), LDL kolesterolün  $5.56 \pm 0.33$ 'den  $4.02 \pm 0.32$  mmol/L'ye ( $p < 0.001$ ) ve total kolesterolün HDL kolesterole oranının  $6.5 \pm 0.4$  dan  $4.6 \pm 0.4$ 'a ( $p < 0.001$ ) azaldığını ve benzer değişikliklerin tip IIB HLP'de de görüldüğünü bildirdiler. Tip IIB HLP'li hastaların LDL kolesterol metabolizmaları pravastatin tedavisi ile düzeldi ama hipertrigliseridemi, insülin direnci ve hiperinsülinemi düzelmedi ve biraz kötüleşti. (11). Bu çalışma pravastatinin hiperinsülinemiye etkili olmadığını ve insülin düzeylerinin trigliserid düzeyleri ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Chan ve ark. ise 1995 yılında yayınladıkları araştırmalarında antihipertansif ilaç kullanan hiperkolesterolemik hipertansif yaşlı hastalarda 6 ay süre ile 10 mg pravastatin kullanımı ile total kolesterolün %20, LDL- kolesterolün %25, trigliseridin %8 azaldığını ve HDL- kolesterol %5 oranında artarken açlık insülininin  $11.0 \pm 0.8$  mU/mL'den  $9.3 \pm 0.7$  mU/mL'ye ( $p = 0.06$ ) azalarak düzeldiğini bildirdiler (10). Bu çalışma pravastatin kullanımı ile açlık insülininde düzelmeyi göstermesine rağmen insülin direncindeki değişimi göstermemiştir. Ayrıca obezitenin rolü belirtilmemiştir.

Chan ve ark. bu sefer antihipertansif ilaç kullanan hiperkolesterolemik hipertansif yaşlı hastalarda 12 ay süre ile 15 mg pravastatin kullanımının total kolesterolde %25.1, LDL-C'da %30.2, trigliserid düzeylerinde %10.7 azalma ile birlikte açlık insülininde düzelmeye (89 dan 61.5 pmol/lit,  $p < 0.05$ ) olduğunu bildirdiler (18). Bu çalışmalarında pravastatin dozunun 10 mg'dan 15 mg'a ve tedavi süresini de 6 aydan 12 aya çıkarttılar. Kolesterol düşürücü ve insülin düzeylerinde düzelmeye etkisinin ilaç dozu ve tedavi süresi ile arttığını gösterdiler.

Chan ve ark. bu çalışmalarında da antihipertansif ilaç kullanan hipertansif ve hiperkolesterolemik yaşlı hastalara 3 ay süre ile standart lipid düşürücü diyet ile birlikte 10 mg simvastatin verdiler ve total kolesterolde %27, LDL-C'da %33, trigliserid düzeylerinde %8 azalma ile birlikte açlık insülininde %21 düzelmeye bildirdiler (8). Bu çalışmalarımda pravastatin yerine simvastatin kullandılar ve

3 ay gibi bir sürede hem kolesterol hem de insülin düzeylerini düşürdüklerini bildirdiler. Fakat bu çalışmaları da önceki çalışmaları gibi insülin direncindeki değişimi ve obezitenin rolünü göstermemektedir.

Biz çalışmamızda düşük doz simvastatin tedavisinin kolesterol düzeylerini düşürmede hem obez hem de non-obez hastalarımızda benzer derecede etkili olduklarını saptadık. Total kolesterol ve LDL-C konsantrasyonları azaldı. Fakat insülin direncinde ve trigliserid düzeylerinde durum değişti. Başlangıçta obez hastalarımızda insülin direnci non-obez hastalarımıza göre yüksek olsa bile 10 mg simvastatin tedavisi ile obez hastalarda değişim saptanmazken non-obez hastalarda insülin direncinde artış saptandı. Obezitenin varlığı simvastatin tedavisinin insülin direnci üzerindeki etkisini değiştiriyor gibi gözükmektedir. Bunu destekleyen bulgu obez hastalarımızda VKİ'ndeki değişimin insülin direncindeki değişim ile uyumlu olmasıydı.

Biz çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak beta hücre fonksiyonunu da inceledik. Obez hastalarımızda beta hücre fonksiyonu düzeldi. Bu etki simvastatinin pankreas üzerinde direkt uyarıcı etkisi olabileceğini veya gelişen insülin direncine sekunder insülin düzeylerinde artış olduğunu gösterir.

Non-obez hastalarda simvastatin tedavisi sırasında VKİ'ndeki değişim ile uyumlu olmayan insülin direncindeki artıştan trigliserid düzeylerinde artış sorumlu olduğu düşünülebilir. Hipertrigliseridemili hastalar plazma kolesterol konsantrasyonu ne olursa olsun hiperinsülinemiklerdir ve insülin direncine sahiptirler. Normal trigliserid konsantrasyonlu hiperkolesterolemik hastalar glukoz ve insülin metabolizmasında herhangi bir anormallik göstermezler (19). Fakat korrelasyonlar incelendiğinde diğer çalışmalara göre ters olarak trigliserid düzeyi ile ilişki saptanmadı. Non-obez hastalarda insülin direncindeki artıştan sorumlu mekanizma obeziteden bağımsız gibi görülmektedir. Fakat bu artış tip 2 diabetes mellitus gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Bununla birlikte beta hücre fonksiyonundaki düzelmeye bu gelişimin önünde duran bir mekanizmadır.

