



**T.C.**  
**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİSLİPİDEMİK TİP 1 VE TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA**  
**STATİN KULLANIMININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. HALİL İBRAHİM BİRCAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2023**



**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİSLİPİDEMİK TİP 1 VE TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA  
STATİN KULLANIMININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. HALİL İBRAHİM BİRCAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Canan ERSOY**

**BURSA-2023**

## İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR .....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vi
TABLolar LİSTESİ .....	vii
<b>ÖZET</b> .....	ix
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	xi
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	2
1. Diabetes Mellitus.....	2
1.1. Tanım.....	2
1.2. Epidemiyoloji.....	2
1.3. Tanı.....	2
1.4. Diabetes Mellitus Sınıflaması .....	3
1.5. Tip 1 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi .....	4
1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi .....	4
1.7. Tedavi .....	5
2. Diyabetik Vasküler Komplikasyonlar .....	7
2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar .....	8
2.1.1 Koroner Arter Hastalığı .....	8
2.1.2 Serebrovasküler Hastalıklar .....	8
2.1.3 Periferik Arter Hastalığı.....	9
2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar .....	9
2.2.1 Diyabetik Retinopati .....	9
2.2.2 Diyabetik Nefropati .....	10
2.2.3 Diyabetik Nöropati .....	10
3. Diyabetik Dislipidemi ve Kardiyovasküler Risk Gelişimi .....	11
4. Diyabetik Dislipidemi Tedavisi.....	12
4.1. LDL Odaklı Tedavi .....	12
4.2. Trigliserid ve HDL Odaklı Tedavi .....	13
4.3. Diyabetik Dislipidemide Tedavi Hedefleri .....	13
4.3.1 Çok Yüksek Riskli Hastalar .....	14
4.3.2 Yüksek Riskli Hastalar .....	14
4.3.3 Orta Düzeyde Riskli Hastalar.....	14

5. Statinler.....	14
5.1. Statinlerin Etki Mekanizması .....	15
5.2. Statinlerin Sınıflandırılması .....	15
5.3. Statinlerin Lipit Profiline Etkileri .....	16
5.3.1 LDL-Kolesterol .....	16
5.3.2 Trigliseridler .....	16
5.3.3 HDL-Kolesterol.....	17
5.4. Statinlerin Yan Etkileri.....	17
5.4.1 Musküler Yan Etkileri .....	17
5.4.2 Hepatik Yan Etkileri .....	18
5.4.3 Glisemik Kontrol Üzerine Yan Etkileri.....	19
5.4.4 Hemorajik İnme Riski .....	19
5.4.5 Renal Yan Etkileri .....	19
5.4.6 Kognitif Bozukluklar.....	20
<b>GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>21</b>
1. Örneklem Seçimi .....	21
2. Değerlendirilen Parametreler.....	21
3. Tanımlamalar .....	22
4. İstatistiksel Yöntem .....	22
<b>BULGULAR .....</b>	<b>23</b>
1.1 Tanımlayıcı Bulgular .....	23
1.1.1 Demografik Veriler .....	23
1.1.2 Hastaların Komorbiditeleri ve Risk Faktörleri .....	25
1.1.3 Poliklinik Ölçümleri.....	27
1.1.4 Diyabetik Vasküler Komplikasyonların Karşılaştırılması.....	29
1.2 Statin Tedavisi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması .....	31
1.2.1 Statin Tedavisinin Lipit Profiline Etkisi.....	31
1.2.2 Statin Tedavisinin Glisemik Parametrelere Etkisi.....	33
1.2.3 Statin Tedavisinin Renal Parametrelere Etkisi .....	35
1.2.4 Statin Tedavisinin Hepatik Parametrelere Etkisi.....	37
1.2.5 Statin Tedavisi Öncesi ve Sonrası CK Değerleri.....	38
1.2.6 Hastaların Risk Grubu ve Tedavi Hedeflerine Ulaşma Oranları ....	39
1.3 LDL Hedefine Ulaşma Oranlarının Değerlendirilmesi.....	40
1.4 Hastaların Tedavi Hedeflerine Ulaşma Durumuna Göre Laboratuvar Verileri.....	51

<b>TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	55
1.1 Demografik Verilerin Analizi .....	55
1.2 Hastaların Komorbiditeleri ve Risk Faktörlerinin Analizi .....	55
1.3 Hastaların Poliklinik Ölçümlerinin Analizi .....	56
1.4 Vasküler Komplikasyon Verilerinin Analizi .....	56
1.5 Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Verilerinin Analizi.....	57
1.6 Hastaların Tedavi Hedeflerini Yakalama Oranlarının Analizi.....	57
1.7 Çalışmamızdaki Kısıtlılıklar ve Geliştirilebilecek Yönleri .....	60
1.8 Sonuç.....	60
<b>KAYNAKLAR</b> .....	62
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	68
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	69

## KISALTMALAR

- AACE** : Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği
- ACC** : Amerikan Kardiyoloji Koleji
- ADA** : Amerikan Diyabet Derneği
- AHA** : Amerikan Kalp Derneği
- AIDS** : Edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu
- AK** : Antikoagölan
- AKG** : Açlık kan glukozu
- ALT** : Alanin aminotransferaz
- AST** : Aspartat aminotransferaz
- ASKVH** : Aterosklerotik kardiyovasköler hastalık
- BKİ** : Beden kitle indeksi
- CK** : Kreatin kinaz
- CTT** : Cholesterol Treatment Trialists
- DASH** : Hipertansiyonu önlemek için diyet yaklaşımları
- DM** : Diabetes mellitus
- DN** : Diyabetik nöropati
- DR** : Diyabetik retinopati
- EAS** : Avrupa Ateroskleroz Derneği
- ESC** : Avrupa Kardiyoloji Derneği
- GFR** : Glomeröler filtrasyon hızı
- HDL** : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

**HDL-K** : Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

**HIV** : İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü

**HLA** : İnsan lökosit antijeni

**Hmg-CoA** : Hidroksi-metil glutaril koenzim A

**KAH** : Koroner arter hastalığı

**KB** : Kan basıncı

**KVH** : Kardiyovasküler hastalık

**KVS** : Kardiyovasküler sistem

**LDL** : Düşük yoğunluklu lipoprotein

**LDL-K** : Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

**LDL-R** : Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü

**NAFLD** : Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı

**NNT** : Tedavi edilmesi gereken hasta sayısı

**NPDR** : Non-proliferatif diyabetik retinopati

**OGTT** : Oral glukoz tolerans testi

**PAH** : Periferik arter hastalığı

**PCSK** : Proprotein konvertaz subtilisin/keksin

**STEMI** : ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü

**T1DM** : Tip 1 diabetes mellitus

**T2DM** : Tip 2 diabetes mellitus

**TEMĐ** : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

**TG** : Trigliserid

**TSH** : Tiroit uyarıcı hormon

**TURDEP** : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

**VEGF** : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

**VLDL** : Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

## **ŞEKİLLER LİSTESİ**

**Şekil-1:** Tüm hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

**Şekil-2:** Diyabet tiplerine göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

**Şekil-3:** Cinsiyete göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

**Şekil-4:** Risk grubuna göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

**Şekil-5:** Diyabet süresine göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

**Şekil-6:** Statin kullanma süresine göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

**Şekil-7:** Yüksek doz statin kullanma durumuna göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

**Şekil-8:** Statin dışında ek bir antihiperlipidemik ilaç kullanma durumuna göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

**Şekil-9:** Statini düzensiz kullanma durumuna göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

**Şekil-10:** Mikrovasküler komplikasyon varlığına göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı



**Şekil-11:** Mikrovasküler komplikasyon durumuna göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

**Şekil-12:** Makrovasküler komplikasyon varlığına göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

**Şekil-13:** Makrovasküler komplikasyon durumuna göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

## **TABLolar LİSTESİ**

**Tablo-1:** Statinlerin temel özellikleri

**Tablo-2:** Statinlerin LDL-K Düşürücü Etkilerine Göre Sınıflandırılması

**Tablo-3:** Gruplar arasında demografik verilerin karşılaştırılması

**Tablo-4:** Gruplar arasında komorbiditelerin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması

**Tablo-5:** Gruplar arasında poliklinik ölçümlerinin karşılaştırılması

**Tablo-6:** Gruplar arasında diyabetik vasküler komplikasyonların karşılaştırılması

**Tablo-7:** Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası lipit profili karşılaştırılması

**Tablo-8:** Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası glisemik parametrelerin karşılaştırılması

**Tablo-9:** Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası renal parametrelerin karşılaştırılması

**Tablo-10:** Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası hepatik parametrelerin karşılaştırılması

**Tablo-11:** Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası TSH ve CK karşılaştırılması

**Tablo-12:** Gruplar arasında risk grubu ve tedavi hedefini yakalama oranları karşılaştırılması

**Tablo-13:** LDL hedefine göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

## ÖZET

Ülkemizde ve dünyada diyabet sıklığı giderek artmaktadır. Kardiovasküler hastalıklar bu hastalarda en önemli morbidite ve mortalitenin nedeni olmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda daha düşük LDL değerleri daha iyi kardiyovasküler sonuçlarla korele bulunmuştur. Statinler LDL'yi düşürmede en iyi tedavi seçeneği olarak ön plana çıkmıştır. Fakat yapılan çalışmalarla statin tedavisinin etkinliği gösterilmiş olsa da çeşitli çalışmalarda kılavuzlarla belirlenen tedavi hedeflerinin sağlanma oranının çok düşük olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmayla statin tedavisi alan dislipidemik tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus hastalarında hedef lipid değerlerine ulaşma oranlarını, varsa tedavi ile ilişkili yan etkileri değerlendirmeyi ve tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalar arasında karşılaştırma yapmayı amaçladık.

Çalışmamızda Aralık 2017- Aralık 2022 arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran dislipidemi nedeniyle statin tedavisi alan 31 tip 1, 168 tip 2 diabetes mellitus tanılı toplam 199 hastanın demografik ve laboratuvar verileri incelenmiştir. Hastalara statin tedavisinin ilk kez başlandığı başvurularındaki laboratuvar değerleri ile son başvurularındaki laboratuvar sonuçları değerlendirilmiştir. Yüksek risk grubundaki hastalar için tedavi hedefi LDL <70 mg/dl, çok yüksek risk grubundaki hastalar için tedavi hedefi LDL <55 mg/dl olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda tüm hastaların tedavi hedefini yakalama oranı %12,06 olarak bulunmuştur. Yüksek risk grubundaki hastaların tedavi hedefini yakalama oranı %18,18 iken çok yüksek risk grubunda bu oran %9,02 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların statin kullanım süresi uzadıkça tedavi başarı oranlarının düştüğü bulunmuştur. Yine hastaların diyabet süresi arttıkça da tedavi başarı oranları düşmektedir. Komplikasyon varlığına göre hastalar gruplandırıldığında, komplikasyonsuz grupta tedavi başarı oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, Diyabetik dislipidemi, Statinler, Tedavi başarı oranları

## SUMMARY

### **Retrospective Evaluation of Statin Use in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus with Dyslipidemia**

The prevalence of diabetes is steadily increasing both in our country and worldwide. Cardiovascular diseases continue to be the leading cause of morbidity and mortality in these patients. Studies have shown that lower LDL levels are correlated with better cardiovascular outcomes. Statins have emerged as the best treatment option for lowering LDL. However, despite the demonstrated efficacy of statin therapy in studies, various research has shown that the achievement rate of treatment targets determined by guidelines is very low. With this study, we aimed to assess the rates of achieving target lipid levels in dyslipidemic Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients receiving statin treatment, evaluate any treatment-related side effects, and make a comparison between Type 1 and Type 2 diabetic patients.

In our study, demographic and laboratory data of a total of 199 patients, consisting of 31 Type 1 and 168 Type 2 diabetes mellitus patients who initiated statin therapy due to dyslipidemia and presented to the Bursa Uludağ University Internal Medicine Department Endocrinology and Metabolism Division between December 2017 and December 2022, were analyzed. Laboratory values at the initial visit when statin therapy was first initiated, and laboratory results at the last visit were evaluated. The treatment target for high-risk patients was set as LDL <70 mg/dL, and for very high-risk patients, the treatment target was set as LDL <55 mg/dL.

In our study, the rate of achieving the treatment target for all patients was 12.06%. The rate of achieving the treatment target for high-risk patients was 18.18%, while for very high-risk patients, this rate was 9.02%. It was found that as the duration of statin use increased, treatment success rates decreased. Similarly, as the duration of diabetes increased, treatment success

rates also reduced. When patients were grouped according to the presence of complications, it was observed that the treatment success rates were higher in the group without complications

**Keywords:** Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, Diabetic dyslipidemia, Statins, Treatment success rates

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiovasküler hastalıklar, diyabetik hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu hastalarda efektif glisemik kontrol mikrovasküler komplikasyonları azaltırken kardiovasküler komplikasyonları azaltmakta tek başına yeterli olmamaktadır. Diğer kardiovasküler risk faktörlerinin de kontrol edilmesi total kardiovasküler riski azaltma konusunda önemlidir (1).

Diyabetik hastalarda majör risk faktörlerinden bir tanesi de dislipidemidir. Bu durum, yüksek trigliserid (TG) ve düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K) seviyelerini içerirken, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K) seviyelerini düşürebilir. Lipid anormallikleri, diyabet hastalarında yaygın olarak görülür, çünkü insülin direnci veya eksikliği, lipid metabolizmasındaki önemli enzimleri ve yolakları etkiler (2).

Çeşitli çalışmalarda diyabetli hastalarda LDL düşüşünün kardiovasküler riskleri önemli oranda azalttığı gösterilmiştir. Hidroksi-metil glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri (statinler) LDL düşürücü tedavi olarak en iyi seçenektir. Bu yüzden statinler diyabetik hastalardaki kardiovasküler olaylarda hem primer hem de sekonder korumada çok önemli yer tutmaktadır (3).

Fakat çalışmalar göstermiştir ki, hastalara statin tedavisi başlanması ve tedaviye devam edilme oranları düşüktür. Bu durumun nedenlerinden birisi olarak da statin kullanımının getirdiği yan etkiler olduğu düşünülmektedir. Bu yan etkiler arasında kas problemleri, karaciğer fonksiyon bozukluğu, renal yetmezlik de görülmektedir (4).

Bu çalışmalardan yola çıkarak çalışmamızda; polikliniğimizde takip edilen, tip 1 ve tip 2 diyabet tanısı bulunan dislipidemik hastalarda statin tedavisi ile hedef lipid değerlerine ulaşma oranlarını, varsa tedavi ile ilişkili yan etkileri değerlendirmeyi ve tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalar arasında karşılaştırma yapmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### 1. Diabetes Mellitus

#### 1.1. Tanım

Diabetes mellitus (DM), kronik hipergliseminin ana bulgusu olduğu heterojen metabolik bozuklukların genel terimidir. Nedeni genellikle bozulmuş insülin salgısı, bozulmuş insülin etkisi veya genellikle her ikisidir (5).

Diyabet, günümüzde en ciddi ve yaygın kronik hastalıklardan biri haline gelmiştir. Hayatı tehdit eden, engelliliklere yol açan ve maliyetli komplikasyonlara neden olurken hastaların beklenen yaşam süresini de azaltmaktadır (6).

#### 1.2. Epidemiyoloji

2021 yılı itibariyle, 215 ülke ve bölgedeki 20-79 yaş arasındaki yetişkinlerde 536,6 milyon diyabetli insan olduğunu tahmin edilmekte, 2045 yılı için ise 783,2 milyon kişinin diyabet hastası olacağını öngörülmektedir.

Ülkemizde ise diyabet prevalansı %13,7 olarak saptanmış olup yaklaşık 11 milyon diyabet hastası olduğu düşünülmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından 2045 yılında ülkemizde yaklaşık 13,4 milyon diyabet hastası olacağını öngörülmüş olup bu alanda dünyada en fazla diyabet hastası bulunan 10.ülke olacağımız tahmin edilmektedir (7,8).

#### 1.3. Tanı

Venöz plazma glukozu ölçümü ile belirlenen kriterler:

- Rastgele bakılan plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dl olması (+diyabet semptomları)
- Açlık plazma glukozu  $\geq 126$  mg/dl olması (açlık süresi 8-12 saat)
- Oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat değeri  $\geq 200$  mg/dl olması (75 gr glukoz ile uygulanan)



Hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümü ile belirlenen kriter:

- HbA1c  $\geq$  6.5% olması

Genel olarak, diagnostik tarama için açlık kan glukozu (AKG), 75 gramlık OGTT'deki 2. saat plazma glukozu ve HbA1c eşit derecede uygunlardır.

HbA1c, AKŞ ve OGTT'ye kıyasla birkaç avantaja sahiptir. Bunlar arasında daha büyük bir kullanım kolaylığı (açlık gerektirmez), daha fazla analitik stabilite ile stres, beslenme değişiklikleri veya hastalık durumlarındaki günlük dalgalanmaların daha az olması bulunur. Bununla birlikte, bu avantajlar daha düşük duyarlılık, daha yüksek maliyet, gelişmekte olan bazı bölgelerde HbA1c testinin sınırlı kullanımı ve bazı bireylerde HbA1c ile ortalama glukoz arasındaki korelasyon eksikliği gibi faktörler tarafından dengelenebilir (9).

Hipergliseminin belirgin klinik semptomlarının olmadığı durumlarda (hiperglisemik kriz, klasik hiperglisemi semptomları ile birlikte eşlik eden rastgele plazma glukoz 200 mg/dl ve üzerinde olması gibi) tanı için tarama testi sonuçlarının iki kez anormal olarak sonuçlanmış olması gerekir (aynı veya farklı bir yöntemle ölçümün tekrarlanması önerilir). Diğer bir deyişle çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları birbirini desteklemiyor ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanarak yine diyagnostik düzeylerde saptanması halinde diyabet tanısı konulmalıdır. Test sonuçları eşik değerlere yakın ancak normal sınırlarda olan bireylere semptom ve bulgular hakkında bilgi verilerek 3-6 ay içinde testler tekrar edilmelidir.

#### **1.4. Diabetes Mellitus Sınıflaması**

Diabetes Mellitus aşağıdaki genel kategorilere ayrılabilir:

- Tip 1 diyabet (genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmün beta hücre tahribatı vardır, yetişkinlerdeki latent otoimmün diyabet de bu kategoriye dahil edilebilir.)

- Tip 2 diyabet (insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
- Tip 3 diyabet (diğer nedenlere bağlı olarak sekonder diyabet tipleri, örneğin monojenik diyabet sendromları (yenidoğan diyabeti ve gençlerde görölen erişkin tipi diyabet gibi), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz ve pankreatit gibi) ve ilaç veya kimyasal kaynaklı diyabet (glukokortikoid kullanımıyla, HIV/AIDS tedavisi sırasında veya organ nakli sonrasında) gibi
- Tip 4 diyabet (Gestasyonel diabetes mellitus; (gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinden sonra tanı konulan, gebelik öncesinde açıkça belirgin olmayan, gebelik sonrası ortadan kalkan diyabettir) (10).

### **1.5. Tip 1 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi**

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), pankreatik beta hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tahrip edilmesi sonucu ortaya çıkar. Bireysel hastalarda değişken kombinasyonlarda bulunan çoklu genetik ve çevresel faktörler, T1DM'nin gelişiminde rol oynar.

Genetik risk, belirli alel kombinasyonlarının varlığıyla tanımlanır ve ana duyarlılık bölgesi (HLA bölgesi) içindeki bu kombinasyonlar, T hücresi tanınmasını ve yabancı ve otoantijenlere karşı toleransı etkiler. Başka çoklu lokuslar da belirli immün yanıtların düzenlenmesinde rol oynar ve beta hücrelerin enflamatuar mediatörlere karşı hassasiyetini değiştirir.

Genetik faktörlere kıyasla, T1DM'nin gelişimini etkileyen çevresel faktörler daha az karakterize edilmiştir, ancak belirli mikroorganizmalarla temasın önemli bir faktör olarak ortaya çıktığı görölmektedir (11).

### **1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi**

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), en yaygın metabolik bozukluklardan biri olup, pankreatik beta hücrelerinin yetersiz insülin salgılaması ve insüline duyarlı dokuların insüline uygun şekilde yanıt verememesi (yani insülin direnci) gibi iki temel faktörün kombinasyonuyla oluşur.

Beta hücre disfonksiyonu durumunda, insülin salgılanması azalır ve vücudun fizyolojik glukoz seviyelerini koruma kapasitesi sınırlanır. Öte yandan,

insülin direnci, karaciğerde artmış glukoz üretimine ve kas, karaciğer ve yağ dokusunda azalmış glukoz alımına katkıda bulunur. Her iki sürecin de hastalığın patogeneğinde erken dönemde gerçekleştiği ve hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu düşünülse de beta hücre disfonksiyonunun genellikle insülin direncinden daha şiddetli olduğu görülür. Bununla birlikte, hem  $\beta$ -hücre disfonksiyonu hem de insülin direnci varsa, hiperglisemi artar ve T2DM'nin ilerlemesine yol açar (12).

### **1.7. Tedavi**

Diyabet hastalarının tedavisi zorlu bir süreçtir çünkü bir kez teşhis edildiğinde, diyabet nadiren geri dönüşümlüdür, ancak farmakolojik tedavi ile glikoz düzeyi kontrol altına alınabilir. Bununla birlikte, güvenilir bir glisemik kontrol, uygun bir diyabet yönetiminin tek hedefi değildir ve takip edilmesi gereken diğer önemli hedefler arasında vücut ağırlığının azaltılması, semptomların hafifletilmesi ve mikro ve makrovasküler hasarın önlenmesi yer almalıdır. Değiştirilebilir risk faktörlerine müdahale etmekle diyabet riski azalabilir veya ilerlemesi geciktirilebilir, bunun yanı sıra genel yaşam kalitesi iyileştirilebilir.

Böbrek, retina, kardiyovasküler sistem, sinir hücreleri ve karaciğerdeki işlev bozuklukları, diyabetin yaygın komplikasyonlarını temsil eder ve tekrarlanan organ hasarını tersine çevirebilecek etkili tedaviler ne yazık ki eksiktir. Bu yüzden hiperglisemi kontrol altına almak ve önlemek için uygun müdahaleler, DM yönetiminde merkezi bir öneme sahiptir.

DM'li hastaların kan glukoz seviyelerini kontrol altına almak için birçok antidiyabetik ilaç geliştirilmekte ve kullanılmaktadır.

Farklı mekanizmalar aracılığıyla klinik etki gösteren birçok antidiyabetik ilaç bulunmaktadır. Anti-diyabetik ajanların ana grupları ve başlıca etkileri şunlardır:

a) Metformin gibi biguanidler, karaciğerde glukoneogenezi azaltır.

b) İnsulin sekretagogları, pankreasın insülin salgılamasını uyarır, sülfonilüre ve meglitinid gibi ilaçları içerir.

c) İnsulin duyarlılaştırıcılar, periferik dokuların insüline duyarlılığını artırır ve tiazolidindionlar (pioglitazon) gibi ilaçları içerir.

d) Alfa glukozidaz inhibitörleri intestinal a-glukozidazı kompetitif olarak inhibe etmek suretiyle karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirir.

e) Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas b-hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır, a-hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır.

f) Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, endojen inkretinlerin yemek sonrası yıkımını, DPP-4'ü inhibe etmek suretiyle geciktirerek endojen GLP-1 ve GİP düzeylerini yükseltir, insülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak artırır, alındıktan sonraki postprandiyal glukoz düzeyini ılımlı miktarda düşürür ve glukagon sekresyonunu baskırlar.

g) Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, renal proksimal tubulusda SGLT2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz atılımını artırır.

h) İnsülin veya analogları, rekombinant insülin şeklinde ekzojen olarak insülin sağlar.

Ancak, bu ilaçların uzun süreli kullanımında sekonder yanıtızsızlık, ilaca direnç, yan etkiler gibi birçok dezavantajı da bulunmaktadır. Yüksek terapötik harcamalar ve mevcut tıbbi komplikasyonlar nedeniyle ilaç dışı tedaviye olan eğilim artmaktadır.

Diyabet tedavisinde tüm hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri kan glukoz seviyelerini kontrol etmek için temel öneme sahiptir. Diyet değişiklikleri ile hastanın ideal kiloya gelmesi, diyabetin tedavisinde önemli bir stratejidir. Bu

amaçla hastaya beslenme ve egzersiz programları önerilmelidir. Farklı diyetler DM yönetimindeki etkilerini saptamak amacıyla araştırılmıştır. Akdeniz diyeti veya hipertansiyonu durdurma diyeti (DASH) gibi sağlıklı diyetlerin diyabet geliştirme riskinde %20 azalma ilişkili olduğu gösterilmiştir (13–15).

## **2. Diyabetik Vasküler Komplikasyonlar**

Kardiyovasküler komplikasyonlar diyabetli hastalar arasında önde gelen ölüm nedenidir. Erken, kesin tanısal belirteçlerin eksikliği nedeniyle birçok diyabetli hasta kardiyovasküler komplikasyonların erken tanı ve tedavisini alamamaktadır (16,17).

Aynı zamanda, vasküler komplikasyonlar için birçok semptomatik tedavi pahalıdır ve terapötik etkileri istenen düzeyde olmayabilir (18,19).

Risk faktörlerinin etkili bir şekilde azaltılmasına rağmen, tip 2 diyabeti olan kişilerin kalp-damar hastalığı geliştirme riski, diyabeti olmayanlara kıyasla yaklaşık olarak iki kat daha fazladır. Araştırmalar, diyabetli hastaların %50'den fazlasının koroner arter hastalığı, inme ve periferik damar bozuklukları gibi vasküler hastalıklardan kaynaklı olarak hayatını kaybettiğini göstermektedir (20,21).

Diyabetik vasküler komplikasyonlar, makrovasküler ve mikrovasküler hastalıkları içerir. Makrovasküler hastalık özellikle koroner arterleri etkiler ve ateroskleroz en yaygın olanıdır. Mikroanjyopati ise diyabetik hastalara özgü bir vasküler komplikasyondur ve genellikle retina, nöronlar ve böbrekteki vasküler değişiklikleri etkiler (22–24).

Geçmiş yıllarda araştırmacılar, diyabetik vasküler komplikasyonların ana nedenlerinin hemodinamik değişiklikler, glukoz metabolizma bozuklukları, lokal hipoksi ve inflamasyon tarafından neden olunan vasküler işlev bozuklukları olduğuna inanıyordu. Ancak kanıtlar, sistemik hücreler ve organlar arasındaki bağlantının da diyabetik vasküler hasarın vazgeçilmez bir parçası olduğunu göstermektedir (25,26).

Diyabetik vasküler komplikasyonlar iki ana grupta toplanabilir.

## **2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar**

### **2.1.1. Koroner Arter Hastalığı**

Diyabetin etkilediği başlıca sistem, kardiyovasküler sistemdir. Diyabet aynı zamanda koroner arter hastalığı açısından bir risk eşdeğeri olarak kabul edilir. Bu, diyabet hastalarının, daha önce koroner olay yaşamış olan diyabetik olmayan hastalarla benzer şekilde koroner olay riski altında olduğu anlamına gelir. Sonuç olarak, diyabet hastaları diyabetik olmayan hastalara göre daha şiddetli kardiyovasküler hastalıklara yatkındır ve daha fazla komplikasyon riski taşırlar (27–29).

Ateroskleroza karakterize eden inflamatuvar faktörler, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve endotel fonksiyon bozukluğu, aterosklerotik plak instabilitesine ve ilerlemesine yol açar. KAH'na yol açan ateroskleroz, kalbe kan akışının kısıtlanmasına neden olur. Darlık derecesinin hastalar arasında farklılık gösterdiği yaygın olarak bilinen bir bilgidir. Bu nedenle, hastaların klinik tablosu asemptomatik olabilir veya stabil anjina, unstabil anjina ve hatta ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) veya non-STEMI akut koroner sendrom olarak değişebilir (30).

### **2.1.2. Serebrovasküler Hastalıklar**

Serebrovasküler hastalık, dünya genelinde ölüm ve yetişkin sakatlığının ikinci önde gelen nedeni olarak önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tip 2 diyabet, serebrovasküler hastalık için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Kohort çalışmalarında, T2DM, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak hem iskemik hem de hemorajik inme riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Bununla birlikte, Tip 2 diyabetli hastalarda yoğun glukoz düşürücü tedaviyi test eden büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalar, inme riskinde belirgin azalmalar göstermemiştir (31–33).

### **2.1.3. Periferik Arter Hastalığı**

Periferik arter hastalığı (PAH), alt ekstremitte arterlerinin aterosklerozu ile ortaya çıkan arter daralması veya tıkanıklığından kaynaklanır. PAH'nin en şiddetli formu, kronik ekstremitte tehdit eden iskemi olarak adlandırılır ve uzuv kaybı ve kardiyovasküler mortalite riski taşır. Diabetes mellitusun PAH insidansını artırdığı, hastalık ilerlemesini hızlandırdığı ve hastalık şiddetini artırdığı bilinmektedir. Eşzamanlı olarak diabetes mellitus ve PAH'ı olan hastalar, amputasyon gibi ciddi komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık amputasyon sayısında bir azalma olmasına rağmen hem diabetes mellitus hem de PAH'ı olan kişilerde amputasyon oranları yüksek risk alt gruplarında istikrarlı veya hatta artmış şekilde kalmaktadır (34).

## **2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar**

### **2.2.1. Diyabetik Retinopati**

Diyabetik retinopati (DR), diabetes mellitusun yaygın bir mikrovasküler komplikasyonudur ve görme kaybının önde gelen nedenidir. DR, diyabetin uzun süreli seyri, hiperglisemi ve hipertansiyon ile güçlü bir ilişki içerir. Diyabeti olan insanların yaklaşık üçte biri DR'ye sahiptir. Hiperglisemi ve değişmiş metabolik yollar, oksidatif stresin gelişmesine ve diyabetik retinopatinin başlangıç aşamasında nörodejenerasyonun oluşumuna yol açar.

Vasküler endotel hasarı, mikroanevrizmaların oluşumu ve noktasal intraretinal kanamalar, non-proliferatif diyabetik retinopatinin erken belirtileridir. Retinada kan-retina bariyerinin bozulması ve çok sayıda inflamatuvar sitokin ve plazma proteininin sızması, fundoskopi altında gözlenen sert eksudatlara yol açar. Hastalık ilerledikçe, vazokonstriksiyon ve kapiller tıkanıklıklar, tortulu kapillerler ve retinal iskemiye yol açar. DR'nin ciddi aşamaları, yeni retinal kan damarlarının anormal büyümesi nedeniyle oluşan proliferatif DR'yi ve retina merkezinde eksuda ve ödem olan diyabetik maküler ödemi içerir.

Diyabetli bireylerde optimal kan glukozu ve kan basıncının kontrolü, DR'nin gelişimini önlemede ve ilerlemesini durdurmakta temel faktörlerdir. Anti-VEGF tedavisi, görme kaybı ile ilişkili olan diyabetik maküler ödem için endikedir, proliferatif DR olan gözlerde ise lazer fotokoagülasyon ciddi görme kaybını önler (35,36).

### **2.2.2. Diyabetik Nefropati**

Diyabetik nefropati (DN), diabetes mellitusun en sık görülen ve ciddi komplikasyonlarından biridir ve diyabetik hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Diyabetin yaygınlaşmasıyla birlikte, DN'nin önlenmesine yönelik klinik stratejilerde hemen bir iyileşme sağlanmazsa DN prevalansının da artması öngörülmektedir.

DN, diyabetli hastaların yaklaşık üçte birinde, hastaya göre değişen bir süre boyunca gelişir. Hastalara mikroalbuminüri veya DN'yi öngörmek için tarama yapılıp yapılmaması hâlâ tartışmalı bir konudur. Genel olarak mikroalbuminüri için tarama diğer kronik komplikasyonlarda olduğu gibi; tip 1 diyabet tanısından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez ve tip 2 diyabette tanı anında ve sonrasında yılda bir kez yapılmalıdır.

DN'nin kesin patojenik mekanizması ve moleküler gelişimi hala tam olarak anlaşılmamıştır ve DN'yi indükleyen her bir yolun katkısı kesin değildir. Oksidatif stresin neden olduğu hasar mekanizmaları doğrudan veya dolaylı olarak ortaya çıkabilir. Oksidatif stres, podositler, mezengial hücreler ve endotel hücreleri üzerinde doğrudan hasara neden olabilir, bu da proteinüri ve tübülointerstisyel fibroza yol açar.

Standart tedavi, renin-anjiyotensin sistemini bloke ederek kan glukozu ve kan basıncının kontrol altına alınmasıdır. Hedeflenen HbA1c değeri <7% ve kan basıncı <130/80 mmHg'dir. Albuminüride gerileme önemli bir tedavi hedefidir (37–39).

### **2.2.3. Diyabetik Nöropati**

Diyabet kaynaklı nöropati, diffüz ve fokal sinir sistemi hasarına bağlı olarak ortaya çıkar ve diyabetli bireylerin yaklaşık yarısında görülür. En yaygın



formu distal simetrik polinöropatidir. Distal simetrik polinöropati, eller ve alt ekstremitelerin yaygın olarak etkilendiği "eldiven-çorap" dağılım paterni ile kendini gösterir.

Diyabetik periferik nöropati, alt ekstremitelerde distal bölgelerde başlayan duyu fonksiyon kaybı ile karakterizedir, ağrı ve ayak ülserlerine yol açar hatta amputasyon gibi ciddi morbiditelere neden olabilir.

Diyabete sekonder diğer yaygın nöropatiler arasında, kardiyak otonom nöropati, gastroparezi, diyabetik nörojen mesane ve impotans gibi belirtilerin görüldüğü otonom nöropati grubu bulunur. Daha az yaygın olarak, izole mononöropatlere veya nadiren sinir köklerine bağlı olarak radikülopati veya poliradikülopati şeklinde kendini gösteren bireysel periferik sinirlerin fonksiyon bozukluğu da fokal nöropatlere örnek verilebilir.

Diyabetik nöropatinin yönetiminde mevcut yaklaşımlar, glisemik kontrolün iyileştirilmesine, yaşam tarzı değişikliklerine ve nöropatik ağrının yönetimine odaklanır (40,41).

### **3. Dabetik Dislipidemi ve Kardiyovasküler Risk Gelişimi**

Diyabet, insülin eksikliği nedeniyle hiperglisemi hastalığıdır, ancak serum lipidleri de insülin tarafından güçlü bir şekilde etkilenir. Serum lipid anormallikleri (dislipidemi), insülin eksikliği veya insülin direnci bakımından bağımsız olarak diyabetik popülasyonda sıkça görülür. LDL-K koroner arter hastalığı gibi aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) için en önemli risk faktörlerinden biridir. Bununla birlikte, şiddetli hiperkolesterolemi diyabetik popülasyonda sıkça gözlenmez, bunun yerine hipertrigliseridemi ve yüksek yoğunluklu lipoprotein düşüklüğü daha yaygındır (42).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerini azaltmaya yönelik yönetim stratejilerinde önemli gelişmeler olmasına rağmen, kardiyovasküler hastalıklar T2DM hastalarında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Ancak, ölümcül kardiyovasküler

hastalık sonuçlarının hem T1DM hem de T2DM hastalarında 1998 ile 2014 arasında önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (43).

Yine de son veriler, DM'nin KVH riskini ortalama olarak yaklaşık iki kat artırdığını göstermektedir, ancak risk, popülasyon ve mevcut agresif koruyucu tedavilere bağlı olarak geniş bir varyasyonla değişmektedir (32).

DM ve KAH birlikte olan bireyler önemli ölçüde daha yüksek bir KVH riskine sahiptir. DM'de ASKVH riski, nefropati (mikroalbuminüri), nöropati veya retinopati gibi hedef organ hasarının varlığıyla güçlü bir şekilde koreledir ve risk, mevcut koşulların sayısı ile birlikte artar (44).

Özellikle T2DM ile hipertansiyon, dislipidemi, abdominal obezite ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) sık sık bir arada bulunur ve kardiyovasküler riski daha da artırır (45).

#### **4. Diyabetik Dislipidemi Tedavisi**

##### **4.1. LDL Odaklı Tedavi**

LDL, DM hastalarında lipid düşürücü tedavinin başlıca hedefidir. T2DM hastalarında yapılan çalışmalarda ve büyük statin çalışmalarındaki DM alt gruplarında, statin tedavisinin T2DM'li kişilerde kardiyovasküler hastalık olayları üzerinde önemli faydaları gösterilmiştir.

Meta-analizlere dayanan verilere göre, statin tedavisi, başlangıç LDL-K seviyesi veya diğer başlangıç özellikleri ne olursa olsun, LDL-K'deki her 40 mg/dl azalmaya karşı büyük kardiyovasküler hastalık olaylarının 5 yıllık insidansını %23 azaltmaktadır (46).

Cholesterol Treatment Trialists (CTT) meta-analizi, T2DM hastalarının, diyabetli olmayan hastalarda görülenle karşılaştırılabilir bir nispi risk azalması yaşayacaklarını göstermektedir. Ancak, daha yüksek mutlak risk altında olmaları nedeniyle mutlak fayda daha büyük olacak ve bu da daha düşük bir tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (NNT) anlamına gelecektir. Bu

nedenle, statin tedavisi LDL-K düşürmede ve kardiyovasküler sistemin yükünün azaltılmasında birinci basamak tedavidir (47).

Ezetimibe, LDL-K'yi %24 oranında düşürür ve statin tedavisine eklenmesi durumunda, büyük vasküler olayların riskini azaltır. Büyük vasküler olaylarda nispi risk azalması, LDL-K'nin mutlak düşüş derecesiyle orantılıdır ve statinler için gözlenen ilişkiyle uyumludur (48).

PCSK9 inhibitörleri olan evolokumab ve alirokumab, LDL-K düzeylerini %60 oranında düşürür ve statin tedavisine eklenmesi durumunda büyük vasküler olayların riskini azaltır (49).