Sonuçlarımız insülin direncinin obez olgularda daha yüksek olduğunu ve simvastatin ile hiperkolesterolemi tedavisinin insülin direnci üzerine olumsuz etkisi olmadığını göstermektedir. Non-obez olgularda ise statin kullanımı insülin direncini artırdığı

için hem KAH, hem de tip 2 diabetes mellitus için bir risk faktörü olarak durmaktadır.

## Kaynaklar

1. Juhan-Vague I, Vague P. Interrelations between carbohydrates, lipids, and the hemostatic system in relation to the risk of thrombotic and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* **163**(1 Pt 2): 313-315, 1990.
2. Psyrogiannis AJ, Alexopoulos DK, Kyriazopoulou VE, Vagenakis AG. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in patients with coronary artery disease independent of obesity. *Angiology* **49**(8): 607-612, 1998.
3. Welborn TA, Weame K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentration. *Diabetes Care* **2**: 154-160, 1979.
4. Despres JP, Lamaeche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. Hyperinsulinemia as an independent risk factor ischemic heart disease. *N Engl J Med* **334**: 952-957, 1996.
5. Haffner SM, Gonzales C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP: A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* **19**(10): 1138-1141, 1991.
6. Best JD, Jenkins AJ. Novel agents for managing dyslipidaemia. *Expert Opin Investig Drugs (Abst)* **10**(11): 1901-1911, 2001.
7. Paolisso G, Barbagallo M, Petrella G, Ragno E, Barbieri M, Giordano M, Varricchio M. Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patients. *Atherosclerosis* **150**(1): 121-127, 2000.
8. Chan P, Huang TY, Tomlinson B, Lee C, Lee YS. Short-term safety and efficacy of low-dose simvastatin in elderly patients with hypertensive hypercholesterolemia and fasting hyperinsulinemia. *J Clin Pharmacol* **37**(6): 496-501, 1997.
9. Chan P, Tomlinson B, Lee CB, Pan WH, Lee YS. Beneficial effects of pravastatin on fasting hyperinsulinemia in elderly hypertensive hypercholesterolemic subjects. *Hypertension* **28**(4): 647-651, 1997.
10. Chan P, Lee CB, Lin TS, Ko JT, Pan WH, Lee YS. The effectiveness and safety of low dose pravastatin in elderly hypertensive hypercholesterolemic subjects on antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* **8**(11): 1099-1104, 1995.
11. Sheu WH, Shieh SM, Shen DD, Fuh MM, Jeng CY, Chen YD, Reaven GM. Effect of pravastatin treatment on glucose, insulin, and lipoprotein metabolism in patients with hypercholesterolemia. *Am Heart J* **127**(2): 331-336, 1994.
12. Haksever N, Vardar A, Demirci M. Simvastatin tedavisi ve obezite non-diabetik hiperkolesterolemil hastalarda HOMA ile değerlendirilen insülin direnci ve beta hücre fonksiyonunu etkiler. 2002 Türk Obezite Kongresi 24-27 Nisan 2002 Kemer-Antalya. PS 6/35. S:112.
13. Caraway WT, Watts NB. Carbonhydrates. Textbook of Clinical Chemistry (Ed: Tietz) Nw: Philadelphia WB Saunders Comp: 1986, 775-828.
14. Stein EA. Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins: Textbook of Clinical Chemistry (Ed: Tietz) Nw: Philadelphia WB Saunders Comp: 1986, 829-900.
15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* **18**: 492 - 502, 1972.
16. Nordmann A, Martina B, Keller U, Battegay E. Lipid lowering therapy: new pathophysiologic aspects and clinical implications. *Schweiz Med Wochenschr*(Abst) **128**(17): 665-670, 1998.
17. Kannel WB, Wilson PWF. Lipid control in the pre-statin era. Statins: The HMG CoA reductase inhibitors in perspective. (Eds: Gaw A, Packard CJ, Shepherd J.) London Martin Dunitz Ltd, 2000, 21-24.
18. Chan P, Tomlinson B, Lee CB, Pan WH, Lee YS. Beneficial effects of pravastatin on fasting hyperinsulinemia in elderly hypertensive hypercholesterolemic subjects. *Hypertension* **28**(4): 647-651, 1996.
19. Sheu WH, Shieh SM, Fuh MM, Shen DD, Jeng CY, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance, and hyperinsulinemia. Hypertriglyceridemia versus hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb (Abst)* **13**(3): 367-370, 1993.