Bazı çalışmalarda statin tedavisinin yeni diyabet gelişimi riskini arttırdığı gösterilmişse de bu hali hazırda diyabet tanısı olan ve olmayan hastalarda kullanımının gerekliliğini değiştirmemektedir. Ezetimib ve PCSK9 inhibitörlerinin kullanımı ile yeni diyabet gelişimi arasında risk artışı ilişkisi gösterilmemiştir (50,51).

#### **4.2. Trigliserid ve HDL Odaklı Tedavi**

Yaşam tarzı değişiklikleri, çok yönlü etkileri nedeniyle aterosjenik dislipidemiye düzeltmek için ilk seçenektir. Çoğu vakada; kilo kaybı, plazma TG ve HDL düzeyleri üzerinde çok belirgin etkilere sahip olduğundan en etkili yöntemdir. Orta-yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz, TG düzeylerini azaltır ve HDL konsantrasyonlarını arttırarak plazma lipid profilini iyileştirir.

Diyet kompozisyonu ile ilgili olarak, trans yağların ortadan kaldırılması gerekliliğinin yanı sıra, mevcut kanıtlar doymuş yağ alımının azaltılmasını ve doymamış yağla değiştirilmesini, ayrıca rafine edilmiş nişastalı gıdaların ve basit şekerlerin büyük bir oranının meyve, sebze ve tam tahıllar gibi lifli gıdalarla değiştirilmesini desteklemektedir (52).

#### **4.3. Diyabetik Dislipidemide Tedavi Hedefleri**

Tedavi ile sağlanan kardiyovasküler yararın LDL düzeyindeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi hedefleri hasta uyumunu değerlendirmek ve tedavi başarısını saptamak açısından da yararlıdır.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Dislipidemi kılavuzunu hazırlarken Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) / Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) tarafınca 2019 yılında yayınlanan risk hesaplama sistemini esas almıştır. Bu hesaplama sisteminde diyabetikler çok yüksek riskli, yüksek riskli ve orta riskli hastalar olarak kategorize edilmiş ve her bir risk kategorisindeki LDL-K hedefleri verilmiştir (53).

#### **4.3.1. Çok Yüksek Riskli Hastalar**

Bu gruptaki hastalarda 10 yıllık kardiyovasküler nedenli ölüm riski %10 veya daha fazladır. Bu gruptaki hastalar ASKVH veya Evre 4 (eGFR<30ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) kronik böbrek hastalığı, hedef organ hasarı (mikroalbuminüri, retinopati veya nöropati), çok sayıda kontrolsüz risk faktörü veya erken başlangıçlı tanı süresi 20 yılı geçmiş Tip1 Diyabet hastalığı olan vakalardır. Bu hastalarda LDL-K %50'den daha fazla düşürülmeli ve hedefi <55mg/dL olmalıdır. Bu hedefe ulaşmak için yüksek derecede etkili statinlerin kullanılması uygundur.

#### **4.3.2. Yüksek Riskli Hastalar**

Bu gruptaki hastalarda 10 yıllık kardiyovasküler nedenli ölüm riski %5-10 arasındadır. Hedef organ hasarı gelişmemiş, eGFR 30-60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>, diyabet süresi 10 yıl veya üzerinde veya ilave bir risk faktörü olan olgular bu gruba dahildir. Bu hastalarda LDL-K %50'den daha fazla düşürülmeli ve hedefi <70 mg/dL olmalıdır. Tedavide öncelikle orta düzeyde etkili statinler kullanılabilir. Eğer tedavi hedefine ulaşılamadıysa statin dozları artırılır.

#### **4.3.3. Orta Düzeyde Riskli Hastalar**

Bu gruptaki hastalarda 10 yıllık kardiyovasküler nedenli ölüm riski %1-5 arasındadır. Diyabet süresi 10 yılın altında olan ve bir başka risk faktörü olmayan genç hastalar (T1DM <35 yaş, T2DM <50 yaş) bu grupta yer almaktadır. Bu hastalarda LDL-K hedefi <100 mg/dL olmalıdır.

## **5. Statinler**

## 5.1. Statinlerin Etki Mekanizması

1970'lerin başlarında Dr. Akira Endo, küf ve mantarlarda 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz (HMG-CoA) adı verilen kolesterol biyosentezindeki ana düzenleyici enzimi inhibe eden metabolitlerin keşfini yapmıştır. Statinler, karaciğerde kolesterol sentezini kompetitif bir şekilde inhibe ederek, kolesterol biyosentezinde hız sınırlayıcı adım olan HMG-CoA redüktaz enzimini azaltırlar. Hücre içi kolesterolün azalması, hepatositlerin yüzeyindeki LDL reseptörü ekspresyonunun artmasını teşvik eder. Bu da kan dolaşımındaki LDL'nin yıkımında artışa ve de LDL ve diğer ApoB içeren lipoproteinlerin, trigliseritten zengin partiküller de dahil olmak üzere, plazma konsantrasyonlarının azalmasına neden olur (54).

## 5.2. Statinlerin Sınıflandırılması

Çocuk ve yetişkinlerde kullanılmak üzere onay almış pek çok statin bulunmakta olup, günümüzde kullanılan statinler lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatindir.

Statinlerin emilimleri, biyoyararlanımları, plazma proteinlerine bağlanma oranları, ekskresyon ve çözünürlükleri birbirinden farklıdır. Pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatin hariç diğer statinler karaciğerde büyük oranda sitokrom P (CYP) 450 izoenzimleri ile metabolize olur.

Günümüzde kullanılmakta olan statinlerin temel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** Statinlerin temel özellikleri (55)

	Atorvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin	Simvastatin	Pravastatin	Fluvastatin	Lovastatin
Doz (mg)	10-80	5-40	1-4	10-40	10-40	20-80	20-80
LDL düşürme (%)	37-51	40-55	32-43	26-47	20-36	22-35	21-40
Çözünme	Lipofilik	Hidrofilik	Lipofilik	Lipofilik	Hidrofilik	Lipofilik	Lipofilik
Yarı ömür (saat)	14	21	12	2-3	2-3	2-3	2-3
Metabolizma	CYP3A4	Sınırlı CYP2C9	Sınırlı CYP2C9	CYP3A4 CYP3A5	-	CYP2C9	CYP3A4
Yiyeceklerin emilime etkisi	Yok	Yok	Azalı	Yok	Azalı	Önemsiz	Artar
Renal atılım (%)	2	10	15	13	20	<6	10

### 5.3. Statinlerin Lipit Profiline Etkileri

#### 5.3.1. LDL-Kolesterol

Statinlerin LDL kolesterolü azaltma derecesi doza bağlıdır ve farklı statinler arasında değişkenlik göstermektedir. Atorvastatin ve rosuvastatin ile beklenen kolesterol düşüşü diğer statinlerden daha yüksektir. Yüksek yoğunluklu statin tedavisi, ortalama olarak LDL-K'yı  $\geq$  %50 azaltan bir statin dozu olarak tanımlanır; orta yoğunluklu statin kullanılan tedavi ise LDL-K'yı %30-50 azaltması beklenen doz olarak tanımlanır.(56)

Diyabetik dislipidemik hastaların kardiyovasküler risk grubuna göre orta veya yüksek yoğunluklu statin tedavisi kullanılması önerilmektedir.

Kullanılan statin ve dozuna göre LDL-K düzeyinde öngörülen değişiklikler Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2:** Statinlerin LDL-K Düşürücü Etkilerine Göre Sınıflandırılması (55)

$\geq$ %50 oranında düşürenler		%30-50 arasında düşürenler		<%30 oranında düşürenler	
Atorvastatin	40-80 mg	Atorvastatin	10-20 mg	Simvastatin	10 mg
Rosuvastatin	20-40 mg	Rosuvastatin	5-10 mg	Pravastatin	10-20 mg
		Simvastatin	20-40 mg	Lovastatin	20 mg
		Pravastatin	40-80 mg	Fluvastatin	20-40 mg
		Lovastatin	40 mg	Pitavastatin	1 mg
		Fluvastatin XL	80 mg		
		Fluvastatin	40 bid		
		Pitavastatin	2-4 mg		

#### 5.3.2. Trigliseridler

Statinler genellikle trigliserid seviyelerini başlangıç değerlerine göre %10-20 oranında azaltır. Daha potent statinler (atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin), özellikle yüksek dozlarda alındığında, TG düzeylerini, mutlak risk azalmasının daha fazla fayda sağlayacağı hipertrigliseridemisi olan hastalarda daha fazla düşürürler. TG düşürücü etkinin mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, kısmen LDL-R yoluyla bağımsız gibi görünmektedir. Bu etki, hepatositlerde VLDL alımının artırılmasını ve VLDL'lerin üretim hızının azaltılmasını içerebilir; bu etkilerin, tedavi öncesi VLDL konsantrasyonlarına bağlı olduğu görünmektedir (57,58).

### **5.3.3. HDL-Kolesterol**

Bir meta analizde, statinlerin dozuna bağılı olarak HDL-K seviyelerindeki yükselmeler %1 ila %10 arasında değişmektedir.

32,258 dislipidemik hastanın dahil edildiği 37 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, farklı statinlerin HDL-K seviyeleri üzerindeki etkileri, HDL-K'deki değişiklikler ile LDL-K'deki değişiklikler arasındaki ilişkiler ve statinlerin HDL-K artışına neden olan etkenler incelenmiştir. Rosuvastatin, atorvastatin ve simvastatin kullanılarak yapılan çalışmalarda, rosuvastatin ve simvastatinin HDL-K seviyelerini yükseltme yetenekleri benzerken, ikisi de atorvastatinden üstün bulunmuştur. Analiz ayrıca, üç statinle elde edilen HDL-K artışının, LDL-K azalışından tamamen bağımsız olduğunu ortaya koymuştur (59).

### **5.4. Statinlerin Yan Etkileri**

Statinler genel olarak çok iyi tolere edilir. Genellikle akşam alınması önerilir. Statinler emilim, biyoyararlanım, plazma proteinlerine bağlanma, atılım ve lipofilik olup olmaması açısından farklılıklar gösterir. Lovastatin ve simvastatin ön ilaçlardır, diğer mevcut statinler ise aktif formdadır. Statinler iyi tolere edilseler de kaslar, glukoz homeostazı ve hemorajik inme üzerinde bazı özel advers etkilere sahiptir. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, karın ağrısı, konstipasyon, bulantı, iştahsızlık, diyare gibi gastrointestinal ve musküler problemlerdir. Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan bir incelemeye göre, potansiyel advers etkilerle ilgili yaygın yanlış bilgiler de bulunmaktadır (60,61).

#### **5.4.1. Musküler Yan Etkileri**

Statine bağılı kas semptomları, genellikle normal veya hafif derecede yüksek CK seviyeleriyle birlikte daha geniş bir klinik prezentasyonu kapsar ve çalışmalarda %7-29 yaygınlığına sahiptir. Genel olarak "miyalji" olarak adlandırılan kas ağrısı, sertlik, hassasiyet veya kramp hastaların statin kullanımına bağıladığı kas semptomlarıdır. Genellikle simetrik olmasına rağmen lokalize olarak da görülebilir ve kas güçsüzlüğü eşlik edebilir; bu etkilerin çoğunluğu CK seviyelerinde yükselme olmadan ortaya çıkar (62).

Statine bağlı kas semptomları, statin tedavisine uyumsuzluğun ve/veya tedaviyi bırakmanın başlıca nedenlerinden biridir ve olumsuz kardiyovasküler sonuçlara neden olur.

Statin ilişkili kas semptomları, statin tedavisinin başlatılmasından itibaren 2 yıl içindeki sonlandırma oranlarının yüzde 75'e kadar çıkmasında önemli bir rol oynar (63).

Statin kullanıp da bırakan hastaların yüzde 65'inde, statin tedavisine uymama veya sonlandırmanın temel nedeni yan etkilerin başlamasıdır, bunlar çoğunlukla da kaslarla ilgili etkilerdir (64).

Statinlere bağlı miyopati, serum kreatin kinaz (CK) seviyelerinde belirgin yükselme ile seyreden nadir ancak ciddi bir yan etkidir ve standart statin dozlarında 1000 ila 10.000 kişide bir görülür.

Rabdomiyoliz, statin kullanımıyla ilişkili kas hasarları arasında en ciddi olanıdır. şiddetli kas ağrısı, kas nekrozu ve miyoglobinüri gibi belirtilerle karakterizedir, böbrek yetmezliği ve hatta ölüme yol açabilir. Rabdomiyoliz vakalarında, CK seviyeleri önemli ölçüde yükselir, genellikle normalin st sınırının 10 katının üstünde olmakla birlikte 40 kata kadar yükselebilir. Rabdomiyolizden şüphelenilen durumlarda, zamanında tıbbi müdahale, daha fazla komplikasyonu önlemek ve uygun tedaviyi sağlamak açısından hayati öneme sahiptir. Rabdomiyoliz sıklığının, 100.000 hasta-yıl başına 1-3 vaka olduğu tahmin edilmektedir (62,65).

#### **5.4.2. Hepatik Yan Etkileri**

Plazmadaki ALT aktivitesi, hepatoselüler hasarın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır. ALT'nin hafif derecede yükselmesi, statin tedavisindeki hastaların %0,5-2,0'inde görülür ve özellikle potent statinler veya yüksek dozlarda daha sık ortaya çıkar. Klinik olarak anlamlı kabul edilen ALT yükselmesinin yaygın tanımı, iki ardışık ölçümde st sınırın üç katı kadar artıştır. Hafif derecede yükselen ALT'nin gerçek hepatotoksisite veya karaciğer fonksiyonlarında değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmemiştir. Karaciğer yetmezliğine ilerleme son derece nadirdir, bu



nedenle rutin olarak statin tedavisi sırasında ALT takibi artık önerilmemektedir (66). Steatoz nedeniyle hafif ALT yükselmesi olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, statinlerin altta yatan karaciğer hastalığının herhangi bir kötüleşmesine neden olduğuna dair bir gösterge bulunmamaktadır (67).

#### **5.4.3. Glisemik Kontrol Üzerine Yan Etkileri**

Statin tedavisi alan hastalarda hiperglisemi ve yeni tanı tip 2 diabetes mellitus gelişiminde artmış bir risk gösterilmiştir. Birçok çalışma, bunun doza bağlı etki olduğunu göstermiştir. Hastalarda klinik olarak önemsiz bir şekilde HbA1c seviyelerinde küçük bir artış olduğu gözlenmiştir (61).

Daha potent statinlerin yüksek dozlarda kullanımıyla birlikte risk daha yüksektir. Yaşlılık, kilolu olma veya yüksek insülin direnci gibi diğer diyabet risk faktörlerinin varlığında da risk artar (68,69).

Genel olarak, yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin mutlak azalması, diyabet insidansında küçük bir artışı gözardı etmeyi gerektirmektedir (60).

#### **5.4.4. Hemorajik İnme Riski**

Statin tedavisi iskemik inme riskini azaltır. Bazı çalışmalarda önceden iskemik inme öyküsü bulunan hastalarda intraserebral kanama riskinde artış gözlenmiştir. Ancak bazı meta analizler çelişkili bulgular ortaya koymuştur ve bu nedenle hemorajik inme riskinin daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır (70).

#### **5.4.5. Renal Yan Etkileri**

Diyabetik hastalarda lipid düşürücü tedavilerin böbrek korumasındaki rolü tartışmalıdır. Statinlerin böbrek fonksiyonu üzerinde klinik olarak anlamlı olumlu veya olumsuz bir etkisi olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte tüm statinler için artan proteinüri sıklığı bildirilmiştir. Statinlere bağlı proteinürinin tübüler kökenli olduğu, genellikle geçici olduğu ve glomerüler işlev bozukluğuna değil tübüler geri emilimin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Klinik çalışmalarda proteinüri sıklığı genellikle düşüktür ve çoğu durumda plasebodan daha yüksek değildir (71,72).

#### 5.4.6. Kognitif Bozukluklar

Statin kullanımına bağlı bilişsel işlev bozukluğunun patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, bazı hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, merkezi sinir sisteminde oligodendrositlerde kolesterol sentezinin kritik bir düzeyin altına düşmesiyle birlikte miyelinasyonun inhibisyonu ve bilişsel bozukluklara yol açtığını göstermektedir.

Gözlemsel çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalar statinlerin bilişsel bozuklukla ilişkili olduğunu, bazıları ise bilişsel işlevde iyileşmeyle ilişkili olduğunu öne sürmektedir.

Özetle, birçok randomize kontrollü çalışmanın yapıldığı meta-analizler de dahil olmak üzere mevcut kanıtlar, statin kullanımı ile bilişsel işlev bozukluğu arasında bir ilişki olmadığını göstermemektedir. Yaşlı bireylerde hafif bilişsel işlev bozukluğunun yaygın olduğu göz önüne alındığında, hastaların statin tedavisi aldığı durumlarda bilişsel semptomları ihmal etmemek önemlidir. Bilişsel bozulmaya katkıda bulunabilecek faktörleri araştırmak için detaylı bir klinik öykü ve fizik muayene yapılmalıdır.

Statinin bilişsel fonksiyonları etkilediğinden şüphelenildiğinde, ilacın 1-2 ay süreyle kesilmesi ve sonrasında hastanın statin kullanımı için tekrar değerlendirilmesi uygun bir seçenek olabilir (73).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Örneklem Seçimi

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 14.02.2023 tarih ve 2023-3/47 no'lu kararı ile onay alınmıştır. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmamıza 31.12.2017-31.12.2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran, Tip1 ve Tip 2 diabetes mellitus tanısı ile takip edilirken dislipidemi tanısı ile statin tedavisi verilen 18 yaş ve üzerinde olan 291 hasta dahil edildi. Diyabet tanısı olmayan,18 yaşından küçük olan veya statin grubu antihiperlipidemik ilaç kullanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen 291 hastanın verileri, retrospektif olarak Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) aracılığıyla araştırılarak kaydedildi. Araştırma sırasında 92 hastanın klinik veya laboratuvar verileri yetersiz olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 199 hastanın verileri analiz edildi.

### 2. Değerlendirilen Parametreler

Hastaların ad soyad, yaş, cinsiyet, diyabet süresi, statin kullanım süresi, sigara öyküsü, komorbid hastalıkların varlığı (hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, hipotiroidi, koroner arter hastalığı), diabetes mellitusa sekonder komplikasyon varlığı (nefropati, nöropati, retinopati, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalığı) ek ilaç kullanımları (anti hipertansif, asetilsalisilik asit, levotiroksin, yeni nesil oral antikoagülan) bilgileri; boy, kilo, kan basıncı, nabız ölçümleri ve glukoz, HbA1c, üre, kreatinin, GFR, AST, ALT, Total Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserid, CK değerleri hastanemiz elektronik kayıt sisteminden retrospektif olarak taranarak kaydedildi.

### 3. Tanımlamalar

Dislipidemi, TG > 150 mg/dL ve/veya LDL-K > 100 mg/dL ve/veya düşük HDL-K (erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL) veya lipid düşürücü ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır. Hedef LDL-K düzeyi, çok yüksek riskli hastalar için 55 mg/dL'nin altında ve yüksek riskli hastalar için 70 mg/dL'nin altında olarak tanımlanmıştır (74). Yüksek doz statin kullanımı, günlük olarak atorvastatin  $\geq$ 40 mg veya rosuvastatin  $\geq$ 20 mg kullanımı olarak tanımlanmıştır. Hipertansiyon,  $\geq$ 140/90 mmHg veya hipertansiyon tedavisi altında olma durumu olarak tanımlanmıştır. BKİ değerinin  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> olması obezite olarak tanımlanmıştır. Glisemik tedavi hedefleri, HbA1c değerinin %7'nin altında olması olarak belirlendi (1).

### 4. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Test sonucuna göre değişkenler belirtici istatistik olarak medyan, minimum ve maksimum değerleri ile raporlanmıştır. Kategorik değişkenlerin çalışma grupları arasında yapılan karşılaştırmalarında ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin çalışma grupları arasında gerçekleştirilen karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Zamana bağlı olarak elde edilen ölçümlerin gruplar arasında gerçekleşen karşılaştırmalarında ise yüzde değişim değerleri hesaplanmış ve gruplar arasında hesaplanan bu değerler yine Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip 1 hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### 1.1. Tanımlayıcı Bulgular

#### 1.1.1. Demografik Veriler

Tablo-3 tip 1 diyabetli hastalar ve tip 2 diyabetli hasta grupları arasında demografik özelliklerin karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonuçlarını içermektedir.

**Tablo-3:** Gruplar arasında demografik verilerin karşılaştırılması

	Total (n=199)	Tip 1 DM (n=31)	Tip 2 DM (n=168)	p
<b>Yaş (yıl)</b>	62(22-82)	37(22-71)	64(37-82)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>Cinsiyet</b>				
• Kadın	129(%64,80)	21(%67,70)	108(%64,30)	0,711 <sup>b</sup>
• Erkek	70(%35,20)	10(%32,30)	60(%35,70)	
<b>Diyabet Süresi</b>				
• 0-5 yıl	22(%11,10)	6(%19,40)	16(%9,50)	<b>0,043<sup>d</sup></b>
• 6-10 yıl	26(%13,10)	1(%3,20)	25(%14,90)	
• 11-15 yıl	40(%20,10)	3(%9,70)	37(%22)	
• >15 yıl	111(%55,80)	21(%67,70)	90(%53,60)	
<b>Statin Kullanım Süresi</b>				
• 0-3 ay	14(%7)	13(%41,90)	1(%0,60)	<b>&lt;0,001<sup>d</sup></b>
• 6-12 ay	30(%15,10)	6(%19,40)	24(%14,30)	
• >12 ay	155(%77,90)	12(%38,70)	143(%85,30)	
<b>Yüksek Doz Statin Kullanımı</b>	29(%14,60)	3(%9,70)	26(%15,50)	0,581 <sup>b</sup>

Veriler medyan (minimum-maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi

Tip 1 diyabet hastalarının medyan yaşı 37 yıl, tip 2 diyabet hastalarının 64 yıl olup, beklendiği gibi tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta medyan yaş daha yüksekti ( $p<0,001$ ).

Çalışma grupları arasında cinsiyet dağılımına göre farklılık yoktu ( $p=0,711$ ). Tip 1 diyabet hastalarının %67,70' si ( $n=21$ ) kadın, %32,30 ( $n=10$ ) erkek, tip 2 diyabet hastalarının %64,30'u ( $n=108$ ) kadın, %35,70'i ( $n=60$ ) erkekti.

Diyabet süresi de gruplar arasında farklılık göstermekteydi ( $p=0,043$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta diyabet süresi 0-5 yıl olan hasta oranı %19,40 ( $n=6$ ), diyabet süresi 6-10 yıl arası olan hasta oranı %3,20 ( $n=1$ ), diyabet süresi 11-15 yıl olan hasta oranı %9,70 ( $n=13$ ) ve diyabet süresi >15 yıl hasta oranı ise %67,70 ( $n=21$ ) idi. Tip 2 diyabet grubunda ise diyabet süresi 0-5 yıl olan hasta oranı %9,50 ( $n=16$ ), diyabet süresi 6-10 yıl arası olan hasta oranı %14,90 ( $n=25$ ), diyabet süresi 11-15 yıl olan hasta oranı %22 ( $n=37$ ) ve diyabet süresi >15 yıl hasta oranı ise %53,60 ( $n=90$ ) idi. Diyabet süresinin her bir kategorisi için gerçekleştirilen alt grup analizler kapsamında ise gruplar arasında farklılık belirlenemedi ( $p>0,05$ ).

Statin kullanım süresi de gruplar arasında farklılık göstermekteydi ( $p<0,001$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta statin süresi 0-3 ay olan hasta oranı %41,90 ( $n=13$ ), statin kullanım süresi 6-12 ay arası olan hasta oranı %19,40 ( $n=6$ ) ve statin kullanım süresi > 12 ay hasta oranı ise %38,70 ( $n=12$ ) idi. Tip 2 diyabet grubunda ise 0-3 ay olan hasta oranı %0,60 ( $n=1$ ), statin kullanım süresi 6-12 ay arası olan hasta oranı %14,30 ( $n=24$ ) ve statin kullanım süresi > 12 ay hasta oranı ise %85,30 ( $n=143$ ) idi. Statin kullanım süresinin her bir kategorisi için gerçekleştirilen alt grup analizler kapsamında ise gruplar arasında farklılık belirlenemedi ( $p>0,05$ ).

Yüksek doz statin kullanımına göre gruplar arasında farklılık yoktu ( $p=0,581$ ).

### 1.1.2. Hastaların Komorbiditeleri ve Risk Faktörleri

Tablo-4 tip 1 diyabetli hastalar ve tip 2 diyabetli hasta grupları arasında komorbiditelerin ve kullandıkları ilaçların karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonuçlarını içermektedir.

**Tablo-4:** Gruplar arasında komorbiditelerin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması

	<b>Total (n=199)</b>	<b>Tip 1 DM (n=31)</b>	<b>Tip 2 DM (n=168)</b>	<b>p</b>
<b>Sigara Öyküsü</b>	71(%35,70)	16(%51,60)	55(%32,70)	<b>0,044<sup>b</sup></b>
<b>Komorbid Hastalık</b>	185 (%93)	22(%71)	163(%97)	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>
• Obezite	90 (%45,22)	6(%19,35)	84(%50)	<b>&lt;0,001</b>
• Hipertansiyon	132(%66,30)	5(%16,10)	127(%75,60)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
• Hiperlipidemi	73(%36,70)	4(%12,90)	69(%41,10)	<b>0,003<sup>b</sup></b>
• KAH	48(%24,10)	5(%16,10)	43(%25,60)	0,258 <sup>b</sup>
• Hipotiroidi	35(%17,60)	9(%29)	26(%15,50)	0,069 <sup>b</sup>
• Diğer Hastalık	91(%45,70)	9(%29)	82(%48,80)	<b>0,042<sup>b</sup></b>
<b>Ek İlaç Kullanımı</b>	182(%91,50)	21(%67,70)	161(%95,80)	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>
• Anti Hipertansif	148(%74,40)	14(%45,20)	134(%79,80)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
• Aspirin	56(%28,10)	6(%19,40)	50(%29,80)	0,236 <sup>b</sup>
• Yeni Nesil Oral AK	8(%4)	0	8(%4,80)	0,613 <sup>c</sup>
• Levotiroksin	36(%18,10)	8(%25,80)	28(%16,70)	0,224 <sup>b</sup>
• Ek Antihiperlipidemik	19(%9,50)	0	19(%11,30)	<b>0,048<sup>c</sup></b>
• Diğer	90(%45,20)	8(%25,80)	82(%48,80)	<b>0,018<sup>b</sup></b>

Veriler medyan (minimum-maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi

Sigara öyküsüne göre gruplar arasında farklılık vardı ( $p=0,044$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta sigara kullanan hasta oranı %51,60 ( $n=16$ ) ve tip 2 diyabet hasta grubunda %32,70 ( $n=55$ ) olup tip 1 diyabet hasta grubunda sigara kullanım oranı daha fazla idi.

Komorbid hastalık gözlenme oranının da çalışma grupları arasında farklılık gösterdiği saptandı ( $p<0,001$ ). Tip 1 diyabetli hasta grubunda komorbid hastalık gözlenme oranı %71 ( $n=22$ ), tip 2 diyabetli hasta grubunda ise %97 ( $n=163$ ) olup tip 2 diyabetli hastalarda komorbid hastalık gözlenme oranının daha yüksek olduğu saptandı.

Obezite gözlenen hasta oranları gruplar arasında farklılık göstermekteydi ( $p<0,001$ ). Tip 1 diyabet hastalarında obezite gözlenen hasta oranı %19,35 ( $n=6$ ) ve tip 2 diyabet hasta grubunda ise %50 ( $n=84$ ) idi.

Hipertansiyon görülen hasta oranları gruplar arasında farklılık göstermekteydi ( $p<0,001$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta hipertansiyon gözlenen hasta oranı %16,10 ( $n=5$ ) ve tip 2 diyabet hasta grubunda %75,60 ( $n=127$ ) olup tip 2 diyabet hasta grubunda hipertansiyon gözlenen hasta oranının daha yüksek olduğu saptandı.

Hiperlipidemi görülen hasta oranları gruplar arasında farklılık göstermekteydi ( $p=0,003$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta hiperlipidemi gözlenen hasta oranı %12,90 ( $n=4$ ) ve tip 2 diyabet hasta grubunda %41,10 ( $n=69$ ) olup tip 2 diyabet hasta grubunda hiperlipidemi gözlenen hasta oranının daha yüksek olduğu saptandı.

KAH gözlenen hasta oranları gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ( $p=0,258$ ).

Hipotiroidi gözlenen hasta oranları gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ( $p=0,069$ ).

Belirtilen komorbid hastalıklardan farklı bir hastalık (astım, obstrüktif uyku apnesi sendromu, majör depresyon ...vb) görülen hasta oranları gruplar arasında farklılık göstermekteydi ( $p=0,042$ ). Tip 1 diyabet hastalarının



oluşturduğu grupta farklı bir komorbid hastalık gözlenen hasta oranı %29 (n=9) iken tip 2 diyabetli hastalar arasında bu oran %48,80 (n=82) düzeyinde idi.

Ek ilaç kullanım oranları da gruplar arasında farklılık göstermekteydi ( $p<0,001$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ek ilaç kullanan hasta oranı %67,70 (n=21) iken tip 2 diyabet hasta grubunda %95,80 (n=161) olup tip 2 diyabetli hastaların oluşturduğu grupta ek ilaç kullanım oranının daha yüksek olduğu saptandı.

Aspirin kullanan hasta oranları gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ( $p=0,236$ ).

Yeni nesil oral antikoagülan kullanan hasta oranları gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ( $p=0,613$ ).

Levotiroksin kullanan hasta oranları gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ( $p=0,224$ ).

Ek antihiperlipidemik ilaç kullanım oranları da gruplar arasında farklılık göstermekteydi ( $p=0,048$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ek antihiperlipidemik ilaç kullanan hasta bulunmamakta olup, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta bu oran %11,30 (n=19) düzeyinde idi.

Belirtilen ilaçlar dışında farklı bir ilaca yönelik kullanım oranları da gruplar arasında farklılık göstermekteydi ( $p=0,018$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta farklı bir ilaç (klopidogrel, varfarin, venlafaksin ... vb) kullanan hasta oranı %25,80 (n=8) ve tip 2 diyabet hastaların oluşturduğu grupta %48,80 (n=82) olup tip 2 diyabetli hastaların oluşturduğu grupta ek ilaç kullanım oranının daha yüksek olduğu saptandı.

### **1.1.3. Poliklinik Ölçümleri**

Tablo-5 tip 1 diyabetli hastalar ve tip 2 diyabetli hasta grupları arasında antropometrik ölçümler ve vital fonksiyonların karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonuçlarını içermektedir.

**Tablo-5:** Gruplar arasında poliklinik ölçümlerinin karşılaştırılması

	<b>Total (n=199)</b>	<b>Tip 1 DM (n=31)</b>	<b>Tip 2 DM (n=168)</b>	<b>p</b>
<b>Boy</b>	162(142-190)	165(144-178)	162(142-190)	0,537 <sup>a</sup>
<b>Kilo</b>	79(37-161)	65(37-103)	80(52-161)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>BKİ</b>	29,30(17,80- 60,80)	23,50(17,80- 34,20)	29,90(21,30- 60,80)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>Sistolik KB</b>	130(80-200)	120(80-200)	130(95-200)	<b>0,001<sup>a</sup></b>
<b>Diyastolik KB</b>	80(55-115)	70(60-100)	80(55-115)	<b>0,024<sup>a</sup></b>
<b>Nabız</b>	80(55-121)	82(57-121)	80(55-120)	0,287 <sup>a</sup>

Veriler medyan (minimum-maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi

Boy ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık yoktu ( $p=0,537$ ). Tip 1 diyabet hastalarının medyan boy 165 cm ve tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise 162 cm idi.

Tip 1 diyabet hastalarının medyan kilo 65 kg ve tip 2 diyabet hastalarının ise 80 kg olup, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta medyan kilo daha yüksekti ( $p<0,001$ ).

Tip 1 diyabet hastalarının medyan BKİ 23,50 kg/ m<sup>2</sup> ve tip 2 diyabet hastalarının ise 29,90 kg/ m<sup>2</sup> yıl olup, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta medyan BKİ daha yüksekti ( $p<0,001$ ).

Tip 1 diyabet hastalarının medyan sistolik kan basıncı 120 mmHg ve tip 2 diyabet hastalarının ise 130 mmHg olup, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta medyan sistolik kan basıncı daha yüksekti ( $p=0,001$ ).

Tip 1 diyabet hastalarının medyan diyastolik kan basıncı 70 mmHg ve tip 2 diyabet hastalarının ise 80 mmHg olup, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta medyan diyastolik kan basıncı daha yüksekti ( $p=0,024$ ).

Nabız ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık yoktu ( $p=0,287$ ).

#### 1.1.4. Diyabetik Vasküler Komplikasyonların Karşılaştırılması

Tablo-6 tip 1 ve tip 2 diyabetli hasta grupları arasında diyabetik vasküler komplikasyonların karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonuçlarını içermektedir.

**Tablo-6:** Gruplar arasında diyabetik vasküler komplikasyonların karşılaştırılması

	Total (n=199)	Tip 1 DM (n=31)	Tip 2 DM (n=168)	p
<b>Mikrovasküler Komplikasyon</b>	108(%54,30)	24(%77,40)	84(%50)	<b>0,005<sup>b</sup></b>
<b>Retinopati</b>	38(%19,10)	10(%32,30)	28(%16,70)	<b>0,042<sup>b</sup></b>
<b>Nöropati</b>	85(%42,70)	15(%48,40)	70(%41,70)	0,487 <sup>b</sup>
<b>Nefropati</b>	57(%28,60)	20(%64,50)	37(%22)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>Makrovasküler Komplikasyon</b>	66(%33,20)	5(%16,10)	61(%36,30)	<b>0,028<sup>b</sup></b>
<b>KAH</b>	50(%25,10)	4(%12,90)	46(%27,40)	0,088 <sup>b</sup>
<b>Periferik Arter Hastalığı</b>	13(%6,50)	2(%6,50)	11(%6,50)	>0,99 <sup>b</sup>
<b>Serebrovasküler Olay</b>	12(%6)	1(%3,20)	11(%6,50)	0,696 <sup>c</sup>

Veriler medyan (minimum-maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi

Mikrovasküler komplikasyon görülme oranlarına göre gruplar arasında farklılık vardı ( $p=0,005$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta mikrovasküler komplikasyon görülen hasta oranı %77,40 ( $n=24$ ) ve tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise %50 ( $n=84$ ) olup tip 1 diyabetli

hastaların oluşturduğu grupta mikrovasküler komplikasyon oranının daha yüksek olduğu saptandı.

Retinopati görülme oranlarına göre gruplar arasında farklılık vardı ( $p=0,042$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta retinopati görülen hasta oranı %32,30 ( $n=10$ ) ve tip 2 diyabet hastaların oluşturduğu grupta ise %16,70 ( $n=28$ ) olup tip 1 diyabetli hastaların oluşturduğu grupta retinopati oranının daha yüksek olduğu saptandı.

Nöropati görülme oranlarına göre gruplar arasında farklılık yoktu ( $p=0,487$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta nöropati görülen hasta oranı %48,40 ( $n=15$ ) ve tip 2 diyabet hastaların oluşturduğu grupta ise %41,70 ( $n=70$ ) idi.

Nefropati görülme oranlarına göre gruplar arasında farklılık vardı ( $p<0,001$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta nefropati görülen hasta oranı %64,50 ( $n=20$ ) ve tip 2 diyabet hastaların oluşturduğu grupta ise %22 ( $n=37$ ) olup tip 1 diyabetli hastaların oluşturduğu grupta nefropati görülme oranının daha yüksek olduğu saptandı.

Makrovasküler komplikasyon görülme oranlarına göre gruplar arasında farklılık vardı ( $p=0,028$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta makrovasküler komplikasyon görülen hasta oranı %16,10 ( $n=5$ ) ve tip 2 diyabet hastaların oluşturduğu grupta ise %36,30 ( $n=61$ ) olup tip 2 diyabetli hastaların oluşturduğu grupta makrovasküler komplikasyon oranının daha yüksek olduğu saptandı.

KAH görülme oranlarına göre gruplar arasında farklılık yoktu ( $p=0,088$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta KAH görülen hasta oranı %12,90 ( $n=4$ ) ve tip 2 diyabet hastaların oluşturduğu grupta ise %27,40 ( $n=46$ ) idi.

Periferik arter hastalığı görülme oranlarına göre gruplar arasında farklılık yoktu ( $p>0,999$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta periferik

arter hastalığı görülen hasta oranı %6,50 (n=2) ve tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise yine %6,50 (n=11) düzeyinde idi.

Serebrovasküler olay görülme oranlarına göre gruplar arasında farklılık yoktu (p=0,696). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta serebrovasküler olay görülen hasta oranı %3,20 (n=1) ve tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise %6,50 (n=11) idi.

## 1.2. Statin Tedavisi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo-7-12 de laboratuvar ölçümlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümlerine yer verilmiştir. Ayrıca tedavi sonrası elde edilen ölçümün tedavi öncesi ölçümüne göre yüzde değişim ( $\% \Delta_{TS \rightarrow TÖ}$ ) değerleri hesaplanmış olup tabloda raporlanmıştır.

### 1.2.1 Statin Tedavisinin Lipit Profiline Etkisi

**Tablo-7:** Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası lipit profili karşılaştırılması

	Total (n=199)	Tip 1 DM (n=31)	Tip 2 DM (n=168)	p
<b>Total Kolesterol</b>				
• Tedavi Öncesi	237(93-450)	218(127-450)	239,50(93-439)	<b>0,025<sup>a</sup></b>
• Tedavi Sonrası	190(70-351)	205(129-340)	185,50(70-351)	-
• $\% \Delta_{TS \rightarrow TÖ}$	↓%19,12 (↓%80,34- ↑%80,69)	↓%8,37 (↓%46,61-↑%48,03)	↓%20,27 (↓%80,34-↑%80,69)	<b>0,004<sup>a</sup></b>
<b>HDL</b>				
• Tedavi Öncesi	46(17-108)	49(31-83)	46(17-108)	<b>0,024<sup>a</sup></b>
• Tedavi Sonrası	48(22-119)	51(24-112)	48(22-119)	-
• $\% \Delta_{TS \rightarrow TÖ}$	↑%5,56 (↓%53,70- ↑%86,67)	↑%5,56 (↓%51,02-↑%48,78)	↑%5,78 (↓%53,70-↑%86,67)	0,665 <sup>a</sup>

<b>LDL</b>				
• Tedavi Öncesi	151(51-331)	144(66-250)	152(51-331)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
• Tedavi Sonrası	106(24-216)	123(33-211)	104(24-216)	-
• % $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$	↓%26,12 (↓%82,48- ↑%150,79)	↓%13,62 (↓%66,33-↑%60,61)	↓%29,61 (↓%82,48-↑%150,79)	0,367 <sup>a</sup>
<b>Trigliserid</b>				
• Tedavi Öncesi	168(47-1846)	124(47-438)	177(57-1846)	<b>0,002<sup>a</sup></b>
• Tedavi Sonrası	146(42-1325)	110(42-483)	148,50(56-1325)	-
• % $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$	↓%15,45 (↓%87,11- ↑%448,17)	↓%12 (↓%68,13-↑%360)	↓%12,77 (↓%80,43-↑%310)	0,520 <sup>a</sup>

Veriler medyan (minimum-maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi

% $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$ : Tedavi sonrası elde edilen ölçüm değerinin tedavi öncesi değerine göre hesaplanan yüzde değişim değeri

↑: İlgili yüzde değişim değerinin artış gösterdiğini ifade etmektedir

↓: İlgili yüzde değişim değerinin azalma gösterdiğini ifade etmektedir

Tedavi öncesi total kolesterol ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık olduğu saptandı (p=0,025). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçülen medyan total kolesterol ölçümü 218 mg/dL ve tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise 239,50 mg/dL olup tedavi öncesi total kolesterol düzeyinin tip 2 diyabet hastalarında daha yüksek olduğu saptandı. Tedavi sonrası ölçümünün tedavi öncesi ölçümüne göre hesaplanan yüzde değişim miktarı değerlendirildiğinde ise gruplar arasında farklılık olduğu saptandı (p=0,004). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçümüne göre %8,37 düzeyinde azalma gözlenirken, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise tedavi öncesi ölçümüne göre %20,27 düzeyinde azalma saptanmış olup azalma total kolesterol düzeyindeki azalma miktarının tip 2 diyabet grubunda daha yüksek olduğu saptandı.

Tedavi öncesi HDL ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık olduğu saptandı ( $p=0,024$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçülen medyan HDL ölçümü 49 mg/dL ve tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise 46 mg/dL olup tedavi öncesi HDL düzeyinin tip 1 diyabet hastalarında daha yüksek olduğu saptandı. Tedavi sonrası ölçümünün tedavi öncesi ölçümüne göre hesaplanan yüzde değişim miktarı değerlendirildiğinde ise gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı ( $p=0,665$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçümüne göre %5,56 düzeyinde artış gözlenirken, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise tedavi öncesi ölçümüne göre %5,78 düzeyinde artış saptandı.

Tedavi öncesi LDL ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçülen medyan LDL ölçümü 144 mg/dL ve tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise 152 mg/dL olup tedavi öncesi LDL düzeyinin tip 2 diyabet hastalarında daha yüksek olduğu saptandı. Tedavi sonrası ölçümünün tedavi öncesi ölçümüne göre hesaplanan yüzde değişim miktarı değerlendirildiğinde ise gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı ( $p=0,367$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçümüne göre %13,62 düzeyinde azalma gözlenirken, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise tedavi öncesi ölçümüne göre %29,61 düzeyinde azalma saptandı.

### 1.2.2 Statin Tedavisinin Glisemik Parametrelere Etkisi

**Tablo-8:** Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası glisemik parametrelerin karşılaştırılması

	Total (n=199)	Tip 1 DM (n=31)	Tip 2 DM (n=168)	p
<b>Glukoz (mg/dl)</b>				
• Tedavi Öncesi	143(44-465)	190(44-445)	136,50(61-465)	<b>0,011<sup>a</sup></b>
• Tedavi Sonrası	141(47-395)	191(47-395)	136,50(84-369)	-

• % $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$	0 (↓%82,59- ↑%745,45)	↓% 6,06 (↓%82,59- ↑%745,45)	0 (↓%71,83- ↑%291,80)	0,949 <sup>a</sup>
<b>HbA1c (%)</b>				
• Tedavi Öncesi	7,40(5,10-17,50)	8,80(6,30-17,50)	7,20(5,10-12,90)	<0,001 <sup>a</sup>
• Tedavi Sonrası	7,50(5-15,70)	8,60(5,80-15,70)	7,25(5-13,40)	
• % $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$	↑%1,22 (↓%54,69- ↑%71,23)	↓% 1,05 (↓%54,69- ↑%55,41)	↑%1,22 (↓%54,69- ↑%71,23)	0,262 <sup>a</sup>

a: Mann-Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi

% $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$ : Tedavi sonrası elde edilen ölçüm değerinin tedavi öncesi değerine göre hesaplanan yüzde değişim değeri

↑: İlgili yüzde değişim değerinin artış gösterdiğini ifade etmektedir, ↓: İlgili yüzde değişim değerinin azalma gösterdiğini ifade etmektedir

Tablo incelendiğinde tedavi öncesi glukoz ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık olduğu saptandı (p=0,011). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçülen medyan glukoz ölçümü 190 mg/dl ve tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise 136,50 mg/dl olup tedavi öncesi glukoz düzeyinin tip 1 diyabet hastalarında daha yüksek olduğu saptandı. Tedavi sonrası ölçümünün tedavi öncesi ölçümüne göre hesaplanan yüzde değişim miktarı değerlendirildiğinde ise gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı (p=0,949). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçümüne göre %6,06 düzeyinde azalma gözlenirken, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise tedavi öncesi ölçümüne göre değişim saptanmadı.

Tedavi öncesi HbA1c ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık olduğu saptandı (p<0,001). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçülen medyan HbA1c ölçümü 8,80 ve tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise 7,20 olup tedavi öncesi HbA1c düzeyinin tip 1 diyabet hastalarında daha yüksek olduğu saptandı. Tedavi sonrası ölçümünün tedavi öncesi ölçümüne göre hesaplanan yüzde değişim miktarı değerlendirildiğinde ise gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı (p=0,262). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçümüne göre



%1,05 düzeyinde azalma gözlenirken, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise %1,22 düzeyinde artış saptandı.

HbA1c hedefine göre incelendiğinde ise çalışma grupları arasında farklılık saptandı (p=0,005). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta HbA1c hedefi gerçekleştirilen hasta oranı %16,10 (n=5) ve hedefte olmayan hasta oranı da %83,90 (n=26) olarak saptandı. Tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta HbA1c hedefi gerçekleştirilen hasta oranı %42,90 (n=72) ve hedefte olmayan hasta oranı da %57,10 (n=96) olarak saptandı.

### 1.2.3 Statin Tedavisinin Renal Parametrelere Etkisi

**Tablo-9:** Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası renal parametrelerin karşılaştırılması

	Total (n=199)	Tip 1 DM (n=31)	Tip 2 DM (n=168)	p
<b>Üre</b>				
• Tedavi Öncesi	31(7-152)	27(8-152)	31(7-146)	0,281 <sup>a</sup>
• Tedavi Sonrası	33(14-152)	28(15-152)	34(14-108)	-
• % $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$	↑%5,88 (↓%60-↑%400)	↑%11,11 (↓%60-↑%400)	↑%4,36 (↓%46,88- ↑%323,08)	0,694 <sup>a</sup>
<b>Kreatinin</b>				
• Tedavi Öncesi	0,80(0,54-6,20)	0,73(0,54-6,20)	0,80(0,55-2,57)	0,258 <sup>a</sup>
• Tedavi Sonrası	0,80(0,48-62)	0,72(0,51-3,30)	0,82(0,48-62)	-
• % $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$	↓%4,69 (↓%72,58- ↑%455,56)	↓%3,53 (↓%72,58- ↑%92,86)	↓%5,46 (↓%28,43- ↑%455,56)	0,493 <sup>a</sup>
<b>GFR</b>				
• Tedavi Öncesi	89(8-129)	111(8-129)	86(26-122)	<0,001 <sup>a</sup>
• Tedavi Sonrası	90(9-134)	107(18-134)	88(9-122)	-
• % $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$	↓%1,64	0	↑%2,13	0,367 <sup>a</sup>

	(↓%85,25- ↑%300)	(↓%63,27- ↑%300)	(↓%85,25- ↑%46,15)	
--	---------------------	---------------------	-----------------------	--

Veriler medyan (minimum-maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi

% $\Delta_{T_S \rightarrow T_0}$ : Tedavi sonrası elde edilen ölçüm değerinin tedavi öncesi değerine göre hesaplanan yüzde değişim değeri

↑: İlgili yüzde değişim değerinin artış gösterdiğini ifade etmektedir, ↓: İlgili yüzde değişim değerinin azalma gösterdiğini ifade etmektedir

Tedavi öncesi üre ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık olmadığı saptandı ( $p=0,281$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçülen medyan üre ölçümü 27 mg/dL ve tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise 31 mg/dL idi. Tedavi sonrası ölçümünün tedavi öncesi ölçümüne göre hesaplanan yüzde değişim miktarı değerlendirildiğinde ise yine gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı ( $p=0,694$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçümüne göre %11,11 düzeyinde artış gözlenirken, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise %4,36 düzeyinde artış saptandı.

Tedavi öncesi kreatinin ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık olmadığı saptandı ( $p=0,258$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçülen medyan kreatinin ölçümü 0,73 mg/dL ve tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise 0,80 mg/dL idi. Tedavi sonrası ölçümünün tedavi öncesi ölçümüne göre hesaplanan yüzde değişim miktarı değerlendirildiğinde ise yine gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı ( $p=0,493$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçümüne göre %3,53 düzeyinde azalma gözlenirken, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise %5,46 düzeyinde azalma saptandı.

Tedavi öncesi GFR ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçülen medyan GFR ölçümü 111 mL/min/m<sup>2</sup> ve tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise 86 mL/min/m<sup>2</sup> olup tedavi öncesi glukoz düzeyinin tip 1 diyabet hastalarında daha yüksek olduğu saptandı. Tedavi sonrası ölçümünün tedavi öncesi ölçümüne göre hesaplanan yüzde değişim miktarı değerlendirildiğinde ise gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı

(p=0,367). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçümüne göre değişim gözlenmezken, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise tedavi öncesi ölçümüne göre %2,13 artış saptandı.

#### 1.2.4 Statin Tedavisinin Hepatik Parametrelere Etkisi

**Tablo-10:** Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası hepatik parametrelerin karşılaştırılması

	Total (n=199)	Tip 1 DM (n=31)	Tip 2 DM (n=168)	p
<b>AST</b>				
• Tedavi Öncesi	19(9-74)	17(9-74)	19(9-65)	0,166 <sup>a</sup>
• Tedavi Sonrası	17(9-66)	15,50(9-60)	17(9-66)	-
• % $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$	↓%7,85 (↓%76,92- ↑%181,92)	↓%6,97 (↓%60- ↑%93,75)	↓%8,17 (↓%76,92- ↑%181,82)	0,581 <sup>a</sup>
<b>ALT</b>				
• Tedavi Öncesi	20(6-125)	15(6-125)	21(6-96)	<b>0,041<sup>a</sup></b>
• Tedavi Sonrası	17(6-134)	15,50(6-45)	17,50(8-134)	-
• % $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$	↓%12,77 (↓%80,43- ↑%310)	↓%11,31 (↓%71,05- ↑%90,91)	↓%12,77 (↓%80,43- ↑%310)	0,371 <sup>a</sup>

Tedavi öncesi AST ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık olmadığı saptandı (p=0,166). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçülen medyan AST ölçümü 17 U/L ve tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise 19 U/L idi. Tedavi sonrası ölçümünün tedavi öncesi ölçümüne göre hesaplanan yüzde değişim miktarı değerlendirildiğinde ise yine gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı (p=0,581). Tip 1 diyabet

hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçümüne göre %6,97 düzeyinde azalma gözlenirken, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise %8,17 düzeyinde azalma saptandı.

Tedavi öncesi ALT ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık olduğu saptandı (p=0,041). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçülen medyan ALT ölçümü 15 IU/L ve tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise 21 IU/L olup tedavi öncesi ALT düzeyinin tip 2 diyabet hastalarında daha yüksek olduğu saptandı. Tedavi sonrası ölçümünün tedavi öncesi ölçümüne göre hesaplanan yüzde değişim miktarı değerlendirildiğinde ise gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı (p=0,371). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçümüne göre %11,31 düzeyinde azalma gözlenirken, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise tedavi öncesi ölçümüne göre %12,77 düzeyinde azalma saptandı.

### 1.2.5 Statin Tedavisi Öncesi ve Sonrası CK Verileri

**Tablo-11:** Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası CK karşılaştırılması

	Total (n=199)	Tip 1 DM (n=31)	Tip 2 DM (n=168)	p
<b>CK</b>				
• Tedavi Öncesi	77(11-375)	56(11-282)	79,50(23-375)	<b>0,024<sup>a</sup></b>
• Tedavi Sonrası	72(14-501)	64(19-239)	72,50(14-501)	-
• % $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$	↓%4,35 (↓%88,80- ↑%510,42)	↓%2,13 (↓%54,93- ↑%436,36)	↓%4,81 (↓%88,80- ↑%510,42)	0,665 <sup>a</sup>

Veriler medyan (minimum-maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi

% $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$ : Tedavi sonrası elde edilen ölçüm değerinin tedavi öncesi değerine göre hesaplanan yüzde değişim değeri

↑: İlgili yüzde değişim değerinin artış gösterdiğini ifade etmektedir

↓: İlgili yüzde değişim değerinin azalma gösterdiğini ifade etmektedir

Tedavi öncesi CK ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık olduğu saptandı (p=0,024). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçülen medyan CK ölçümü 56 IU/L ve tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise 79,50 IU/L olup tedavi öncesi CK düzeyinin tip 2 diyabet hastalarında daha yüksek olduğu saptandı. Tedavi sonrası ölçümünün tedavi öncesi ölçümüne göre hesaplanan yüzde değişim miktarı değerlendirildiğinde ise gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı (p=0,665). Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçümüne göre %2,13 düzeyinde azalma gözlenirken, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise tedavi öncesi ölçümüne göre %4,81 düzeyinde azalma saptandı.

### 1.2.6 Hastaların Risk Grubu ve Tedavi Hedeflerine Ulaşma Oranları

**Tablo-12:** Gruplar arasında risk grubu ve tedavi hedefini yakalama oranları karşılaştırılması

	Total (n=199)	Tip 1 DM (n=31)	Tip 2 DM (n=168)	p
<b>Risk Grubu</b>				
• Çok Yüksek Risk	133(%66,80)	24(%77,40)	109(%64,90)	0,173 <sup>b</sup>
• Yüksek Risk	66(%33,20)	7(%22,60)	59(%35,10)	
<b>LDL Hedefi</b>				
• Hedefte	24(%12,10)	4(%12,90)	20(%11,90)	0,772 <sup>c</sup>
• Hedefte Değil	175(%87,90)	27(%87,10)	148(%88,10)	

Veriler medyan (minimum-maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi

% $\Delta_{TS \rightarrow T0}$ : Tedavi sonrası elde edilen ölçüm değerinin tedavi öncesi değerine göre hesaplanan yüzde değişim değeri

↑: İlgili yüzde değişim değerinin artış gösterdiğini ifade etmektedir

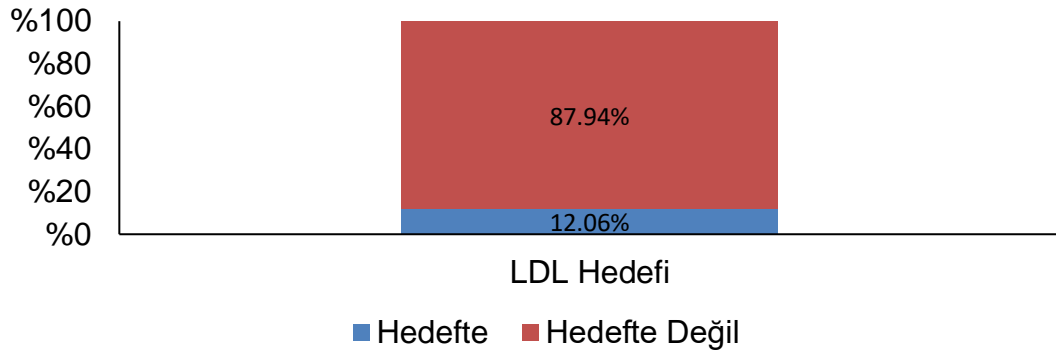
↓: İlgili yüzde değişim değerinin azalma gösterdiğini ifade etmektedir

Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalar arasında risk grubu dağılımına göre incelendiğinde ise gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı ( $p=0,173$ ). Tip 1 diyabet hastalarının %77,40 ı ( $n=24$ ) çok yüksek riskli ve %22,60 ı ( $n=7$ ) ise yüksek riskli olarak saptandı. Tip 2 diyabetli hastalarda ise çok yüksek riskli hastaların oranı %64,90 ( $n=109$ ) ve yüksek riskli hasta oranı ise %35,10 ( $n=59$ ) olarak belirlendi.

Tip 1 diyabet hastalarının %12,90 ( $n=4$ ) ı LDL düzeyine göre hedefte ve %87,10 ( $n=27$ ) u ise hedefte değildi. Tip 2 diyabet hastalarının ise %11,90 ( $n=20$ ) ı hedefte olarak belirlenmiş olup, %88,10 ( $n=148$ ) u nun ise hedefte olmadığı saptandı. LDL hedefinine göre gruplar arasında farklılık saptanmadı ( $p=0,772$ ).

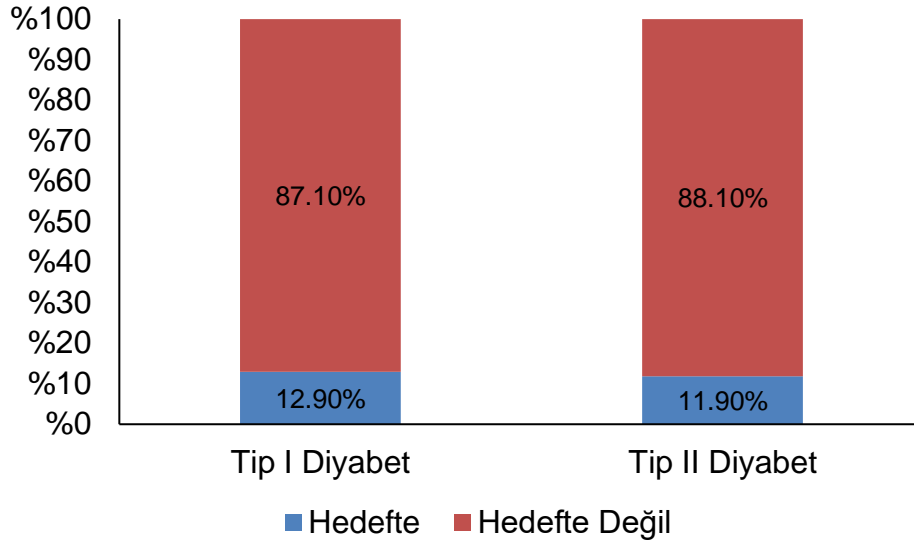
### 1.3. LDL Hedefine Ulaşma Oranlarının Değerlendirilmesi

Şekil (1-13)'te hastaların özelliklerine göre LDL hedeflerine ulaşma oranları daha detaylı olarak değerlendirilmiştir.



**Şekil-1:** Tüm hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

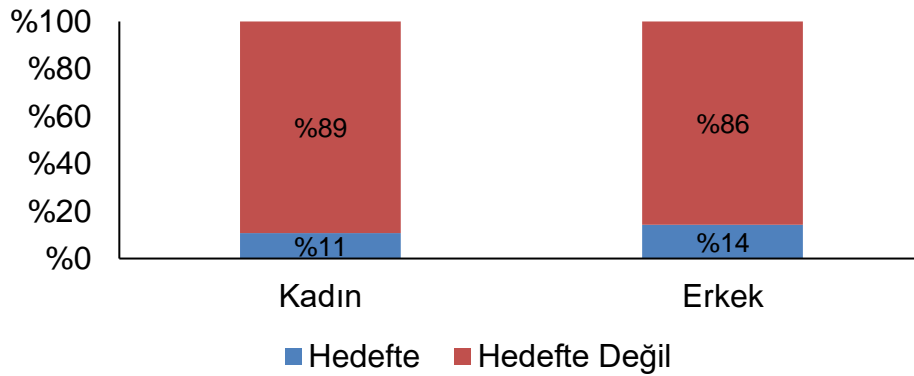
Çalışmaya alınan 199 hastanın %12,06'sı ( $n=24$ ) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %87,94'ü ( $n=175$ ) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.



**Şekil-2:** Diyabet tiplerine göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

Çalışmaya alınan 31 tip 1 diyabet hastasının %12,9'u (n=4) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %87,1'i (n=27) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

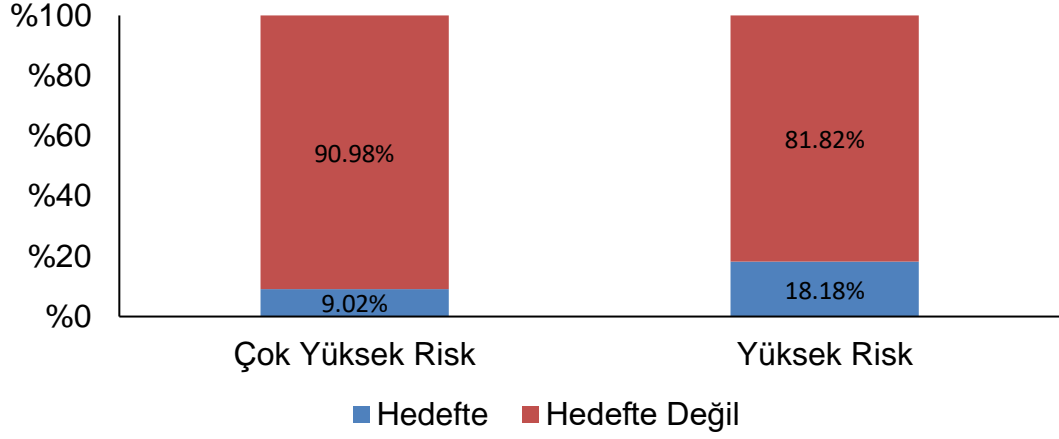
Çalışmaya alınan 168 tip 2 diyabet hastasının %11,9'u (n=20) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %88,1'i (n=148) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı (p=0,875).



**Şekil-3:** Cinsiyete göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

Çalışmaya alınan 129 kadın hastanın %11'i (n=14) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %89'u (n=115) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

Çalışmaya alınan 70 erkek hastanın %14'ü (n=10) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %86'sı (n=60) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı (p=0,477).

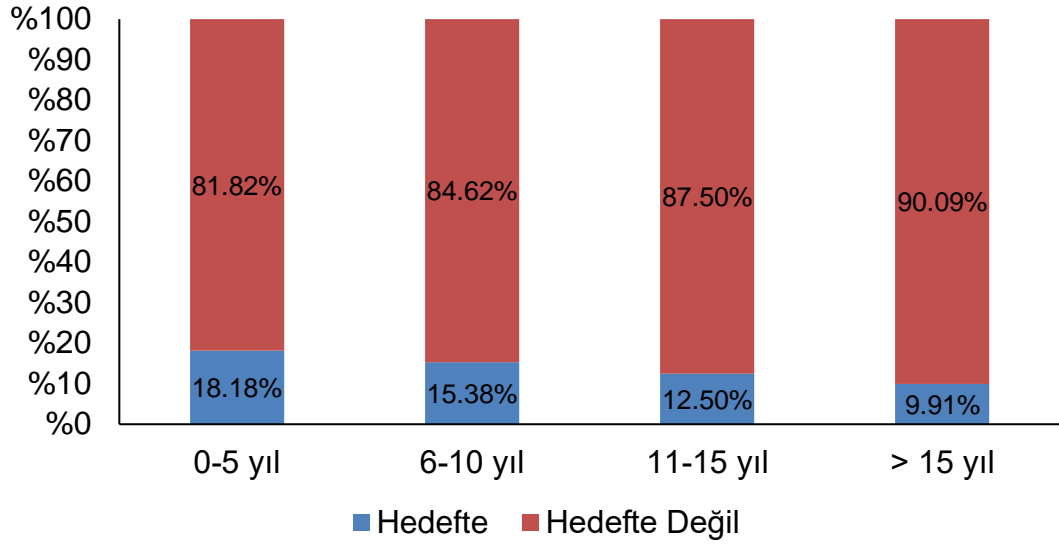


**Şekil-4:** Risk grubuna göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

Çalışmaya alınan hastalardan 133 tanesi kardiyovasküler değerlendirme sonrasında çok yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %9,02'si (n=12 belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %90,98'i (n=121) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

Çalışmaya alınan hastalardan 66 tanesi kardiyovasküler değerlendirme sonrasında yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %18,18'i (n=12 belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %81,82'i (n=54) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı (p=0,061).





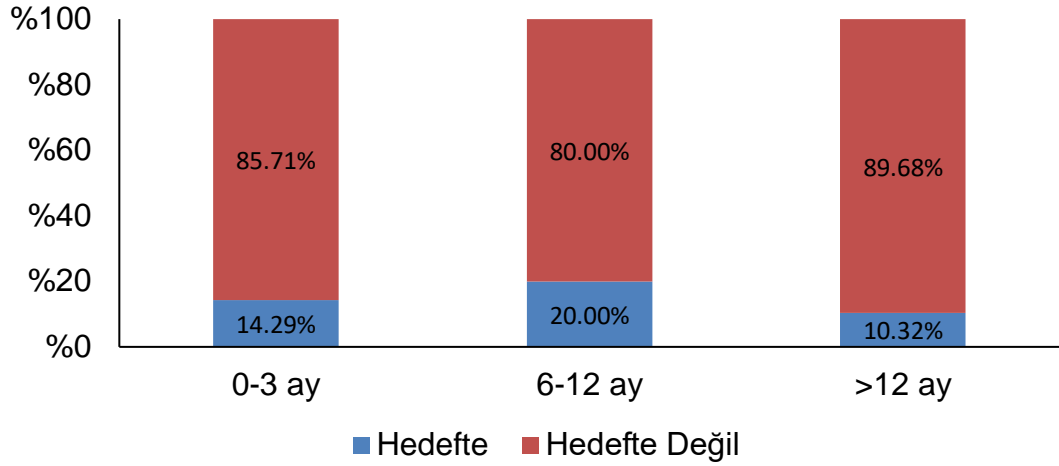
**Şekil-5:** Diyabet süresine göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

Çalışmaya alınan hastalardan 22 hastanın diyabet süresi 0-5 yıl arasındaydı. Bu hastaların %18,18'i (n=4) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %81,82'si (n=18) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

Çalışmaya alınan hastalardan 26 hastanın diyabet süresi 6-10 yıl arasındaydı. Bu hastaların %15,38'i (n=4) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %84,62'si (n=22) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

Çalışmaya alınan hastalardan 40 hastanın diyabet süresi 11-15 yıl arasındaydı. Bu hastaların %12,5'i (n=5) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %87,5'i (n=35) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

Çalışmaya alınan hastalardan 111 hastanın diyabet süresi 15 yıldan fazlaydı. Bu hastaların %9,91'i (n=11) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %90,09'u (n=100) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı (p=0,673).

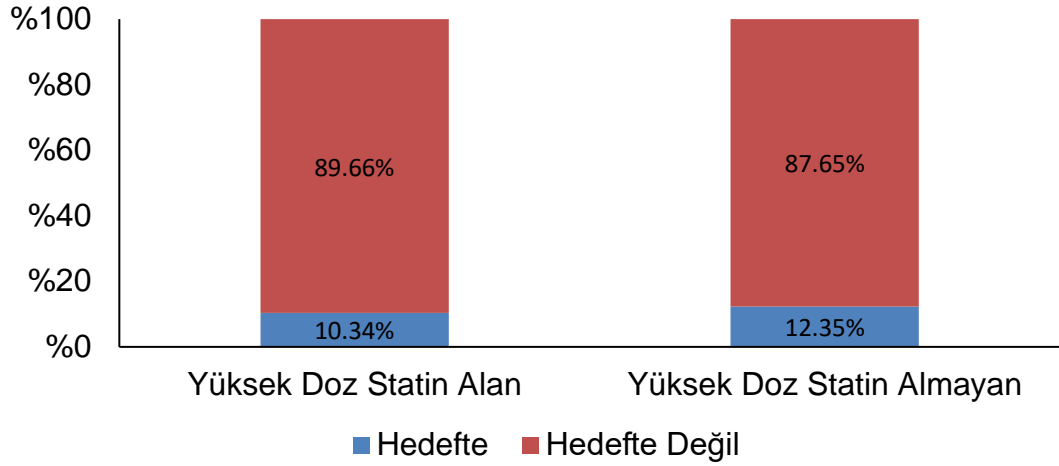


**Şekil-6:** Statin kullanma süresine göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

Çalışmaya alınan hastalardan 14 hastanın statin kullanım süresi 0-3 ay arasındaydı. Bu hastaların %14,29'u (n=2) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %85,71'i (n=11) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

Çalışmaya alınan hastalardan 30 hastanın statin kullanım süresi 6-12 ay arasındaydı. Bu hastaların %20'si (n=6) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %80'i (n=24) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

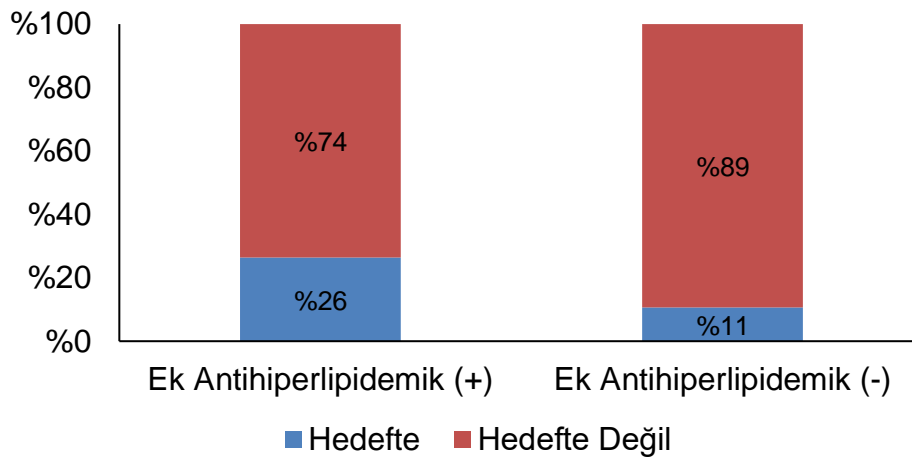
Çalışmaya alınan hastalardan 155 hastanın statin kullanım süresi 12 ay üzerindeydi. Bu hastaların %10,32'si (n=16) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %89,68'i (n=139) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı (p=0,308).



**Şekil-7:** Yüksek doz statin kullanma durumuna göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

Çalışmaya alınan hastalardan 29 hasta yüksek doz statin kullanmaktaydı. Bu hastaların %10,34'ü (n=3) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %89,66'sı (n=26) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

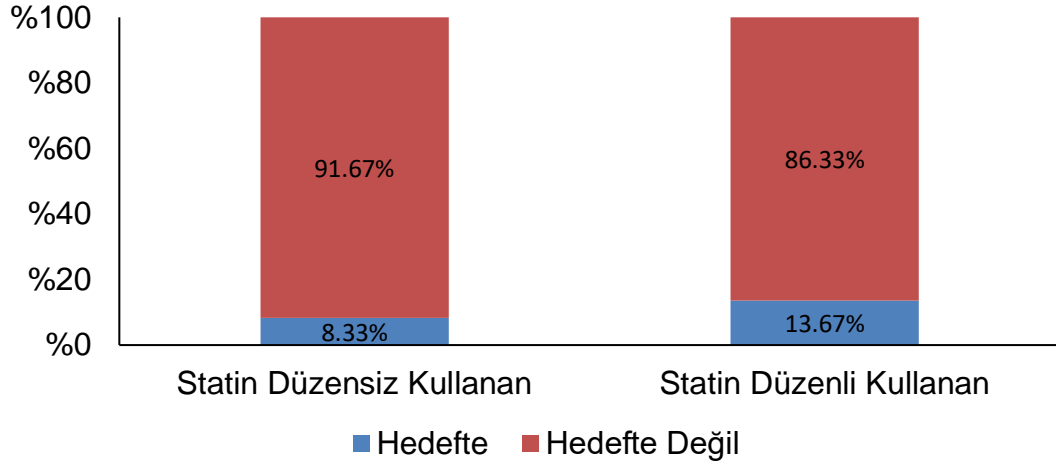
Çalışmaya alınan hastalardan 170 hasta yüksek doz statin kullanmamaktaydı. Bu hastaların %12,35'i (n=21) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %87,65'i (n=149) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı (p=0,758).



**Şekil-8:** Statin dışında ek bir antihiperlipidemik ilaç kullanma durumuna göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

Çalışmaya alınan hastalardan 19 hasta statin dışı ek antihiperlipidemik ilaç kullanmaktaydı. Bu hastaların %26'sı (n=5) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %74'ü (n=14) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

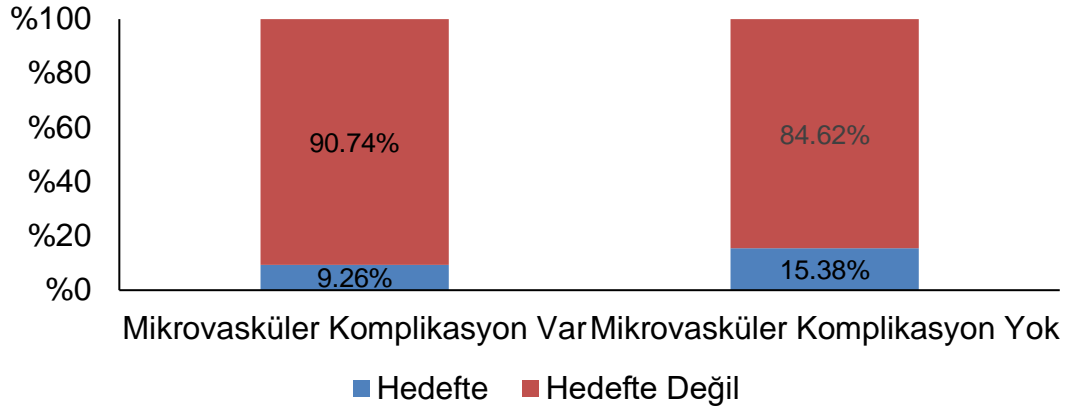
Çalışmaya alınan hastalardan 180 hasta statin dışı ek antihiperlipidemik ilaç kullanmamaktaydı. Bu hastaların %11'i (n=19) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %78'i (n=161) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı (p=0,044).



**Şekil-9:** Statini düzensiz kullanma durumuna göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

Çalışmaya alınan hastalardan 60 hasta reçete edilen statin grubu ilacı düzensiz olarak kullanmaktaydı. Bu hastaların %8,33'ü (n=5) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %91,67'si (n=55) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

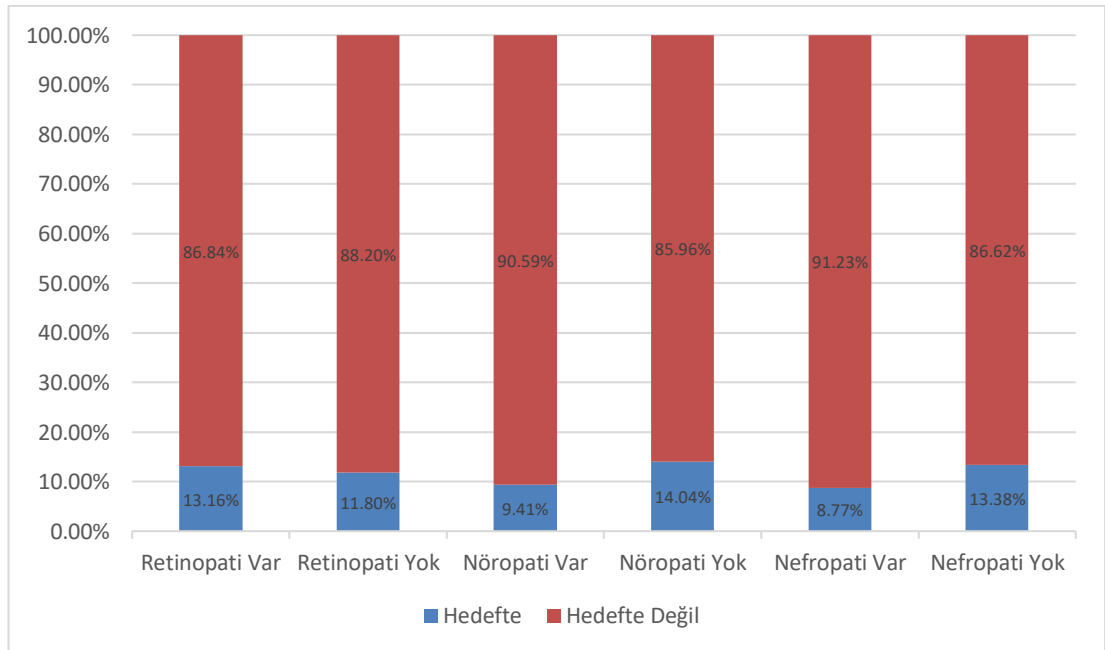
Çalışmaya alınan hastalardan 139 hasta reçete edilen statin grubu ilacı düzenli olarak kullanmaktaydı. Bu hastaların %13,67'i (n=19) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %86,33'ü (n=120) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı (p=0,288).



**Şekil-10:** Mikrovasküler komplikasyon varlığına göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

Çalışmaya alınan hastalardan 108 hastada mikrovasküler komplikasyon tespit edildi. Bu hastaların %9,26'sı (n=10) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %90,74'ü (n=98) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

Çalışmaya alınan hastalardan 91 hastada mikrovasküler komplikasyon bulunmadı. Bu hastaların %15,38'si (n=14) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %84,62'i (n=77) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı (p=0,186).



**Şekil-11:** Mikrovasküler komplikasyon durumuna göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

Çalışmaya alınan hastalardan 38 hastada retinopati tespit edildi. Bu hastaların %13,16'sı (n=5) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %86,84'ü (n=33) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

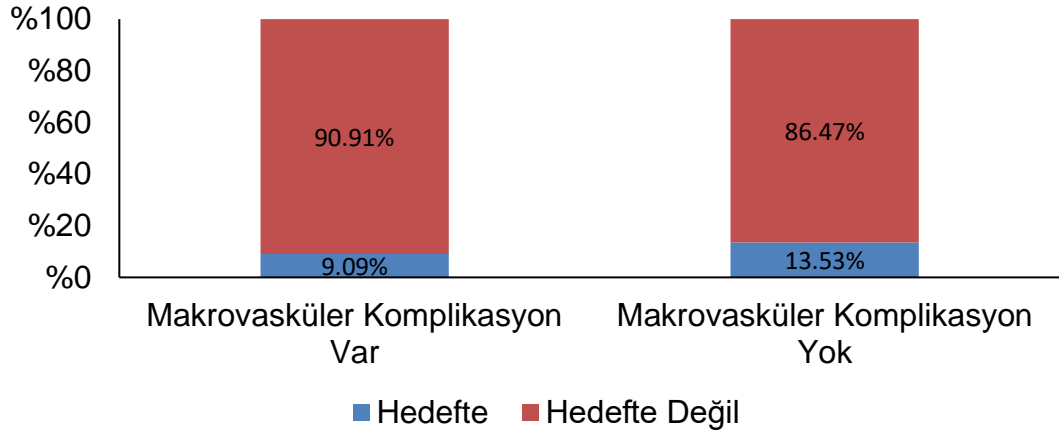
Çalışmaya alınan hastalardan 161 hastada retinopati bulunmadı. Bu hastaların %11,80'i (n=19) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %88,20'si (n=142) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı (p=0,817).

Çalışmaya alınan hastalardan 85 hastada nöropati tespit edildi. Bu hastaların %9,41'i (n=8) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %90,59'u (n=77) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

Çalışmaya alınan hastalardan 114 hastada nöropati bulunmadı. Bu hastaların %14,04'ü (n=16) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %85,96'sı (n=98) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı (p=0,321).

Çalışmaya alınan hastalardan 57 hastada nefropati tespit edildi. Bu hastaların %8,77'i (n=5) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %91,23'ü (n=52) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

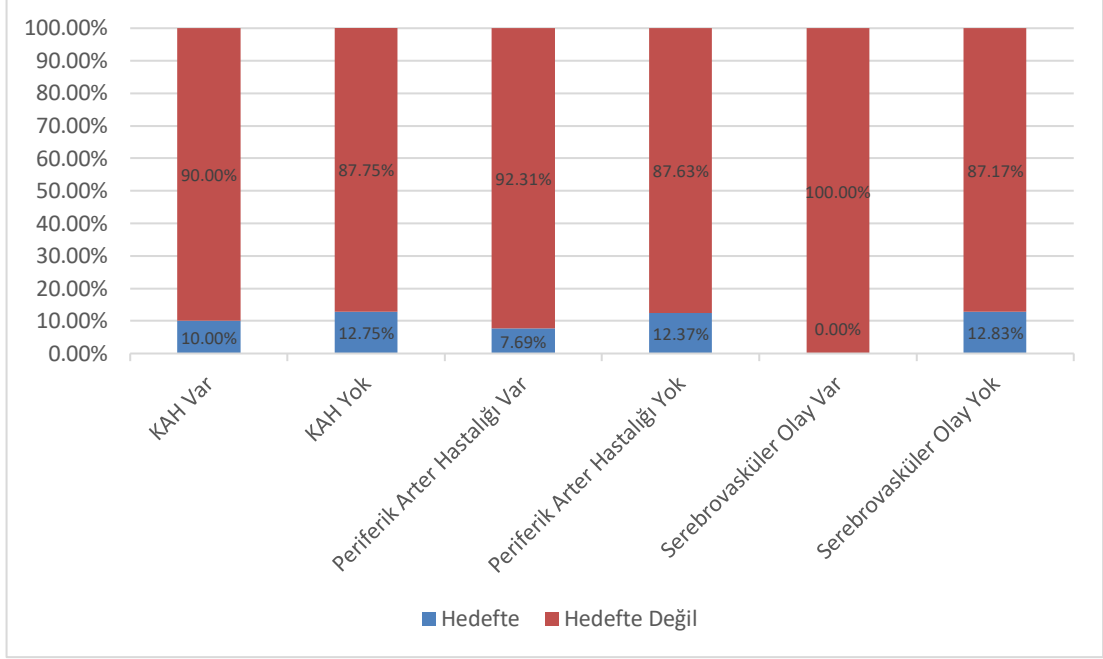
Çalışmaya alınan hastalardan 142 hastada nefropati bulunmadı. Bu hastaların %13,38'i (n=19) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %86,62'si (n=123) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı (p=0,366).



**Şekil-12:** Makrovasküler komplikasyon varlığına göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

Çalışmaya alınan hastalardan 66 hastada makrovasküler komplikasyon tespit edildi. Bu hastaların %9,09'u (n=6) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %90,91'i (n=60) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

Çalışmaya alınan hastalardan 133 hastada makrovasküler komplikasyon bulunmadı. Bu hastaların %13,53'ü (n=18) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %86,47'i (n=115) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı (p=0,364).



**Şekil-13:** Makrovasküler komplikasyon durumuna göre hastaların tedavi hedefini yakalama oranı

Çalışmaya alınan hastalardan 50 hastada KAH tespit edildi. Bu hastaların %10'u (n=5) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %90'ı (n=45) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

Çalışmaya alınan hastalardan 149 hastada KAH bulunmadı. Bu hastaların %12,75'i (n=19) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %87,25'i (n=130) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı (p=0,605).

Çalışmaya alınan hastalardan 13 hastada PAH tespit edildi. Bu hastaların %7,69'u (n=1) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %92,31'i (n=12) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

Çalışmaya alınan hastalardan 186 hastada PAH bulunmadı. Bu hastaların %12,37'si (n=23) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %87,63'ü (n=163) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı (p=0,616).



Çalışmaya alınan hastalardan 12 hastada SVO tespit edildi. Hastaların hiçbirinin risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayamadığı görüldü.

Çalışmaya alınan hastalardan 187 hastada SVO bulunmadı. Bu hastaların %12,83'ü (n=24) risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmişken hastaların %87,63'ü (n=163) tedavi hedeflerini yakalayamamıştı.

#### **1.4. Hastaların Tedavi Hedeflerine Ulaşma Durumuna Göre Laboratuvar Verileri**

Tablo-13'te laboratuvar ölçümlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümlerine yer verilmiştir.

**Tablo-13:** LDL hedefine göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Total (n=199)	LDL Hedefi		p
		Hedefte (n=24)	Hedefte Değil (n=175)	
<b>HbA1c</b>				
• Hedefte	77(%38,70)	11(%45,80)	66(%37,70)	0,444 <sup>b</sup>
• Hedefte Değil	122(%61,30)	13(%54,20)	109(%62,30)	
<b>Total Kolesterol</b>				
• Tedavi Öncesi	237(93-450)	226(93-439)	238(127-450)	0,183 <sup>a</sup>
• Tedavi Sonrası	190(70-351)	133,50(70-351)	196(110-340)	-
• % $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$	↓%19,12 (↓%80,34- ↑%80,69)	↓%39,68 (↓%80,34- ↑%35,48)	↓%16,73 (↓%57,32-↑%80,69)	<0,001 <sup>a</sup>
<b>HDL</b>				
• Tedavi Öncesi	46(17-108)	43(17-77)	46(20-108)	0,362 <sup>a</sup>
• Tedavi Sonrası	48(22-119)	45,50(22-88)	49(24-119)	-
• % $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$	↑%5,56 (↓%53,70- ↑%86,67)	↑%1,43 (↓%21,43- ↑%70,59)	↑%6,98 (↓%53,70-↑%86,67)	0,136 <sup>a</sup>
<b>LDL</b>				
• Tedavi Öncesi	151(51-331)	136,50(51-184)	153(56-331)	0,002 <sup>a</sup>
• Tedavi Sonrası	106(24-216)	50(24-70)	111(57-216)	-
• % $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$	↓%26,12 (↓%82,48- ↑%150,79)	↓%60,88 (↓%82,48- ↑%1,89)	↓%23,16 (↓%70,21-↑%150,79)	<0,001 <sup>a</sup>
<b>Trigliserid</b>				
• Tedavi Öncesi	168(47-1846)	191,50(58-1846)	166(47-754)	0,163 <sup>a</sup>
• Tedavi Sonrası	146(42-1325)	143(48-1325)	146(42-899)	-
• % $\Delta_{TS \rightarrow TÖ}$	↓%15,45 (↓%87,11- ↑%448,17)	↓%30,08 (↓%71,56- ↑%324,14)	↓%13,45 (↓%87,11-↑%448,17)	0,024 <sup>a</sup>

HbA1c hedefine göre incelendiğinde ise çalışma grupları arasında farklılık bulunmamaktaydı (p=0,444). LDL düzeyine göre hedefte olan hastaların oluşturduğu grupta HbA1c hedefi gerçekleştirilen hasta oranı

%45,80 (n=11) ve hedefte olmayan hasta oranı da %54,20 (n=13) olarak saptandı. LDL düzeyine göre hedefte olmayan hastaların oluşturduğu grupta HbA1c hedefi gerçekleştirilen hasta oranı %37,70 (n=66) ve hedefte olmayan hasta oranı da %62,30 (n=109) olarak saptandı.

Tedavi öncesi total kolesterol ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık yoktu ( $p=0,183$ ). LDL düzeyine göre hedefte olan hastaların oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçülen medyan total kolesterol ölçümü 226 mg/dL ve LDL düzeyine göre hedefte olmayan hastaların oluşturduğu grupta ise 238 mg/dL idi. Tedavi sonrası ölçümünün tedavi öncesi ölçümüne göre hesaplanan yüzde değişim miktarı değerlendirildiğinde ise gruplar arasında farklılık olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). LDL düzeyine göre hedefte olan hastaların oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçümüne göre %39,68 düzeyinde azalma gözlenirken, LDL düzeyine göre hedefte olmayan hastaların oluşturduğu grupta ise tedavi öncesi ölçümüne göre %16,73 düzeyinde azalma saptanmış olup total kolesterol düzeyindeki azalma miktarının LDL düzeyine göre hedefte olan hasta grubunda daha yüksek olduğu saptandı.

Tedavi öncesi HDL ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık yoktu ( $p=0,362$ ). LDL düzeyine göre hedefte olan hastaların oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçülen medyan HDL ölçümü 43 mg/dL ve LDL düzeyine göre hedefte olmayan hastaların oluşturduğu grupta ise 46 mg/dL olduğu saptandı. Tedavi sonrası ölçümünün tedavi öncesi ölçümüne göre hesaplanan yüzde değişim miktarı değerlendirildiğinde ise gruplar arasında farklılık olmadığı saptandı ( $p=0,136$ ). LDL düzeyine göre hedefte olan hastaların oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçümüne göre %1,43 düzeyinde artış gözlenirken, LDL düzeyine göre hedefte olmayan hastaların oluşturduğu grupta ise tedavi öncesi ölçümüne göre %6,98 düzeyinde artış saptandı.

Tedavi öncesi LDL ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık olduğu saptandı ( $p=0,002$ ). LDL düzeyine göre hedefte olan hastaların oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçülen medyan LDL ölçümü 136,50 mg/dL ve LDL düzeyine göre hedefte olmayan hastaların oluşturduğu grupta ise 153 mg/dL olup tedavi öncesi LDL düzeyinin LDL düzeyine göre hedefte olmayan hastaların oluşturduğu grupta daha yüksek olduğu saptandı. Tedavi sonrası

ölçümünün tedavi öncesi ölçümüne göre hesaplanan yüzde değişim miktarı değerlendirildiğinde de gruplar arasında farklılık saptandı ( $p<0,001$ ). LDL düzeyine göre hedefte olan hastaların oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçümüne göre %60,88 düzeyinde azalma gözlenirken, LDL düzeyine göre hedefte olmayan hastaların oluşturduğu grupta ise tedavi öncesi ölçümüne göre %23,26 düzeyinde azalma saptanmış olup, başlangıç ölçümüne göre gözlenen azalma miktarının LDL düzeyine göre hedefte olan hastaların oluşturduğu grupta daha yüksek olduğu saptandı.

Tedavi öncesi trigliserid ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık yoktu ( $p=0,163$ ). LDL düzeyine göre hedefte olan hastaların oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçülen medyan trigliserid ölçümü 191,50 mg/dL ve LDL düzeyine göre hedefte olmayan hastaların oluşturduğu grupta ise 166 mg/dL idi. Tedavi sonrası ölçümünün tedavi öncesi ölçümüne göre hesaplanan yüzde değişim miktarı değerlendirildiğinde ise gruplar arasında farklılık bulunmaktaydı ( $p=0,024$ ). LDL düzeyine göre hedefte olan hastaların oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçümüne göre %30,08 düzeyinde azalma gözlenirken, LDL düzeyine göre hedefte olmayan hastaların oluşturduğu grupta ise tedavi öncesi ölçümüne göre %13,45 düzeyinde azalma saptandı.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda 31'i Tip 1 DM,168'i Tip 2 DM olmak üzere toplamda 199 hastanın demografik ve klinik verileri retrospektif olarak incelendi.

### 1.1 Demografik Verilerin Analizi

Çalışmamıza alınan 199 hastanın 129 tanesi (%64,8) kadın 70 tanesi (%35,2) erkekti. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) sonuçlarında da Türkiye'de kadınlarda erkeklere göre diyabetin daha yaygın (17.1% vs. 14.2%) olduğu ortaya konmuştur (75).

Çalışmamızda Tip 1 diyabet hastalarının medyan yaşı 37 yıl ve tip 2 diyabet hastalarının ise 64 yıl olup Rawshani ve ark.'nın çalışmasıyla benzer olduğu görüldü (43). Gruplar arasında diyabet süresi farklılık göstermekteydi ( $p=0,043$ ). Tip 1 DM tanılı hastalarda diyabet süresinin 0-5 yıl arasında olduğu hastalar ve 15 yıldan uzun süreli tanılı hastalar çoğunlukta Tip 2 DM tanılı hastalarda daha homojen bir dağılım izlendi. Tip 2 diyabet hastalarının statin kullanma süresi Tip 1 diyabet hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ( $p<0,001$ ).Hastaların yüksek doz statin kullanma oranı %14,6 olup TEMD dislipidemi çalışması ile benzerdi (1).

### 1.2 Hastaların Komorbiditeleri ve Risk Faktörlerinin Analizi

Çalışmamızda hastaların %35'inin aktif kullanan ya da geçmişte kullanmış olarak sigara öyküsü mevcuttu. Tip 1 diyabet hasta grubunda sigara kullanım oranı daha fazla idi. ( $p=0,044$ ). Tip 2 diyabetli hastalarda komorbid hastalık gözlenme oranının daha yüksek olduğu saptandı. ( $p<0,001$ ).Her iki grupta da en sık görülen komorbid hastalık hipertansiyon olarak bulundu. Hipertansiyonun en sık komorbid hastalık olması ve sıklığı (çalışmamızda tüm popülasyonda %66, Tip 2 Dm hastalarında %75) TEMD dislipidemi çalışmasıyla benzerdi (1). Tip 2 diyabetli hasta grubunda obezite sıklığı da

anlamli olarak daha yuiksek bulundu ( $p<0,001$ ). Bu da yine Rawshani ve ark.'nin calismasiyla uyumlu olarak bulundu (43).

Calismamizda Tip 2 diyabetli hastalarin olusturdugu grupta ek ilac kullanım oraninin daha yuiksek oldugu saptandi. ( $p<0,001$ ). Her iki grupta da en sik alinan ek ilac grubu anti hipertansifler olarak saptandi. Anti hipertansif ve ek antihiperlipidemik ilac kullanıminda iki grup arasinda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı.

### **1.3 Hastaların Poliklinik Ölçümlerinin Analizi**

Calismamizda Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarin boy ölçümlerinde calisma gruplari arasinda farklılık yoktu. Fakat Tip 1 diyabet hastalarinin medyan kilo ölçümü 65 kg ve tip 2 diyabet hastalarinin ise 80 kg olup, tip 2 diyabet hastalarinin olusturdugu grupta medyan kilo ölçümü daha yuiksekti ( $p<0,001$ ). Buna bagli olarak hastalarin BKİ'leri arasinda da anlamlı farklılık saptandı (23,5 v 29,9) ( $p<0,001$ ). Tip 2 DM'li hastalarin ortalama BKİ'sinin obezite sıniri olan 30 kg/m<sup>2</sup>'e yakin bulundu. Bu sonuclar da Rawshani ve ark.'nin calismasiyla benzerdi (43).

Aynı şekilde Tip 2 DM'li hastalarin hem sistolik hem diastolik basinci ölçümleri Tip 1 Dm'li hastalara göre daha yuiksek ölçüldü. Tip 2 DM'li hastalarin medyan kan basinci ölçümleri 130/80 olup TEMD dislipidemi calismasiyla benzerdi.

### **1.4 Vasküler Komplikasyon Verilerinin Analizi**

Calismamizda Tip 1 diyabetli hastalarin olusturdugu grupta mikrovaskuler komplikasyon oraninin daha yuiksek oldugu saptandi. ( $p=0,005$ ). Calismamizda Tip 1 diyabetli hastalarda en sik gorülen mikrovaskuler komplikasyon nefropati, Tip 2 DM'li hastalarda en sik gorülen mikrovaskuler komplikasyon nöropati olarak saptandı. Tip 2 DM'li hastalarda en sik gorülen mikrovaskuler komplikasyonun nöropati olması ve retinopati, nöropati, nefropati sıklıkları Sacchetta ve ark.'nin calismasiyla ve TEMD dislipidemi calismasiyla uyumlu bulundu (1,76). Tip 1 DM'li hastalarin nöropati ve retinopati sıkligi Sacchetta ve ark.'nin ile uyumlu bulundu (76).

Çalışmamızda Tip 1 DM'li hastalarda %64,5 oranında nefropati görülmesi merkezimizin daha komplike vakaları kabul ettiği şeklinde yorumlanabilir fakat örnek sayısının kısıtlı oluşu nedeniyle bu konuda daha net sonuçlar ve öneriler sunabilmek için yeni, örneklem büyüklüğü daha geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **1.5 Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Verilerinin Analizi**

Tedavi öncesi ve sonrası veriler değerlendirildiğinde Tip 1 DM'li hastaların AKG ve HbA1c değerleri Tip 2 DM'li hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Bu da yine çalışmamızdaki Tip 1 DM'li hastaların daha komplike olduğu şeklinde yorumlanabilir. Tip 1 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta tedavi öncesi ölçümüne göre %1,05 düzeyinde azalma gözlenirken, tip 2 diyabet hastalarının oluşturduğu grupta ise %1,22 düzeyinde artış saptandı. Bu durum Tip 2 DM'li hastaların daha uzun süreli statin kullandığını da göz önüne alırsak bu artışın statinlerin yan etkisine bağlı olarak geliştiği şeklinde yorumlanabilse de örneklem büyüklüğü daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (61).

Statinlerin diğer olası yan etkilerini görmek için değerlendirdiğimiz AST, ALT, Üre, Kreatinin, GFR, CK, sonuçlarında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı farklılıklar saptanmadı. Bu da statinlerin yan etkilerinin her vakada görülmediğini uygun vakalara tedavi başlanması konusunda çekinilmemesi gerektiğini düşündürdü.

### **1.6 Hastaların Tedavi Hedeflerini Yakalama Oranlarının Analizi**

Çalışmamızda 199 hastanın %12,06'sı risk grubuna göre belirlenen LDL hedefini yakalayabilmiş olarak bulundu. Bu sonuç literatürdeki benzer çalışmalardaki oranlardan daha düşüktür. Örneğin Avrupa'da yapılan EUROASPIRE çalışmasında, hastaların %32,7'sinde LDL seviyesinin istenen hedefte olduğu bildirilmiştir (77). Kızılırmak ve ark.'nın 2020 yılında yayınladığı derlemeye göre %15,3 hastada LDL <70 mg/dl olarak saptanmıştır (78). LDL hedefleri arasında AACE/ACC/AHA/ADA önerileri ile ESC/EAS önerileri arasında farklılıklar vardır. Biz de çalışmamızda çok yüksek riskli hastalarda LDL <55 mg/dl olmasını hedefleyen TEMD ve ESC kılavuzunu baz aldığımız

için tedavi başarı oranları daha düşük saptanmış olabilir. Keza TEMD dislipidemi çalışmasında da tedavi oranı %20,5 olarak bulunmuşken ESC kılavuzlarına göre tedavi hedeflerinin belirlenmesi durumunda tedavi başarı oranlarının %8,4'e kadar düşeceği belirtilmiştir (1). Çalışmamızdaki tedavi hedeflerini AACE/ACC/AHA/ADA önerilerinde olduğu gibi çok yüksek riskli hastalarda 70 mg/dl ve yüksek riskli hastalarda 100 mg/dl olarak almış olsaydık tedavi başarı oranları çok yüksek risk grubundaki hastalar için %17,29 yüksek risk grubundaki hastalar için %42,42, tüm hasta grubunda ise %25,62 olarak sonuçlanacaktı.

Çalışmamızda Tip 1 DM'li hastaların tedavi hedefini yakalama oranı %12,9 Tip 2 DM'li hastaların tedavi hedeflerini yakalama oranı %11,9 olarak bulunmuştur. Kadın hastaların tedavi hedeflerini yakalama oranı %11 iken erkek hastalarda bu oran %14 olarak bulunmuştur. Yine TEMD dislipidemi çalışmasında da kadın hastalarda tedavi başarısızlık oranı daha yüksek bulunmuştur. Çok yüksek risk grubundaki hastaların tedavi hedefini yakalama oranı %9,02 iken yüksek risk grubundaki hastaların tedavi hedefini yakalama oranı %18,18 olarak bulunmuştur. Risk grubu seviyesi arttıkça tedavi başarı oranlarının düşmesi TEMD dislipidemi çalışmasıyla uyumludur.

Diyabet süresi 0-5 yıl olan hastalarda tedavi başarı oranı %18,18 iken bu oran 6-11 yıl grubunda %15,38, 11-15 yıl grubunda %12,5, 15 yıldan uzun süreli diyabeti olan hastalarda %9,91 olarak bulunmuştur. Bu durum yıllar geçtikçe hastaların tedavi uyumlarının azalması ve dislipidemisinin diyabet dışındaki sebeplerinin de komorbidite olarak eklenmesi gibi faktörlerle açıklanabilir.

Çalışmaya alınan hastalardan statin kullanım süresi 0-3 ay arasında olan hastaların %14,29'u tedavi hedeflerini yakalayabilmişken, 6-12 ay grubunda başarı oranı %20'ydi 12 aydan uzun süreli statin kullanan hasta grubunda tedavi hedefini yakalama oranı %10,32 olarak bulundu. Statin kullanım süresi uzadıkça tedavi başarı oranlarının düşmesi Kızılırmak ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde görülmüştür (78).



Tedavi süresi uzadıkça başarı oranlarının düşmesinin sebebi statin tedavisi ilerledikçe tedaviyi bırakma oranlarının artmasıyla yorumlanabilir. Statin tedavisinin başlatılmasından itibaren 2 yıl içinde hastaların tedaviyi sonlandırma oranları yüzde 75'e kadar yükselebilmektedir. Yine çalışmamızda da statin tedavisini kendisi hekimine danışmadan kesen hastalarda tedavi başarı oranı %8,33 iken, tedavisini düzenli kullanan hastalarda tedavi başarı oranı %13,67 olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların %14,5 i yüksek doz statin tedavisi alırken bu hastaların tedavi hedeflerini yakalama oranları %10,34 olarak bulunmuştur. Yüksek doz statin almayan grupta tedavi başarı oranı %12,35 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hastalardan %9,54'ü statin tedavisi dışında ek antihiperlipidemik tedavi almaktaydı. Bu grupta tedavi başarı oranı %26 iken ek tedavi almayan grupta tedavi hedeflerini yakalama oranı %11 olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p=0.044$ ). Statinlerin kardiyovasküler korumadaki etkisi çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir fakat diğer lipit düşürücü ajanlarla birlikte kullanımlarıyla ilgili geniş randomize kontrollü çalışmalar yapılabilir.

Çalışmamıza alınan hastaların %54,2'sinde mikrovasküler komplikasyon tespit edildi. Mikrovasküler komplikasyonu olan hastaların %9,26'sı tedavi hedeflerini yakalayabilmişken mikrovasküler komplikasyonu olmayan hastalardan %15,38'i tedavi hedeflerini yakalayabilmiştir. Hastaların %19,02'sinde retinopati tespit edilmişken bu hastaların tedavi başarı oranı %13,16 iken retinopati tespit edilmeyen hastalarda %11,8 olarak bulunmuştur. Hastaların %42,71'inde nöropati tespit edildi. Bu hastaların %9,41'i tedavi hedeflerini yakalamışken nöropatisi olmayan hastaların %14,04'ü tedavi hedeflerini yakalamıştır. Çalışmamızdaki hastaların %28'inde nefropati tespit edildi. Bu hastaların tedavi başarı oranı %8,77 iken nefropatisi olmayan hastalarda bu oran %13,38 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızdaki hastaların %33,1'inde makrovasküler komplikasyon tespit edildi. Makrovasküler komplikasyonu olan hastaların %9,09'u tedavi hedeflerini yakalayabilmişken makrovasküler komplikasyonu olmayan

hastalardan %13,53'ü tedavi hedeflerini yakalayabilmiştir. Hastaların %25'inde KAH tespit edildi. Bu hastaların %10'u tedavi hedeflerini yakalayabilmişken KAH olmayan hastaların %12,75'i tedavi hedeflerini yakalamıştır. Hastaların %6,5'unda PAH saptanmışken bu hastaların tedavi başarı oranı %7,69 olarak bulunmuştur. PAH olmayan hastaların tedavi başarı oranı %12,37 olarak bulunmuştur. Hastaların %6'sında SVO tespit edilmişken bu hastaların hiçbirisi tedavi hedefini yakalayamamıştır. SVO olmayan hastaların tedavi başarı oranı %12,83 olarak bulunmuştur.

Hastaların %38,7'si Hba1c hedeflerini yakalamışken bu hastalardan LDL hedefini de yakalayan hastaların oranı %14 iken Hba1c hedefini yakalayamayan hastalarda tedavi hedefini yakalama oranı %11'dir. Bu değerler de yine TEMD çalışmasıyla uyumludur.

Tedavi hedefinde olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi ve sonrası lipit değerlerine baktığımızda Total Kolesterol, LDL ve Trigliserid değerlerinde her iki grupta da düşüş olduğu fakat hedefte olan grupta daha fazla bir düşüş sağlanabildiği görülmüştür.

### **1.7 Çalışmamızdaki Kısıtlılıklar ve Geliştirilebilecek Yönleri**

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, tüm hastaların istenen verileri tam değildi. Çalışmamızdaki tip 1 DM hastası sayısının azlığı bir başka kısıtlılıktı. ICD-10 kodlarının optimal kullanılmaması nedeniyle yeterli sayıda Tip 1 DM hastasına ulaşılamadı. Bir diğer kısıtlılık tedavi başarı oranlarının düşük kalması nedeniyle tedavi hedefinde olan grup ve hedefte olmayan grup arasında optimal risk analizlerinin yapılamaması oldu.

Yeni yapılacak çalışmalarda, çalışmamız daha büyük bir örneklem büyüklüğü ile geliştirilebilir. Bir diğer geliştirilebilecek yön ise farklı kılavuzlara göre tedavi hedeflerinin daha detaylı şekilde analiz edilmesi olabilir.

### **1.8 Sonuç**

Literatürde olduğu gibi bizim çalışmamızda da dislipidemik diyabetik hastalarda tedavi hedeflerini yakalama oranı çok düşük bulunmuştur. Bunun hem hasta kaynaklı hem de hekim kaynaklı sebepleri olduğu açıktır. Hali

hazırda çoklu ilaç kullanan diyabetik hastalar statin tedavisini ek bir yük olarak görmektedir. Hastaların tedavideki olası yan etkiler nedeniyle ilaca düzenli şekilde devam etme oranları da düşüktür. Değişik kılavuzlarca belirlenen farklı tedavi hedefleri de hekimlerde tedavi hedeflerinin belirlenmesi konusunda kafa karışıklığı yaratıyor olabilir.Düzenlenecek eğitim programları ile daha düşük lipit değerlerinin daha iyi kardiyovasküler sonuçlar anlamına geldiği hem hekimlere hem de hastalara anlatılabilir.Yeni uzlaşma grupları oluşturularak tedavi hedeflerinin netleştirilmesi sağlanabilir.Son olarak bu konuda çeşitli tedavi hedeflerini ve statinlere devam edilmeme sebepleri,yan etkilerini gösteren yeni çalışmalar yapılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Bayram F, Sonmez A, Haymana C, et al. Utilization of statins and LDL-cholesterol target attainment in Turkish patients with type 2 diabetes- a nationwide cross-sectional study (TEMD dyslipidemia study). *Lipids Health Disease* 2020;19(1).
2. Sobczak AIS, Blindauer CA, Stewart AJ. Changes in Plasma Free Fatty Acids Associated with Type-2 Diabetes. *Nutrients* 2019; 11(9).
3. Morieri ML, Perrone V, Veronesi C, et al. Improving statin treatment strategies to reduce LDL-cholesterol: factors associated with targets' attainment in subjects with and without type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1).
4. Cai T, Abel L, Langford O, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ* 2021; 374.
5. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019;127(S 01): S1-7.
6. Heald AH, Stedman M, Davies M, et. al. Estimating life years lost to diabetes: outcomes from analysis of National Diabetes Audit and Office of National Statistics data. *Cardiovasc Endocrinol Metab* 2020; 9(4):183-5.
7. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183.
8. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28(2):169-80.
9. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46: S19-40.
10. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S15-33.
11. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 2019; 15(11):635-50.
12. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* 2020; 21(17):1-34.
13. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, et al. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules* 2020; 25(8):1987.

14. Wei J , Wang Q, Zheng H, et al. Research Progress on Non-Drug Treatment for Blood Glucose Control of Type 2 Diabetes Mellitus. *Chin J Integr Med* 2018; 24(10):723-7.
15. Demir S, Nawroth PP, Herzig S, et al. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Adv Sci (Weinh)* 202; 8(18).
16. Marcovecchio ML, Dalton RN, Daneman D, et al. A new strategy for vascular complications in young people with type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 2019; 15(7):429-35.
17. Marshall SM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ* 2006; 333(7566):475-80.
18. Yang W, Dall TM, Beronjia K, et al. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018; 41(5):917-28.
19. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, et al. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019; 139(16):1900-12.
20. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nature Reviews Endocrinology* 2014; 10(5):293-302.
21. Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *The Lancet* 2014; 383(9933):2008-17.
22. Fioretto P, Dodson PM, Ziegler D, et al. Residual microvascular risk in diabetes: unmet needs and future directions. *Nature Reviews Endocrinology* 2009; 6(1):19-25.
23. Rask-Madsen C, King GL. Vascular Complications of Diabetes: Mechanisms of Injury and Protective Factors. *Cell Metab* 2013; 17(1):20-33.
24. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology* 2020; 16(7):377-90.
25. Ebrahimpour S, Zakeri M, Esmaeili A. Crosstalk between obesity, diabetes, and alzheimer's disease: Introducing quercetin as an effective triple herbal medicine. *Ageing Res Rev.* 2020; 62:101095.
26. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013; 34(31):2436-43.
27. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4):229-34.

28. Patsouras A, Farmaki P, Garmpi A, et al. Screening and Risk Assessment of Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes: An Updated Review. *In Vivo* 2019; 33(4):1039-49.
29. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016; 4(13)
30. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111(25):3481-8.
31. Georgakis MK, Harshfield EL, Malik R, et al. Diabetes Mellitus, Glycemic Traits, and Cerebrovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *Neurology* 2021; 96(13):1732
32. Sarwar N, Gao P, Kondapally SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733):2215-22.
33. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45(12):3754-832.
34. Barnes JA, Eid MA, Creager MA, et al. Epidemiology and Risk of Amputation in Patients With Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40(8):1808-17.
35. Lin KY, Hsieh WH, Lin YB, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig* 2021; 12(8).
36. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2.
37. Kopel J, Pena-Hernandez C, Nugent K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World J Diabetes* 2019; 10(5):269-79.
38. Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, et al. Oxidative Stress in the Pathogenesis and Evolution of Chronic Kidney Disease: Untangling Ariadne's Thread. *Int J Mol Sci* 2019; 20(15).
39. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int* 2021.
40. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1):42.
41. Gordois A, Scuffham P, Shearer A, et al. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care* 2003; 26(6):1790-5.

42. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(9):771-82.
43. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376(15):1407-18.
44. Brownrigg JRW, Hughes CO, Burleigh D, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(7):588-97.
45. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012; 126(10):1301-13.
46. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371(9607):117-25.
47. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1): S86-104.
48. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(25):2387-97.
49. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* 2017; 376(18):1713-22.
50. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375(9716):735-42.
51. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(12):941-50.
52. Riccardi G, Vaccaro O, Costabile G, et al. How Well Can We Control Dyslipidemias Through Lifestyle Modifications? *Curr Cardiol Rep* 2016; 18(7).
53. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2):255-323.
54. Almeida SO, Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med*; 29(8):451-5.
55. TEMD dislipidemi tanı ve tedavi kılavuzu. 2021

56. Weng TC, Yang YHK, Lin SJ, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35(2):139-51.
57. Reiner Ž. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23(9):799-807.
58. Sharma A, Joshi PH, Rinehart S, et al. Baseline very low-density lipoprotein cholesterol is associated with the magnitude of triglyceride lowering on statins, fenofibric acid, or their combination in patients with mixed dyslipidemia. *J Cardiovasc Transl Res* 2014; 7(4):465-74.
59. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, et al. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010; 51(6):1546-53.
60. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet* 2016; 388(10059):2532-61.
61. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018; 39(27):2526.
62. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36(17):1012-22.
63. Chodick G, Shalev V, Gerber Y, et al. Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther* 2008; 30(11):2167-79.
64. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 2012; 6(3):208-15.
65. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97(8A).
66. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10(4):264-71.
67. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, et al. Patients with Elevated Liver Enzymes Are Not at Higher Risk for Statin Hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126(5):1287-92.



68. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(24):2556-64.
69. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, et al. Cardiovascular Event Reduction Versus New-Onset Diabetes During Atorvastatin Therapy: Effect of Baseline Risk Factors for Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(2):148-52.
70. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43(8):2149-56.
71. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(3):181-90.
72. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(11):1381-90.
73. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, et al. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8(3 Suppl).
74. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290(1):140-205.
75. Satman I, Bayirlioglu S, Okumus F, et al. Estimates and Forecasts on the Burden of Prediabetes and Diabetes in Adult and Elderly Population in Turkiye. *Eur J Epidemiol* 2023; 38(3):313-23.
76. Sacchetta L, Chiriaco M, Nesti L, et al. Synergistic effect of chronic kidney disease, neuropathy, and retinopathy on all-cause mortality in type 1 and type 2 diabetes: a 21-year longitudinal study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1).
77. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, et al. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(18):2007-18.
78. Kızılırmak P, Öngen Z, Kayıkçıoğlu M, et al. [Evaluation of statin use on LDL cholesterol levels in Turkey: A systematic review]. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2020; 48(2):137-48.

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi ve birikimini benimle paylaşan, bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Canan Ersoy hocama, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta ana bilim dalı başkanlarımız Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş ile Prof. Dr. Alparslan Ersoy olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışmam sırasında istatistiksel çalışmalarda destek ve bilgisi ile tezime katkı sağlayan Prof.Dr. Gökhan Ocakoğlu'na,

Asistanlık eğitimim süresince her türlü zorluk ve sıkıntı karşısında desteklerini esirgemeyen, hüzünlerimi ve mutluluklarımı paylaştığım, birer iş arkadaşından öte dostlarım olan Dr. Burak Celaleddin Korkmaz, Dr. Büşra Gürbüz, Dr. Fahri Güven Çakır, Dr. Meltem Öz, Dr. Osman Nergiz'e,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki ismini saymadığım diğer tüm hekim arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize,

Son olarak da bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, desteğini her zaman hissettiğim aileme,

Saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. H. İbrahim Bircan

Bursa, 2023

## ÖZGEÇMİŞ

13 Mayıs 1994 tarihinde Aydın'da doğdum. İlkokulu Aydın Özel Başak Koleji'nde okudum. Lise eğitimimi Muğla Fen Lisesi'nde tamamladım. 2012 yılında başladığım Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2018 yılında mezun oldum. Ekim 2018- Haziran 2019 tarihleri arasında Manisa Sarıgöl Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak zorunlu hizmet görevimi yaptım. Haziran 2019'da Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım.