



Tıp Fakültesi

**TİP 2 DİYABETİK VE DİSLİPİDEMİK HASTALARDA LİPİD
HEDEFLERİNE ULAŞMA: TEDAVİNİN ÖNÜNDEKİ
BARİYERLER: HASTA VE HEKİM PERSPEKTİFİ**

DR. NAİME AFŞAR SATIŞ

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. DİLEK GOGAS YAVUZ

2021, İSTANBUL



Tıp Fakültesi

**TİP 2 DİYABETİK VE DİSLİPİDEMİK HASTALARDA LİPİD
HEDEFLERİNE ULAŞMA: TEDAVİNİN ÖNÜNDEKİ
BARİYERLER: HASTA VE HEKİM PERSPEKTİFİ**

DR. NAİME AFŞAR SATIŞ

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. DİLEK GOGAS YAVUZ

2021, İSTANBUL

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Naime AFŞAR SATIŞ

TEŞEKKÜR

Hem uzmanlık eğitimim hem tez sürecim boyunca değerli bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, tezimin her aşamasında yanımda olup emeğini esirgemeyen, hep örnek aldığım ve almaya devam edeceğim saygıdeğer tez danışman hocam Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz’a,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimleriyle beni aydınlatan, mesleki eğitimimde çok büyük emekleri olan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Başkanı Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli ve tüm İç Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Kardiyoloji Ana Bilim Dallarındaki değerli hocalarıma,

Tezimin hazırlık aşamasında bana sabırla ve içtenlikle yardımcı olan tüm Endokrinoloji Bilim Dalı yan dal asistanlarına teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dört yıl süren asistanlık serüvenimin bu denli güzel geçmesini sağlayan, birlik ve beraberlik içinde, hoşgörülle, keyifle çalıştığım tüm eş kıdemlerime; beraber çalışmaktan çok memnun olduğum tüm asistan ve intörn arkadaşlarıma, güler yüzünü ve yardımını esirgemeyen tüm hastane personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca sınırsız sevgi ve fedakârlıkla yanımda olduklarını bana hissettiren değerli annem, babam, ablam ve tüm aileme; varlığı ve desteğiyle hayatıma anlam katan sevgili eşime, hayata karşı daha umut dolu ve özverili olmama sebep olan canım kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Naime AFŞAR SATIŞ

ARALIK 2021, İSTANBUL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi.....	3
2.2 Lipoproteinler ve Ateroskleroz İlişkisi.....	5
2.2.1 Lipoproteinlerin yapısı ve metabolizması.....	5
2.2.2 Lipoproteinler ve ateroskleroz gelişimine katkısı.....	6
2.2.3 Dislipidemi.....	7
2.3 Diyabetik Dislipideminin Patofizyolojisi.....	8
2.4 Diyabetik Dislipidemi Tedavisi.....	13
2.4.1 Diyabetik dislipidemi tedavisinin önemi.....	13
2.4.2 Diyabetik hastada risk kategorileri.....	14
2.4.3 Diyabetik hastada primer koruma.....	16
2.4.3.1 Yaşam değişikliği.....	16
2.4.3.2 Statinler.....	18

2.4.3.3 Statin dışı farmakolojik tedaviler.....	22
A) Kolesterol absorpsiyon inhibitörleri.....	22
B) Safra asiti sekestranları.....	22
C) PCSK-9 inhibitörleri.....	22
D) Lomitapide.....	23
E) Mipomersen.....	23
F) Fibratlar.....	24
G) Nikotinik asit.....	24
H) CETP inhibitörleri.....	24
İ) Omega-3 yağ asitleri.....	25
2.5 Tedavi hedeflerine ulaşmada sorunlar.....	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
3.1 Çalışma Dizaynı.....	28
3.2 Denek Seçimi.....	28
3.3 Değerlendirilen Parametreler.....	28
3.4 İstatistik Yöntem.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1 Hasta Anketi.....	31
4.2 Hekim Anketi.....	46
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ.....	60
7. KAYNAKLAR.....	61

8. EKLER.....	72
7.1. Ek 1.....	72
7.2 Ek 2.....	76



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Primer ve sekonder dislipidemiler.....	8
Tablo 2. T2DM tedavi ve yönetim kılavuzu risk kategori sınıflaması, AACE (Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği), 2019 (47).....	14
Tablo 3. Diyabet, pre-diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar kılavuzu risk kategori sınıflandırması, ESC (Avrupa Kardiyoloji Topluluğu), 2019 (48).....	15
Tablo 4. ASKVD risk faktörleri.....	15
Tablo 5. Kılavuzların T2DM hastalarında lipid hedefleri (47-50).....	16
Tablo 6. Statinlerin sınıflandırılması.....	18
Tablo 7. Tip 2 Diyabetik hastaların klinik ve demografik özellikleri.....	32
Tablo 8. Tip 2 diyabetik hastalarda diyabet komplikasyonları ve antidiyabetik tedavinin özellikleri.....	34
Tablo 9. Tip 2 diyabetik hastaların statin kullanım durumları ve KV risk kategorileri.....	36
Tablo 10. Statin tedavisi kullanan Tip 2 diyabetik hastaların statin tedavi uyumları.....	37
Tablo 11. Statin kullanan hastaların statin tedavi uyumlarına göre karşılaştırılması..	39
Tablo 12. Tip 2 diyabetik hastaların laboratuvar verileri.....	40
Tablo 13. Statin kullanan ve kullanmayan hastaların karşılaştırılması.....	43
Tablo 14. Çalışmaya alınan hastaların Avrupa Kardiyoloji Derneği/Türk Kardiyoloji Derneği/Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin güncel kılavuzlarına göre belirlenen risk gruplarının karşılaştırılması.....	45
Tablo 15. Hekimlerin demografik özellikleri.....	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. KV hastalıklar ve diyabet birlikteliğinin mortalite üzerine etkisi (10).....	4
Şekil 2. Lipoproteinlerin yapısı (17).....	6
Şekil 3. İnsülinin lipoprotein metabolizmasındaki rolü (28).....	9
Şekil 4. ApoC 3'ün TRL metabolizmasına etkisi (28).....	10
Şekil 5. TRL aşırı üretimi, küçük, yoğun LDL oluşumuna neden olur (42).....	12
Şekil 6. Major vasküler olay oranının LDL-K düzeyi ile ilişkisi (46).....	13
Şekil 7. Yüksek riskli hastalar agresif statin tedavisinden daha fazla fayda görür (65).....	19
Şekil 8. Hekimlerin diyabet, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ilişkisine bakış açısı.....	47
Şekil 9. Hekimlerin statin tedavisi başlarken kararlarını etkileyen faktörler.....	48
Şekil 10. Hekimlerin statin tedavisi ile ilgili endişeleri.....	48
Şekil 11. Hekimlerin yüksek riskli Tip 2 diyabetik hastalarda statin tedavisine yaklaşımları.....	50
Şekil 12. Hekimlerin statin tedavisinin sürdürülmesine yönelik tutumları.....	51
Şekil 13. Hekimlerin vakalar üzerinden lipid hedef yaklaşımları.....	53

SİMGELER ve KISALTMALAR

AACE: Amerika Klinik Endrokrinologlar Derneği

ABCA1: ATP-bağlayıcı kaset- alt ailesi A elamanı 1

ABCG1: ATP-bağlayıcı kaset alt-ailesi G elemanı 1

ABI index: Ayak bileği-brakiyal basınç indeksi

AKS: Akut koroner sendrom

AKŞ: Açlık kan şekeri

ALT: Alanin aminotransferaz

Apo A: Apolipoprotein A

Apo B: Apolipoprotein B

ApoA-1: Apolipoprotein A-1

ApoB-100: Apolipoprotein B-100

ApoB-48: Apolipoprotein B-48

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar

AST: Aspartat aminotransferaz

CE: Kolesterol ester

CETP: Kolesterol ester transfer protein

CK: Kreatinin kinaz

DM: Diabetes Mellitus

DPP4 inh.: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü

ESC: Avrupa Kardiyoloji Topluluğu

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GLP-1 agonist: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HL: Hepatik lipaz

HMG-CoA: Hidroksimetilglutaril-koenzim A

HoFH: Homozigot familyal hiperkolesteroleminin

HSL: Hormona duyarlı lipaz

HT: Hipertansiyon

IDL: Orta yoğunluklu lipoprotein

KAH: Koroner arter hastalığı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KVH: Kardiyovasküler hastalıklar

LCAT: Lesitin kolesterol açıl transferaz

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LDL-R: Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü

LDLR: LDL reseptörü

LPL: lipoprotein lipaz

LRP: Lipoprotein reseptör ilişkili protein

MI: Miyokard enfarktüsü

MMÖ: Modifiye Morisky Ölçeği

MTP: Mikrozomal trigliserit transfer proteini

NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NEFA: Esterifiye olmayan yağ asitleri

Non-HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein dışı lipoprotein kolesterolü

NPC1L1: Niemann-Pick C1-benzeri protein 1

OAD: Oral antidiyabetik ilaç

PDH: Periferik damar hastalığı

PCSK9: Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9

PL: Fosfolipid

PPAR- α : Peroksizom proliferatör-aktive reseptörün alfa

SAMS: Statin ile ilişkili kas semptomları

SGLT2 inh.: Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörü

SR-B1: Çöpçü reseptör sınıf B tip 1

SU: Sulfonilüre

SVO: Serebrovasküler olay

T1DM: Tip 1 Diabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

TAG: Triaçilgliderol

TG: Trigliserit

TK: Total kolesterol

TRL: Trigliseritten zengin lipoproteinler

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

VLDL1: VLDL alt fraksiyonu 1

ÖZET

Tip 2 diyabetik ve dislipidemik hastalarda lipid hedeflerine ulaşma: tedavinin önündeki bariyerler: hasta ve hekim perspektifi

Tez asistanı: Dr. Naime AFŞAR SATIŞ

Tez danışmanı: Prof. Dr. Dilek GOGAS YAVUZ

Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar diyabetik hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenidir ve dislipidemi en önemli bileşenidir. Statinler, diyabetik dislipidemisi olan hastalarda primer ve sekonder korumada etkin ve güvenilirdir. Bu çalışmanın amacı, diyabetik dislipidemisi olan hastaların statin tedavisine uyumlarını ve aynı zamanda hekimlerin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) hedef düzeyleri ve antilipidemik tedavi konusundaki yaklaşımlarını değerlendirmektedir.

Yöntem: Çalışma kesitsel olarak hasta ve hekim gruplarına iki ayrı kol halinde gerçekleştirilmiştir. Hasta kolunda, Kasım 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma hastanesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji, Kardiyoloji polikliniklerine başvuran Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ve dislipidemi tanısı ile takip edilen 504 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalarla yüz yüze görüşme ile statin kullanım durumları ve kullanım uyumları Modifiye Morisky Ölçeği (MMÖ) kullanılarak değerlendirilmiştir. Hekim kolunda ise 574 hekim çalışmaya alınmıştır. Hekimlere statin tedavisi hakkındaki görüşlerini incelemeyi hedefleyen online anket daveti gönderilmiştir.

Bulgular: Diyabetik hastaların (n=K/E:274/230) yaş ortalaması 58,2±9,2 yıl, diyabet süreleri 12,3±7,2 yıl, LDL düzeyleri ise 102,6±39,2 mg/dL bulunmuştur. Hastaların %89,2'sinde (n=450) LDL değeri hedef değerin üzerindedir. %43,8 (n=221) hasta statin tedavisi kullanmamaktadır. Statin tedavisi kullanmayan hastaların %66'sının (n=146) çok yüksek risk grubunda olduğu izlenmiştir. Statin tedavisi almayan grupta; %49,3 (n=109) hastaya statin tedavisi alması gerektiği yönünde hekim önerisi olmadığı, %40,2 (n=89) hastanın tedaviyi bıraktığı, %10,4 (n=23) hastanın tedaviyi önerildiği halde reddettiği belirlenmiştir. Tedaviyi bırakan hastaların %22,4'ü (n=20) tedaviyi gereksiz gördüğü için bırakmıştır. Bu grupta yan etki sebebiyle tedaviyi

bırakma oranı %15,7 (n=14) olarak izlenmiştir. Statin kullanan hastaların ise sadece %17,6'sı (n=50) yüksek uyum göstermektedir. Ankete katılan hekimlerin %42,6'sı (n=245) 30-39 yaş aralığında olup, %54,1'i (n=311) iç hastalıkları, %26,4'ü (n=152) endokrinoloji, %11,1'i (n=64) kardiyoloji ve %8,1'i (n=47) nöroloji alanlarında çalışmaktadır. Hekimlerin %98,4'ü (n=565) LDL düzeyinin kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğunu kabul etmiştir. Yüksek riskli tip 2 diyabetik hastalarda rutin statin tedavisine başlanması gerektiği görüşüne katılan hekim oranı %71,9 (n=413) olup bu görüşe katılmayan hekim oranı ise %13,2'dir (n=76). Kılavuzların önerisi doğrultusunda kardiyovasküler hastalığı olan tip 2 diyabetli hastalarda yüksek doz statin tedavisi ile LDL'nin 55 mg/dL'nin altında tutulması gerektiği görüşüne hekimlerin %78,7'si (n=452) katılmaktadır. Hekimlerin sadece %9'u (n=52) kronik böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği tip 2 diyabetli hastalarda LDL düzeyini <55 mg/dl olarak hedeflemektedir. Hekimlerin %27,7'si (n=159) statin tedavisinin ömür boyu sürmesi gerektiği önerisine katılmamaktadır.

Sonuçlar: Diyabetik dislipidemik hastaların statin tedavisine uyum oranları düşüktür. Statin tedavisine uyumsuzluk vakaların %50'sinden fazlasında izlenmektedir. Statin tedavisi kullanmayan hastaların içinde statin tedavisi alması gerektiğinin farkında olmayan ve önerilmeyen hasta miktarı, tedaviyi reddeden hastalardan daha fazladır. Kılavuzlar, yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda düşük LDL hedef seviyeleri önerirken, hekimlerin LDL hedeflerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Yüksek doz statin tedavisine hekimlerin %78,7'si (n=452) olumlu bakmasına rağmen yüksek yoğunluklu statin kullanma oranları çok düşüktür (%17,6). Hastaların ilaç uyumsuzluğu ve hekimlerin yeterli ve uygun statin tedavisindeki çekinceleri nedeni ile diyabetik hastalar halen yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbidite riski altındadır. Kılavuz önerilerinin basitleştirilerek statin kullanımının teşvik edilmesi ve hasta uyumunun arttırılması için hasta merkezli yaklaşımların benimsendiği klinik stratejiler geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Tip 2 diabetes mellitus, diyabetik dislipidemi, statin, ilaç uyumu, hekim tedavi yaklaşımları

ABSTRACT

Achieving lipid goals in type 2 diabetic and dyslipidemic patients: barriers to treatment: patient and physician perspective

Thesis assistant: Dr. Naime AFŞAR SATIŞ

Thesis advisor: Prof. Dr. Dilek GOGAS YAVUZ

Aim: Cardiovascular diseases are the most important cause of mortality and morbidity in diabetic patients and dyslipidemia is the most important component. Statins are effective and safe in primary and secondary prevention in patients with diabetic dyslipidemia. The aim of this study is to evaluate the compliance of patients with diabetic dyslipidemia to statin therapy, as well as physicians' approaches to low density lipoprotein (LDL) target levels and antilipidemic therapy.

Method: The study was cross-sectionally carried out in two separate arms for patient and physician groups. In the patient arm, 504 patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and dyslipidemia diagnosis who applied to Marmara University Faculty of Medicine Pendik Training and Research Hospital Internal Medicine, Endocrinology, Cardiology polyclinics between November 2020 and August 2021 were included in the study. Statin use and compliance were evaluated by using the Modified Morisky Scale through face-to-face interviews with the patients. In the physician arm, 574 physicians were included in the study. An online survey invitation was sent to physicians to examine their approaches on statin therapy.

Results: It was found that the mean age of diabetic patients (n=F/M:274/230) was 58.2±9.2 years, duration of diabetes was 12.3±7.2 years and LDL levels were 102.6±39.2 mg/dL. LDL value is above the target value in 89.2% of patients (n=450). 43.8% (n=221) of patients do not use statin therapy. It was observed that 66% (n=146) of the patients who did not use statin therapy were in the very high risk group. Within the group that did not receive statin therapy; it was determined that 49.3% (n=109) of patients did not have a physicians' recommendation that they should receive statin treatment, 40.2% (n=89) of patients didn't continue the treatment, and 10.4% (n=23) of patients refused the treatment even though it was recommended. 22,4% (n=20) of

the patients who stopped the treatment because they considered it unnecessary. In this group, the rate of discontinuation of treatment due to side effects was 15.7% (n=14). Only 17.6% (n=50) of patients using statins showed high compliance. When we look at the physician arm of this study 42.6% (n=245) of the physicians who participated in the survey were between the ages of 30-39, and 54.1% (n=311) of them were working in the field of internal medicine, 26.4% (n=152) in the field of endocrinology, 11.1% (n=64) in the field of cardiology and 8.1% (n=47) in the field of neurology. 98.4% (n=565) of the physicians accepted that LDL level is a risk factor for cardiovascular disease. The rate of physicians who agreed that routine statin therapy should be started in high-risk type 2 diabetic patients was 71.9% (n=413), and the rate of physicians who disagreed with this approach was 13.2% (n=76). In line with the recommendations of the guidelines, 78.7% (n=452) of the physicians agree that LDL level should be below 55 mg/dl with high-dose statin therapy in patients with type 2 diabetes with cardiovascular disease. Only 9% (n=52) of physicians target LDL level as <55 mg/dl in patients with type 2 diabetes who also have chronic renal failure. 27.7% (n=159) of physicians do not agree with the suggestion that statin therapy should continue lifelong.

Conclusions: The compliance rate of diabetic dyslipidemic patients to statin therapy is low. Incompliance to statin therapy is observed in more than 50% of cases. Among patients who do not use statin therapy, the number of patients who are not aware of the need for statin therapy and are not recommended is higher than patients who refuse therapy. Guidelines recommend that lower LDL target levels in high and very high risk patients, while physicians keep LDL levels higher. Although 78.7% (n=452) of physicians agree on applying high-dose statin therapy, the use of high-intensity statin is quite low (17.6%). Diabetic patients are still at high risk of cardiovascular mortality and morbidity due to drug incompliance and physicians' hesitations about adequate and appropriate statin therapy. It is necessary to encourage the use of statins by simplifying the guidelines and develop clinical strategies that adopt patient-centered approaches to increase patient compliance.

Key Words: Type 2 diabetes mellitus, diabetic dyslipidemia, statin, medication adherence, physicians' attitude

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetik hastalarda ölüm nedenlerinin ilk sırasında kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gelmektedir. KVH, diyabetik hastalarda mortalitenin %50,3'ünden sorumludur(1). Diyabetik hastalarda hiperglisemin yanısıra hipertansiyon ve hiperlipidemi, diyabetik hastalarda KVH'nın en önemli bileşenlerindendir. Diyabetik hastalarda hiperlipidemi görülme sıklığı farklı popülasyonlarda değişmekle birlikte %60-97 arasında olduğu tahmin edilmektedir (2, 3).

Tip 2 diyabette görülen aterojenik lipid profili bir başka deyişle “diyabetik dislipidemi”, tip 2 diyabetik olguların karakteristik lipid bozukluğu olarak görülür (4). Açlık ve postprandiyal yüksek trigliserit (TG) seviyeleri, düşük yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) ve yükselmiş LDL ve küçük yoğun LDL ile karakterizedir (5). Diyabetik dislipidemi, diyabet tanısı konulmasından yıllar önce başlar. İyi glisemik kontrol, sigarayı bırakma, diyet, egzersiz, kilo verme gibi yaşam tarzı değişiklikleri optimal şekilde uygulandığında lipid profilinde minimal düzelme olabilmekle birlikte lipid hedeflerine çoğu hastada ulaşamamaktadır.

Diyabetik dislipidemi kardiyovasküler risk açısından orta, yüksek ve çok yüksek risk olarak sınıflandırılmaktadır. Diyabet varlığı kardiyovasküler hastalık risk eş değeri kabul edildiğinden diyabetik hastalarda düşük risk tanımlanmamıştır. LDL hedefleri orta risk grubu için <100mg/dl, yüksek risk grubu için <70mg/dl, çok yüksek risk grubu için <55mg/dl olarak önerilmektedir. Diyabetik hastalarda statin tedavisinin primer ve sekonder kardiyovasküler hastalık korumasında etkinlikleri ve güvenilirlikleri ile ilişkili güçlü veriler bulunduğundan LDL düzeyi hedefin üzerinde olan diyabetik hastalarda orta-yüksek yoğunluklu statin tedavisi önerilmektedir.

Statin tedavisinin diyabetik hastalarda primer ve sekonder korumada etkinlikleri gösterilmiş olmasına rağmen hastalar ve hekimler arasında statin tedavisinin başlanması ve sürdürülmesi konusunda endişeler olduğu ve LDL hedeflerine ulaşmada yetersizlik olduğu izlenmektedir.

Klinik kılavuzların çeşitliliği, diyabet varlığının risk değerlendirilmesindeki yeri konusunda gri alanlar son dönemde hekimler arasında statin tedavisine başlama ve sürdürme konusunda kafa karışıklığına yol açabilmektedir. İlaç uyumu açısından ise

hastaların tedaviyi red etmeleri veya düzenli kullanmamaları diyabetik hastalarda KVH'nın önlenmesi ve tedavisinde önemli kısıtlamalardır.

Diyabetik hastalarda LDL hedef değerlerine ulaşma açısından statin tedavisine başlama ve sürdürmede hekim ve hastalarda farklı etkenler sorumludur. Bu çalışmanın amacı tip 2 diyabet hastalarında statin tedavisi kullanım sıklığını, kullanım alışkanlıklarını ve tedavi uyumunu belirlemek ve hekimlerde statin tedavisine başlama ve hedef LDL düzeyine ulaşmadaki bariyerleri ortaya koymaktır. İkincil amaç olarak statin tedavisini en sık uygulayan iç hastalıkları, endokrin, kardiyoloji ve nöroloji hekimlerinin konu ile ilgili durumlarını belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

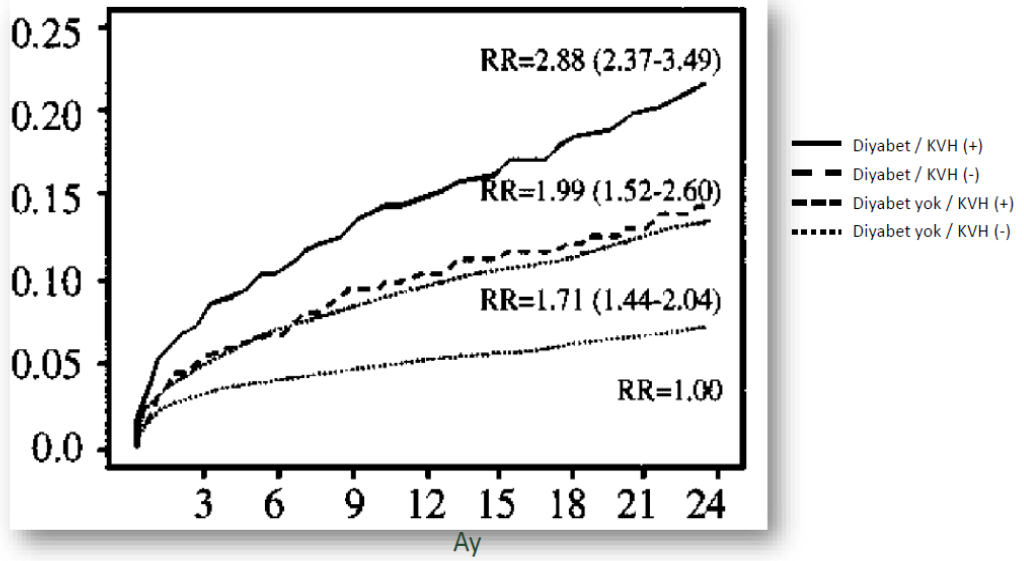
Dünya genelinde 463 milyon diyabet hastası bulunduğu ve bu sayının 2030 yılında 578 milyon olacağı tahmin edilmekte, mevcut sayının %90-95'inin T2DM hastası olarak görüldüğü bilinmektedir (6).

Diabetes Mellitus (DM), KVH için bağımsız bir risk faktörü olmanın yanı sıra KVH risk eş değeridir. Diyabetli bireyler, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak diyabetli olmayan bireylere göre iki kat fazla makrovasküler olay geçirme riski altındadır (7).

KVH dahil olmak üzere DM ile ilişkili komplikasyonların insidansı son dekatta azalmasına rağmen, diyabet insidansının da artması göz önünde bulundurulduğunda, diyabetli olan hastaların, diyabeti olmayan bireylere kıyasla vasküler komplikasyon oluşma riski önemli ölçüde artmaya devam etmektedir (8).

Makrovasküler olaylar içinde aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH), risk faktörlerini azaltan stratejilerin geliştirilmesine rağmen diyabetli bireylerde morbidite ve mortalite açısından en büyük yüzdeyi oluşturmaktadır ve ileri aterosklerozun bir sonucu olarak kendilerini koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği, iskemik inme, periferik damar hastalığı (PDH) olarak gösterirler. Özellikle tip 2 diyabetli bireyler diyabet olmayan bireylere göre 14.6 yıl kadar önce ve çok daha şiddetli bir şekilde ASKVH ile karşı karşıya kalırlar (9). KVH ve diyabet birlikteliği ise hastanın mortalite riskini artırır (Şekil 1).

Olay oranı



KVH: Kardiyovasküler hastalıklar, RR: Rölatif risk

Şekil 1. KV hastalıklar ve diyabet birlikteliğinin mortalite üzerine etkisi (Circulation. 2000;102(9):1014-9 referans alınmıştır) (10).

Diyabetli kişilerde ölümlerin yaklaşık üçte ikisi kardiyovasküler hastalığa atfedilebilir: bunların yaklaşık %40'ı iskemik kalp hastalığından, %15'i başta konjestif kalp yetmezliği olmak üzere diğer kalp hastalığı türlerinden ve yaklaşık %10'u inmedendir (3). Fin popülasyonunda yapılan bir çalışmada daha önce miyokard enfarktüsü (MI) geçirmiş fakat diyabeti olmayan bireylerin, diyabeti olup daha önce MI geçirmemiş bireylerle benzer şekilde MI geçirme ihtimali olduğu gösterilmiştir (11). Diyabetli Alaska Yerlileri arasında yapılan başka bir çalışmadaki tüm ölümlerin %21'i iskemik kalp hastalığından kaynaklanmaktadır (12). Birden fazla popülasyonda birlikte ele alındığında, DM'nin koroner kalp hastalığı için bir risk eş değeri olarak tanımlanmasını desteklemektedir (13).

Diyabet ve koroner arter hastalığı beraber bulunan hastalar çok daha yüksek KVH riski altındadır ve bu risk diyabetik uç organ hasarının (retinopati, nöropati ve mikroalbuminüri) olduğu durumda daha da artar (14). Hipertansiyon (HT),

dislipidemi, abdominal obezite ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) genellikle T2DM ile birlikte bulunur ve zaten yüksek olan riski daha da artırır (15, 16).

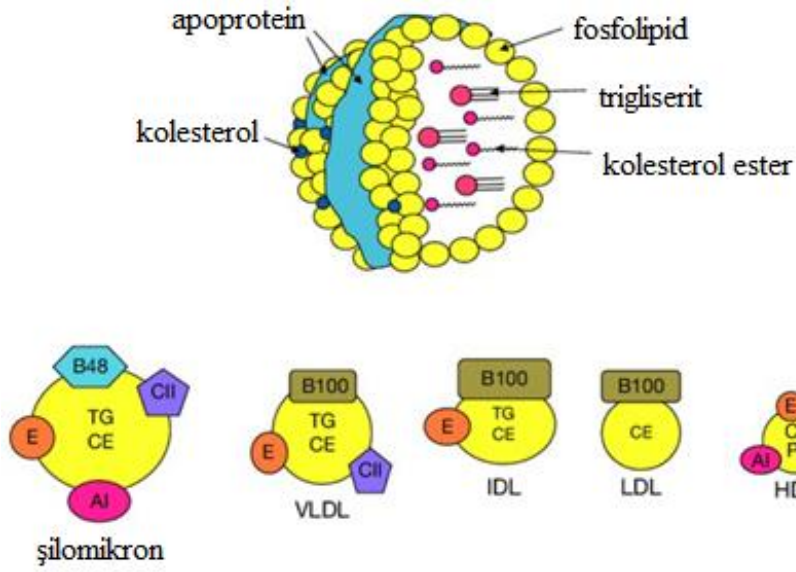
Diyabette ASKVH yükünün azaltılması, erken yaşta ölümü azaltmak, yaşam kalitesini iyileştirmek ve ilişkili morbiditelerin bireysel ve ekonomik yüklerini, azalan iş verimliliğini ve yüksek tıbbi bakım maliyetlerini azaltmak için öncelik verilmesi gereken önemli bir klinik gerekliliktir.

2.2 Lipoproteinler ve Ateroskleroz İlişkisi

2.2.1 Lipoproteinlerin yapısı ve metabolizması

Lipoproteinler, esterifiye ve non-esterifiye kolesterol, TG, fosfolipidler (PL) ve yapısal bileşeni olup hücrel reseptör bağlanmasında, enzim aktivasyon ve inhibisyonunda görev alan apolipoproteinlerin birleşimiyle oluşur. Lipidler, vücut sıvıları içinde lipoprotein partikülleri şeklinde taşınır ve bu lipoprotein partikülleri şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), LDL, HDL gibi değişen, yoğunluklarına göre sınıflandırılırlar (Şekil 2).

Lipoproteinler; enerji kullanımında, lipid birikiminde, steroid hormon üretimi ve safra asidi oluşumunda kullanılmak üzere kolesterolü dokulara taşır. Üzerlerinde dokular tarafından tanınmalarını sağlayacak bir protein yapı olan apolipoproteinler bulunur. Dokuların ihtiyaç duyduğu kolesterolü Apolipoprotein B (ApoB) işaretlenmiş lipoproteinler taşır. ApoB ile işaretlenmiş lipoproteinler, bu görevi yerine getirebilmek için damarların intima tabakasına girip çıkarlar.



TG: trigliserid, CE: kolesterol ester, VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoprotein, IDL: orta yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, PL: fosfolipid

Şekil 2. Lipoproteinlerin yapısı (San Diego: Academic Press; 2014. p. 1770-82 referans alınmıştır)(17).

2.2.2 Lipoproteinler ve ateroskleroz gelişimine katkısı

Küçük ve trigliseritten zengin lipoproteinler (TRL) ve bunların kalıntıları dahil olmak üzere tüm ApoB içeren lipoproteinlerin çapı <70 nm olduğundan özellikle endotel disfonksiyon varlığında preteoglikan gibi ekstrasellüler yapılarla etkileşime geçip damar duvarına hapsolabilirler (18). Damar duvarında tutulan ApoB içeren lipoproteinler, lipid birikimine ve bir ateromun başlamasına yol açan karmaşık bir süreci tetikler (19). Lipoproteinlerin çevresel veya genetik nedenlerle kan seviyelerinin yükselmesi de bu taşınma işleminin artışına sebep olur. ApoB içeren lipoproteine sürekli maruz kalma, zamanla arter duvarında tutulan ek partiküller sonucu damarın intima tabakasındaki makrofajlar fazla kolesterolü fagosite eder ve doygunluğa ulaşır. Doygunluğa ulaşan makrofajlar nekroze olarak kalsifiye olma yolunda ilerler. Kalsifiye olan makrofajlar birikir ve “yağlı çizgilenme” adı verilen, aterosklerozun başlangıç evresini oluşturur (20). Plazmalarında ApoB içeren lipoproteinlerin daha yüksek konsantrasyonlarına sahip kişiler daha fazla partikül tutacak ve lipidleri daha hızlı biriktirecek, bu da daha hızlı büyüme ve aterosklerotik plakların ilerlemesi ile sonuçlanacaktır. Sonunda aterosklerotik plak yükünün artışı ve

plak yapısındaki değişiklikler nedeniyle plak parçalanması sonucu oluşan trombüs ile akut koroner sendrom (AKS) , MI, iskemik inme hatta ölüm gerçekleşebilir.

Aterosklerozun ilerlemesinde birçok faktör olmasına karşın; kilit roldeki ApoB'nin yokluğunda ateroskleroz gelişmeyecektir (21). Bu nedenle, daha fazla ApoB içeren lipoprotein tutuldukça ve aterosklerotik plak yükü arttıkça aterosklerotik kardiyovasküler olay yaşama riski hızla artar. Bu durum, aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatmak amacıyla yaşam boyunca ApoB içeren lipoproteinleri düşük seviyelerde sürdürmek için sağlıklı bir yaşam tarzını teşvik etmenin gerekçesini açıklar. Aynı zamanda ASKVH'nin primer ve sekonder koruması için düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünü (LDL-K) ve diğer ApoB içeren lipoproteinleri düşürmek için tedavi gereksiniminin önemini vurgular (22).

2.2.3 Dislipidemi

Dislipidemi; lipoproteinlerin sayısal fazlalığı ya da eksikliği ile işlevsel bozukluklarını tanımlayan bir kavramdır.

Dislipidemi, ASKVH oluşumuna katkı sağlayan risk faktörleri içinde önlenebilen en önemli risk faktörüdür (21). Ateroskleroz gelişiminde temel faktör olarak rol oynar. Avrupa ve Kuzey Amerika'daki her iki yetişkinden birisinin dislipidemik olduğunu görülmektedir (23). Ülkemizde ise bu oranın %80'lere ulaştığını gösteren çalışmalar vardır (24).

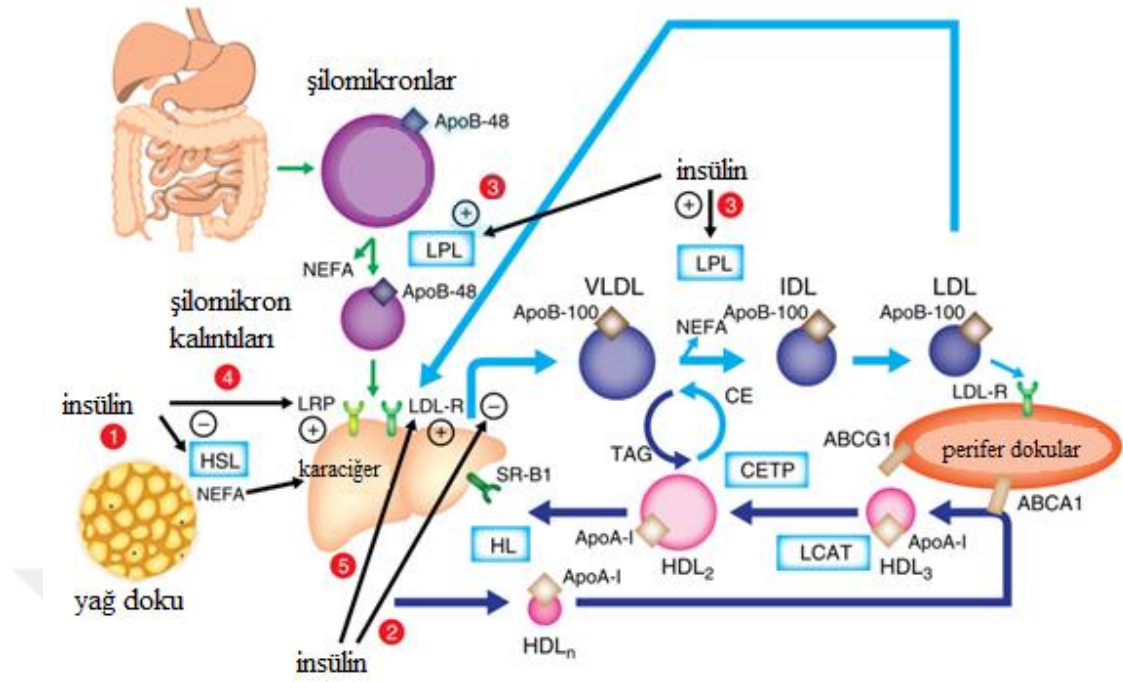
Etiyolojiye göre dislipidemiler, primer ve sekonder dislipidemiler olarak tanımlanmıştır (25)(Tablo 1). Primer dislipidemiler bir veya daha fazla genetik bozukluğun eşlik ettiği bir kalıtsal zeminde oluşurken, daha sıklıkla gözükten sekonder dislipidemiler ise altta yatan bazı hastalıklar ve çevresel faktörlere bağlı oluşur. T2DM, sekonder dislipidemisinin en sık nedenlerinden biridir (26).

Tablo 1. Primer ve sekonder dislipidemiler.

Primer Dislipidemiler	Sekonder Dislipidemiler
Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi	Diabetes Mellitus
Homozigot ailesel hiperkolesterolemi	Kronik Böbrek Hastalığı
Ailesel kombine hiperlipidemi	Kolestatik Karaciğer Hastalıkları
Ailesel hiperabetipoproteinemi	Nefrotik Sendrom
Poligenik hiperkolesterolemi	Hipotiroidizm
Ailesel disbetipoproteinemi	Sigara
	Obezite
	İlaçlar (steroidler, HIV tedavisi, hormonoterapi, tiyazid diüretikleri, beta blokerler)

2.3 Diyabetik dislipideminin patofizyolojisi

Diyabette, insülin etkilerinin eksikliği sonucu serum lipidleri güçlü bir şekilde etkilenir. Bu nedenle dislipidemiler, diyabetik popülasyonlarda yaygın olarak görülür. Diyabet hastalarında oluşan dislipidemiye tanımlamak amaçlı “diyabetik dislipidemi” kavramı oluşmuştur. “Aterojenik dislipidemi” de denilen bu kavram esasen T2DM hastalarındaki lipid profilinin karakteristik halidir (Şekil 3). Çünkü Tip 1 Diabetes Mellitus’ta (T1DM) glisemi kontrol altında ise lipid profili genellikle normal olmasına rağmen T2DM’de durum böyle değildir (27).

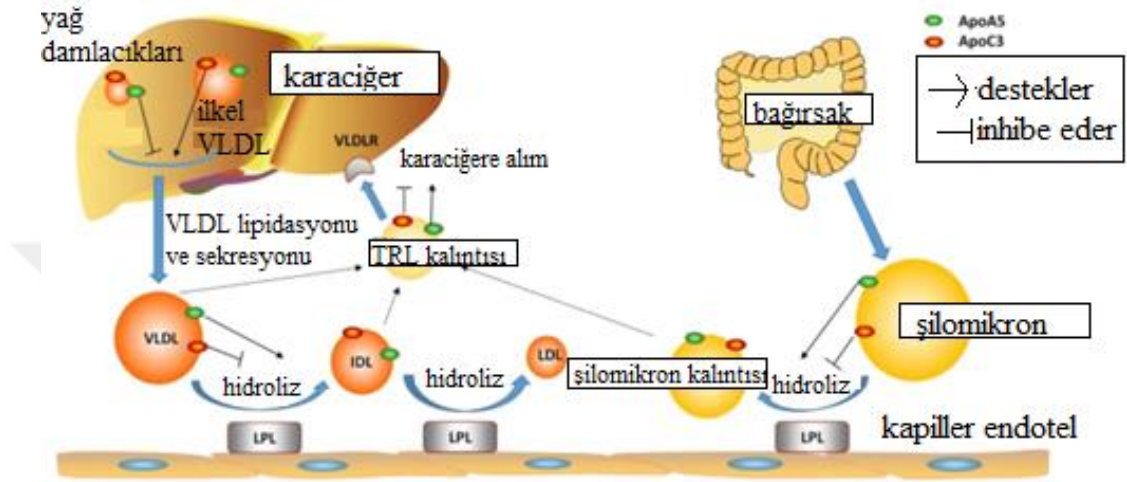


NEFA: esterifiye olmayan yağ asitleri, ApoB-48: Apolipoprotein B-48, ApoB-100: Apolipoprotein B-100, ApoA-1: Apolipoprotein A-1, LPL: lipoprotein lipaz, HSL: hormona duyarlı lipaz, LRP: lipoprotein reseptör ilişkili protein, LDL-R: düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü, SR-B1: çöpçü reseptör sınıf B tip 1, HL: hepatik lipaz, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, TAG: triaçilgliderol, CE: kolesterol ester, CETP: kolesterol ester transfer protein, LCAT: lesitin kolesterol açıl transferaz, ABCG1: ATP-bağlayıcı kaset alt-ailesi G elemanı 1, ABCA1: ATP-bağlayıcı kaset- alt ailesi A elemanı 1

Şekil 3. İnsülinin lipoprotein metabolizmasındaki rolü (Diabetologia. 2015;58(5):886-99 referans alınmıştır) (28).

Diyabetik dislipidemi, metabolik olarak birbiriyle ilişkili bir plazma lipid ve lipoprotein anormallikleri kümesidir. T2DM'deki büyük VLDL partiküllerindeki artış; aterojenik kalıntılar, küçük yoğun LDL ve küçük yoğun TG açısından zengin HDL partiküllerini oluşturan bir dizi olayı başlatır (29). Bu bileşenler izole anormallikler değil, birbirleriyle yakından bağlantılıdır. Hem LDL hem de HDL parçacıkları, işlevlerine yansıyan değişiklikler gösterirler. Özellikle, T2DM'li kişilerde Apolipoprotein C 3 (ApoC-3) seviyeleri yükselir (30). ApoC-3, VLDL, şilomikron ve bunların kalıntılarının üzerinde bulunan ve lipoprotein lipaz ve hepatik lipazı inhibe eden bir proteindir. Yüksek ApoC-3 konsantrasyonları hem TRL (şilomikronlar ve VLDL gibi) hem de kalıntıların kandan temizlenmesini önleyerek bu partiküllerin dolaşımında uzun süre kalmasına neden olur (31, 32) (Şekil 4). TRL'lerin defektif katabolizması, plazma TG'lerinin yükselmesinde, artık parçacıkların fazlalığına neden

olan üretim hızının artışından daha önemli bir katkı gibi görünmektedir. TRL kalıntıları, küçük yoğun LDL ve küçük yoğun HDL'nin hepsi ApoB konsantrasyonunda artış ile karakterize (ApoB içeren partikül sayısındaki artış nedeniyle) edilen aterojenik lipid profilini oluşturur.



VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDLR: çok düşük yoğunlukluk lipoprotein reseptörü, TRL: trigliseritten zengin lipoproteinler, IDL: orta yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, LPL: lipoprotein lipaz, ApoA5: Apolipoprotein A5, ApoC3: Apolipoprotein C3

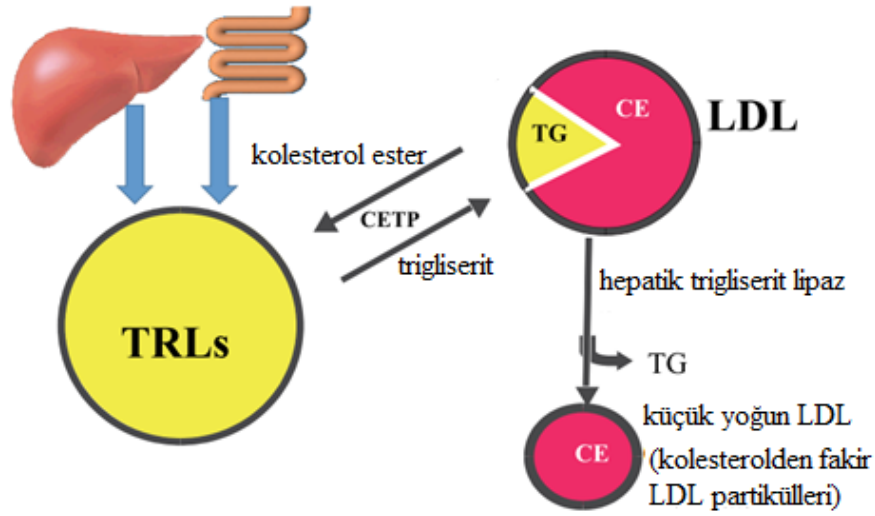
Şekil 4. ApoC 3'ün TRL metabolizmasına etkisi (Diabetologia. 2015;58(5):886-99 referans alınmıştır) (28).

Dolaşımdaki ApoB işaretli lipoproteinlerin en büyük kısmını LDL oluşturduğu için, sadece kan LDL-K düzeyini ölçmek dolaşımda bulunan tüm ApoB düzeyini tahmin etmede kullanılabilir. Ancak bu durum DM hastalarında yanıltıcı olabilir. Çünkü DM hastalarında görülen LDL'ler çok küçük ve yoğun olduğundan klinik uygulamada kullanılan ölçümler normalden düşük sonuçlanabilir. Non-HDL kolesterol (non-HDL-K) seviyeler tarafından daha iyi ortaya çıkarılabilir (33).

Aterojenik dislipidemi, ılımlı LDL artışının yanı sıra, VLDL ve IDL yüksekliği HDL düşüklüğü, açlık ve postprandiyal TG yüksekliği ile karakterizedir. Diyabetik hastalarda oluşan insülin direnci yağ dokudan lipolizi indükleyerek serbest yağ asitlerinde artışa sebep olur. Artan yağ asitleri karaciğerde TG üretimini aktive eder. Dolayısıyla Apolipoprotein A (ApoA) ve VLDL-K düzeylerinde yükselişe neden olur.

Kolesterol ester transfer protein (CETP) aracılığıyla TRL ve LDL'deki trigliseritler ile HDL'deki kolesterol esterleri yer değiştirir. Bu değişim aterosklerotik potansiyeli daha yüksek olan TRL ve LDL ile trigliseritten zengin HDL oluşumuna sebep olur. Trigliseritten zengin HDL karaciğerdeki hepatik lipaz tarafından hidrolize edilir. HDL yalnızca ateroskleroz ve pankreas beta hücresi kaybına karşı koruma sağlamayıp anti-inflamatuar, antioksidan ve antiapoptotik özellikler de sergiler (34). T2DM'de HDL seviyesindeki düşüklüğün yanı sıra fonksiyonel özelliklerinde de bozulma meydana gelir. T2DM'deki disfonksiyonel HDL, glikoz metabolizmasını olumsuz etkileyebilir (35, 36).

CETP aynı zamanda TRL ve LDL arasında da TG-kolesterol ester transportunu sağlar. Bu aktivite sonucu trigliserit açısından zenginleşen LDL karaciğerde hepatik lipaz ve dokuda lipoprotein lipaz ile hidrolize olup, lipitten fakir, küçük-yoğun LDL partiküllerine dönüşür(Şekil 5). İnsülin direnci, CETP aktivitesinde artışa neden olur. CETP'in artan aktivitesi HDL kolesterol (HDL-K) seviyelerinde düşüşe neden olmaktadır. Plazma CETP düzeyi kolesterol ester transferinde belirleyicidir ve yüksek TG düzeyleri olanlarda yüksek etkinliği bulunmaktadır. "Aterosklerotik" trigliserit:HDL-K oranı, T2DM'li hastalarda glisemik kontrol ile ilişkilendirilmiştir (37). Glisemik kontrol (HbA1c) ve küçük yoğun LDL seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon bildirilmiştir (38). Ayrıca, glisemik kontrolün iyileştirilmesi, daha büyük LDL partiküllerine yol açabilirken, zayıf glisemik kontrol, T2DM'li hastalarda HDL fonksiyon bozukluğunu kötüleştirebilir (39, 40). Açlık veya toklukta TG'lerin yükselmesi veya düşük HDL-K seviyeleri, T2DM'li tüm insanların yaklaşık yarısında görülür (41, 42).



TRLs: trigliseritten zengin lipoproteinler, CETP: kolesterol ester transfer protein, CE: kolesterol eter, TG: trigliserit, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

Şekil 5. TRL aşırı üretimi, küçük, yoğun LDL oluşumuna neden olur (J Atheroscler Thromb. 2018;25(9):771-82 referans alınmıştır) (43).

Diyabetik dislipidemi, sadece kantitatif lipoprotein anormalliklerini değil kalitatif ve kinetik anormallikleri de içerir (28). Birincil kantitatif lipoprotein anormallikleri, artan TG seviyeleri ve düşük HDL-K seviyeleridir. Kalitatif lipoprotein anormallikleri VLDL alt fraksiyonu 1 (VLDL1) ve küçük yoğun LDL'lerde bir artışın yanı sıra LDL ve HDL'nin artan triaçilgliserol (trigliserit) içeriği, apolipoproteinlerin glikasyonu ve LDL'nin oksidasyona karşı artan duyarlılığını içerir. Ana kinetik anormallikler artan VLDL1 üretimi, azalmış VLDL katabolizması ve artmış HDL katabolizmasıdır. Diyabetik dislipidemisinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılmassa da, T2DM hastalarda gözlenen insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği, insülin lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığından, muhtemelen bu lipid değişikliklerine katkı sağlayan en önemli faktördür. Ek olarak, adiponektin veya retinol bağlayıcı protein 4 gibi bazı adipositokinler de T2DM hastalarda dislipidemi gelişimine katkıda bulunabilir (28).

Tip 2 diyabette görülen aterojenik lipid profili, diyabet tanısının alınmasından seneler önce başlamıştır (4). Prediyabetli kişilerde normoglisemik bireylere göre önemli ölçüde daha yüksek TG'ler ve Apo-B/Apo-AI oranı bulunmuştur (44). Glisemik kontrolün kötü olması lipid profilinin daha da bozulmasına yol açar.

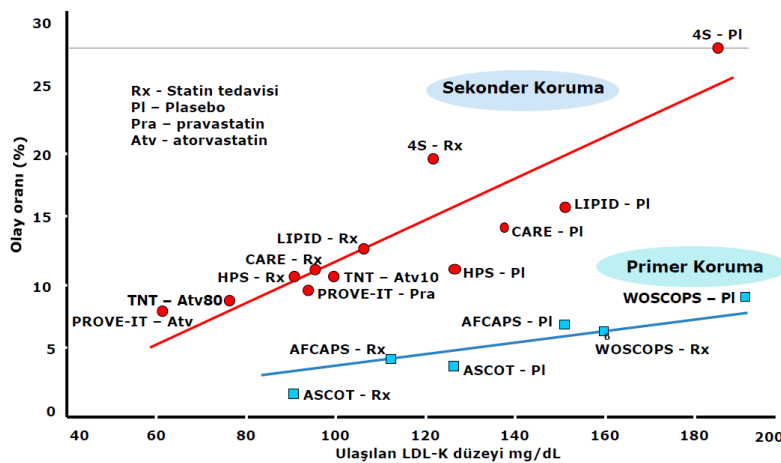
Glisemik kontrolün sağlanması ise lipid profilinin istenen düzeylere ulaşmasını kolaylaştırır da çoğu hastada aterosklerotik dislipidemi devam eder.

2.4 Diyabetik Dislipidemi Tedavisi

2.4.1 Diyabetik dislipidemi tedavisinin önemi

DM hastalarında bireysel kardiyovasküler risk faktörlerini belirlemek ve bu risk faktörleri üzerine yoğunlaşmak ASKVDH riskini azaltır, ancak aynı anda birden fazla risk faktörünü ele almak sinerjistik etkiyle bu riski daha da azaltabilir. Dünya genelinde yapılan statin çalışmaları, diyabetik dislipidemi tedavi ederek T2DM'li bireyin kardiyovasküler korunmada çok önemli faydalar sağladığını göstermektedir (45).

LDL-K, DM'li hastalarda lipid düşürücü tedavinin başlıca hedefidir. T2DM hastalarıyla geniş kitlelerde yapılan statin çalışmalarında, T2DM'li kişilerde KV olaylar üzerinde statin tedavisinin önemli faydaların olduğu gösterilmiştir(46). Statin tedavisi, başlangıç LDL-K düzeyi ve diğer temel özelliklerden bağımsız olarak, LDL-K'da her 1 mmol/L (~40 mg/dL) azalma başına 5 yıllık majör KV olayların insidansını %23 azaltır (46). Majör vasküler olaylardaki rölatif risk azalması, LDL-K düşüşünün derecesi ile orantılıdır ve statinler ile görülen ilişki ile tutarlıdır (Şekil 6).



Şekil 6. Major vasküler olay oranının LDL-K düzeyi ile ilişkisi (N Engl J Med. 2005;352(14):1425-35 referans alınmıştır) (47).

2.4.2 Diyabetik hastada risk kategorileri

Klinik pratikte ASKVH önlenmesinde tüm risk faktörlerinin göz önünde bulundurulduğu toplam kardiyovasküler risk hesaplaması önerilir. Buna karşın diyabetin KVH açısından yüksek riskli bir durum olması sebebiyle güncel kılavuzlar diyabet hastalarında risk hesaplamasını önermez. Bunun yerine risk faktörlerinin varlığına göre hastaları risk kategorilerine ayırmayı önerir. Risk kategorileri, Amerika ve Avrupa ekollerinde farklılıklar gösterir. Örneğin; Avrupa ekollerinde <10 yıldır DM olup ek risk faktörü olmayan genç hastalar (T1DM<35 yaş, T2DM<50 yaş) orta risk kabul edilirken, Amerika ekollerinde ek risk faktörü olmayan <40 yaş DM hastaları yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (Tablo 2, Tablo 3).

Tablo 2. Diyabette risk kategori sınıflaması ve LDL tedavi hedefleri. (T2DM tedavi ve yönetim kılavuzu, AACE (Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği), 2019 referans alınarak oluşturulmuştur) (48).

RİSK KATEGORİLERİ	YÜKSEK	ÇOK YÜKSEK	EKSTREM	RİSK KATEGORİLERİ
HEDEF				-YÜKSEK Ek risk faktörü olmayan DM hastası ve/veya <40 yaş
LDL (mg/dl)	<100	<70	<55	-ÇOK YÜKSEK DM + majör ASKVH risk(leri) (HT, aile öyküsü, düşük HDL, sigara, evre 3-4 KBY)
non-HDL (mg/dl)	<130	<100	<80	
TG (mg/dl)	<150	<150	<150	
Apo B (mg/dl)	<90	<80	<70	-EKSTREM DM + KVH öyküsü

LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, non-HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein dışı lipoproteinler, TG: trigliserit, APO B: apolipoprotein B, DM: diabetes mellitus, ASKVH: aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, HT: hipertansiyon, KVH: kardiyovasküler hastalık, KBY: kronik böbrek yetmezliği

Tablo 3. Diyabette risk kategori sınıflaması ve LDL tedavi hedefleri. (Diyabet, pre-diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar kılavuzu, ESC (Avrupa Kardiyoloji Topluluğu), 2019 referans alınarak oluşturulmuştur) (49).

ÇOK YÜKSEK RİSK	DM ve KVH öyküsü Veya hedef organ hasarı* Veya üç ve daha fazla majör risk faktörü** Veya >20 yıldır T1DM tanısı olan hastalar
YÜKSEK RİSK	Hedef organ hasarı ve herhangi bir ek risk faktörü olmayan >10 yıldır DM tanısı olan hastalar
ORTA RİSK	Herhangi bir risk faktörü bulunmayan, <10 yıldır DM tanısı olan genç hastalar (<35 yaş T1DM veya <50 yaş T2DM)
*proteinüri, GFR<30 ml/dk/1,73m ² , sol ventrikül hipertrofi veya retinopati ** yaş, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, obezite.	

DM: diabetes mellitus, KVH: kardiyovasküler hastalık, T1DM: tip 1 diabetes mellitus, T2DM: tip 2 diabetes mellitus, GFR: glomerüler filtrasyon hızı

Diyabetin yanı sıra hastada diyabete ek risk faktörlerinin olmasına göre hastanın risk kategori seviyesi yükselmekte ve daha düşük LDL hedefi belirlenmektedir (Tablo 4). LDL değeri hedefin üzerinde olan bireylerin lipid düşürücü tedavi endikasyonu mevcuttur (Tablo 5).

Tablo 4. ASKVH risk faktörleri.

ASKVH RİSK FAKTÖRLERİ	
MAJOR RİSK FAKTÖRLERİ	EK RİSK FAKTÖRLERİ
İleri yaş	Obezite
TK, non-HDL-K, LDL-K, HDL-K	Ailede hiperlipidemi öyküsü
Diyabet	Küçük yoğun LDL-K
Hipertansiyon	Apo B
Kronik böbrek hastalığı	Açlık/tokluk hipertrigliseridemisi
Sigara kullanımı	PKOS
Ailede ASKVH varlığı	

TK: total kolesterol, non-HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein dışı lipoprotein kolesterolü, LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü, HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü, ASKVH: aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, ApoB: apolipoprotein B, PKOS: polikistik over sendromu

Tablo 5. Kılavuzların T2DM hastalarında lipid hedefleri (48-51).

	AACE/ACC/AHA/ADA	ESC/EAS
LDL-K		
ORTA RİSK	-	<100
YÜKSEK RİSK	<100	<70
ÇOK YÜKSEK RİSK	<70	<55
AŞIRI YÜKSEK RİSK	<55	-
NON-HDL-K		
ORTA RİSK	-	<130
YÜKSEK RİSK	<130	<100
ÇOK YÜKSEK RİSK	<100	<85
AŞIRI YÜKSEK RİSK	<80	-
APO-B		
ORTA RİSK	-	<100
YÜKSEK RİSK	<90	<80
ÇOK YÜKSEK RİSK	<80	<65
AŞIRI YÜKSEK RİSK	<70	-
TK	<200	-
TG	<150	>150 ise ek risk faktörleri değerlendirilmeli

TK: total kolesterol, non-HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein dışı lipoprotein kolesterolü, LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü, APO-B: Apolipoprotein B, TG: trigliserit

2.4.3 Diyabetik hastada primer koruma

Primer koruma, diyabetik hastada KVH'nın ve bunlarla ilgili sekellerin etkisini ortadan kaldırmayı veya en aza indirmeyi amaçlayan, toplum veya bireysel düzeyde koordineli bir eylemler dizisi olarak tanımlanır. Son yıllarda primer koruma sayesinde diyabetik hastaların ilk kardiyovasküler olay sonrası hayatta kalma oranları artmakta fakat hastalar sonrasında yüksek rekkürrens riskiyle karşılaşmaktadır. ASKVH'nın önlenmesinin önemi tartışmasızdır. Sağlıksız yaşam tarzlarıyla mücadele edip sağlıklı yaşam tarzını teşvik ederek, LDL kolesterol veya kan basıncı gibi KV risk faktörlerini azaltarak bireysel düzeyde müdahalelerde bulunulmalıdır (52).

2.4.3.1 Yaşam değişikliği

Amerika ve Avrupa Kılavuzları, DM'nin önlenmesi ve yönetiminde ilk önlem olarak yaşam tarzı değişikliklerini savunmaktadır (53-55). Yaşam tarzı değişiklikleri çok yönlü etkileri nedeniyle diyabetik dislipidemiye iyileştirmektedir. ASKVH'nı

önlemenin en önemli yolu, hayat boyunca sağlıklı bir yaşam tarzını teşvik etmektir. Primer koruma stratejileri, gelecekteki aterosklerotik kardiyovasküler olay riskini en aza indirmek için yaşam tarzı optimizasyonuna (kilo kontrolü, sağlıklı beslenme, alkol alımının kısıtlanması, tütün kullanımından ve pasif içiciliğe maruz kalmaktan kaçınma, fiziksel aktivite) güçlü bir şekilde odaklanmalıdır.

Kilo kaybı, çoğu durumda, en etkili önlemdir, çünkü insülin direncinin de azalmasıyla plazma TG seviyelerinde düşüş, HDL seviyeleri bir miktar yükselme ile birlikte total kolesterol (TK) ve LDL-K seviyelerinde ılımlı bir düşüş ile ilişkilidir. DM'li birçok obez hastada glisemik kontrolü, lipid düzeylerini ve kan basıncını iyileştirmede >%5 kilo kaybı gerekir (56). Diyet içeriği ile ilgili olarak, mevcut kanıtlar doymuş yağ alımının azaltılmasını ve bunun yerine doymamış yağ ile idame edilmesini, ayrıca rafine nişastalı gıdaların ve basit şekerlerin büyük bir kısmının meyveler, sebzeler ve kepekli tahıllar gibi lifli gıdalarla değiştirilmesini desteklemektedir (57). Fazla miktarlarda alkol kullanımı ile kan TG seviyeleri yükselmektedir. Bir meta-analizde düşük alkol kullanımının (<100g/hafta) daha düşük MI riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58). Bu nedenle alkol alımı diyabetik hastalarda sınırlandırılmalıdır. Sigara içenlerde DM, KVVH ve prematür ölüm riski artmaktadır. Sigara kullanımıyla insülin direnci artmakta bu sebeple postprandiyal lipid değerleri yükselmektedir. Ayrıca sigara kullanımı plazma HDL seviyesinde de düşüşe neden olmaktadır. Bu yüzden pasif içicilik de dahil olmak üzere hastalara sigara kullanımından kaçınmaları önerilmelidir. Fiziksel olarak aktif bireylerde ASKVVH riski düşüktür. Düzenli egzersiz kilo kaybı sağlar, insülin direncini azaltır. Orta-ağır aerobik egzersiz aynı zamanda TG düzeylerini düşürüp HDL-K düzeylerini artırarak plazma lipid profilinin iyileşmesiyle ilişkilidir.

Yaşam tarzı alışkanlıklarının tüm yönlerini ve gelecekteki bir aterosklerotik kardiyovasküler olay tahmini riskini ele alan kapsamlı bir hasta merkezli yaklaşım, hastaya ne aşamada ne nasıl bir tedavi başlanacağına karar vermenin ilk adımıdır. Hastaya tedavi başlansa bile yaşam tarzının nasıl olması gerektiğine ilişkili tavsiyeler düzenli olarak vurgulanmalıdır. Bir kişinin riski yeterince yüksek olduğunda, ASKVVH riskini azaltan ilaçlar, optimal tedavinin ana parçası değil bu sürecin parçası olarak düşünülmelidir.

2.4.3.2 Statinler

Statinler, kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan hidroksimetilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktazı inhibe ederek hepatik kolesterol sentezini inhibe eder. Hücre içi kolesterolündeki azalma hepatositlerin yüzeyinde bulunan LDL reseptörlerinin (LDLR) ekspresyonunu desteklerler (59). Bu sebeple statinler, dolaşımdaki LDL partiküllerinin endositozunu arttırarak LDL ve aynı zamanda ApoB içeren lipoproteinlerinin de plazma konsantrasyonlarının düşmesine neden olur.

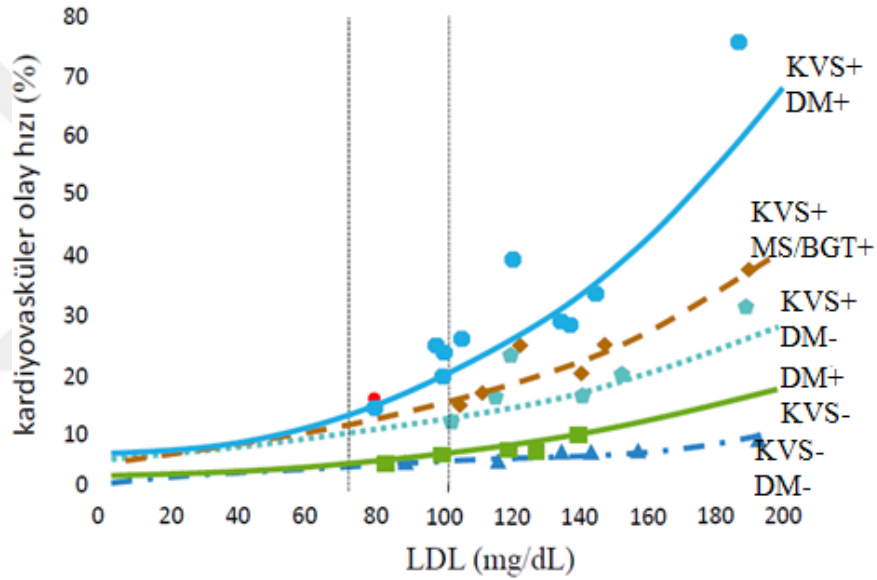
Statinler üzerinde yapılan çalışmalardaki veriler, cinsiyet farklılıklarına dair hiçbir kanıt olmaksızın, DM'li hastalarda statinlerin KV olaylarını önlemede ve KV mortalitesini azaltmadaki etkinliğini tutarlı bir şekilde göstermektedir. DM'li 18.686 hastayı içeren bir meta-analiz, LDL-K'de 1 mmol/L (~40 mg/dL) kadar statin kaynaklı bir azalmanın, tüm nedenlere bağlı ölümlerde %9'luk, majör KV olay oranlarında ise %21'lik bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (60).

LDL-K azalma derecesi doza bağlıdır ve farklı statinler arasında değişiklik gösterir. Yüksek yoğunluklu tedavi LDL-K'yı $\geq$ %50 oranında, orta yoğunlukta tedavi %30-%50 oranında, düşük yoğunluklu tedavi ise $<$ %30 oranında azaltması beklenen doz olarak tanımlanır (61) (Tablo 6).

Tablo 6. Statinlerin sınıflandırılması.

Yüksek yoğunluklu statin tedavisi	Orta yoğunluklu statin tedavisi	Düşük yoğunluklu Statin tedavisi
LDL düzeyini $>$ %50 azaltır	LDL düzeyini %30-%50 azaltır	LDL düzeyini $<$ %30 azaltır
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg 2x1 Pitavastatin 2-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg Pitavastatin 1 mg

Diyabetik hastalarda orta ve yüksek yoğunluklu statin tedavisi kullanılması önerilmektedir. Diyabetle beraber AKS'u olan yüksek riskli hastalarda yoğun statin tedavisinin tüm nedenlere bağlı ölümlerde ve KV ölümlerde azalmaya yol açtığı ve ateromun ilerlemesinde azalmaya katkıda bulunduğu gösterilmiştir (62) (Şekil 7). Aynı dozda ilaçla LDL-K azalmasında bireyler arası önemli farklılıklar vardır (63). Klinik çalışmalarda statin tedavisine verilen yanıtın zayıf olmasının bir dereceye kadar uyumun zayıf olmasından kaynaklandığını ancak aynı zamanda genetik arka plan ile de ilişkili olduğunu göstermektedir (64, 65).



KVS: kardiyovasküler hastalık, DM: diabetes mellitus, MS: metabolik sendrom, BGT: bozulmuş glukoz toleransı, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

Şekil 7. Yüksek riskli hastalar agresif statin tedavisinden daha fazla fayda görür (The American journal of cardiology. 2006;98(10):1405-8 referans alınmıştır) (66).

Statinler, genellikle TG düzeylerini başlangıç değerlerinden %10-%20 oranında düşürür (67). TG düşürücü etkinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla birlikte LDLR yolundan kısmen bağımsız görünmekte, hepatositler tarafından VLDL alımının upregülasyonunu ve VLDL'lerin üretim hızının azaltılmasını içeriyor gibi gözükmemektedir (68). Bir meta-analizde, HDL-K seviyelerinde de %1-10 arasında yükselmeler olduğunu ve bu yükselmenin doza göre değişiklik gösterdiğini göstermiştir (69). Statinlerin ana etkisi LDL-K düzeylerinde

azalma yapması olmasına rağmen, potansiyel olarak önemli bir dizi başka etkileri de gösterilmiştir (70, 71). KVVH'nın önlenmesi için potansiyel olarak ilgili olan bu tür etkiler arasında statin tedavisinin antiinflatuar ve antioksidan etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler in vitro ve deneysel olarak gösterilmiştir, ancak klinik önemi kanıtlanmamıştır (72, 73).

Statinler absorpsiyonları, biyoyararlanımları, plazma proteinlerine bağlanmaları, atılımları ve lipofiliklikleri bakımından farklılık gösterir. Akşam saatlerinde kullanılması genellikle tavsiye edilir. Statinler güvenlidir ve genellikle çok iyi tolere edilseler de kas, karaciğer, glukoz hemostazı ve hemorajik inme üzerinde bazı spesifik yan etkileri vardır. Bununla birlikte, yakın zamanda gözden geçirildiği gibi, potansiyel yan etkiler hakkında da yaygın bir yanlış bilgi vardır (74, 75).

Miyopati, statinlerin klinik olarak anlamlı bir yan etkisidir. Statin tedavisi alan hastalar sıklıkla kas semptomları bildirir ve bu semptomlar SAMS (statin ile ilişkili kas semptomları) olarak adlandırılır. Randomize olmayan gözlemsel çalışmalarda statinler, kreatin kinaz (CK) yükselmesi veya majör fonksiyonel kayıp olmaksızın kas ağrısı ve hassasiyet (miyalji) ile ilişkilidir, bu tür çalışmalarda bildirilen SAMS sıklığı statin ile tedavi edilen bireyler arasında %10-15 arasında değişmekte iken (76-78), randomize kör çalışmalarda placeboya karşı statin alan gruplarda kas semptomlarının sıklığı hafif artmış veya hiç artmamıştır (79, 80). Rabdomiyoliz, ciddi kas ağrısı, kas nekrozu ve potansiyel olarak böbrek yetmezliğine ve ölüme yol açan miyoglobüni ile karakterize, statin kaynaklı kas hasarının en şiddetli şeklidir. Rabdomiyolizde, CK seviyeleri normalin üst sınırının ≥ 10 kat, sıklıkla ≥ 40 kat üstüne çıkar (81). Rabdomiyoliz sıklığının yılda 1-3 vaka/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (82). Miyopatinin eş zamanlı başka bir ilaç tedavisi ile etkileşim sonucu olabileceği dikkate alınması gereken önemli husustur. Miyopati veya rabdomiyoliz vakalarının çoğunda, standarttan daha yüksek dozda statin veya gemfibrozil ile kombinasyon sonucu ilaç etkileşimleri vardır (83, 84).

Plazmadaki alanin aminotransferazın (ALT) aktivitesi, hepatoselüler hasarı değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır. Statin tedavisi gören hastaların %0.5-2.0'sinde, daha yaygın olarak potent ve yüksek doz statinlerde hafif ALT yükselmesi meydana gelir (85). Klinik olarak anlamlı ALT yükselmesi, iki ardışık ölçümde

normalin üst sınırının üç katı artış olarak tanımlanır. ALT'nin hafif yükselmesinin gerçek hepatotoksisite veya karaciğer fonksiyonundaki değişiklikler ile ilişkili olduğu gösterilmemiştir. Karaciğer yetmezliğine ilerleme son derece nadirdir, bu nedenle statin tedavisi sırasında ALT'nin rutin olarak izlenmesi artık önerilmemektedir (86). Steatoz nedeniyle hafif ALT yükselmesi olan hastalar, statin tedavisi sırasında incelenmiş ve statinlerin karaciğer hastalığında herhangi bir kötüleşmeye neden olduğuna dair bir göstergeye rastlanmamıştır (87-89).

Son çalışmalar, statinlerle tedavi edilen hastalarda DM insidansının arttığını ileri sürmüştür (90). LDL-K'nın statinler tarafından her 40 mmol/L (160 mg/dL) azalması için diyabete dönüşüm %10 artar (90, 91). Bu risk yaşla birlikte artar ve DM için zaten yüksek risk altında olan hastalarda (örn. prediyabetler) görülmektedir (92). Yine son dönemlerde yapılan gözlemsel çalışmalarda, TK seviyesi ile hemorajik inme riskinin ters orantılı olduğu ve bu sebeple statinlerin hemorajik inme riskini arttırabileceği gösterilmekle beraber bu sonuçlar yapılan meta-analizlerle çelişkili sonuç vermektedir (45, 93, 94). Bu nedenle hemorajik inme riskini arttıran sebepler üzerine ayrıntılı çalışmalar yapılması gerekliliği vardır.

Statinlerin böbrek fonksiyonu üzerinde klinik olarak anlamlı olumlu veya olumsuz etkisi olduğuna dair net bir kanıt yoktur (95). Tüm statinler için artan bir proteinüri sıklığı rapor edilmiştir, ancak bu durum rosuvastatin için daha ayrıntılı analiz edilmiş olup proteinüri sıklığı genellikle düşüktür ve çoğu durumda plasebodan daha yüksek değildir (96).

Kanıtlar, statin intoleransı bildiren hastaların çoğunun (%70-90) statin tedavisi yeniden verildiğinde tedaviyi alabildiğini göstermektedir (97-100). Yan etkiler nedeniyle bir statinin önerilen yoğunluğunu tolere edemeyen veya hedeflerine ulaşamayan hastalarda, maksimum tolere edilen bir statine statin olmayan lipid değiştirici bir ajanın eklenmesi önerilir (101, 102). KV olayların azaltılmasındaki genel faydaların devam etmesi ve artan DM insidansının büyük ölçüde ağır basmasından, bu gözlemler hastalarda statin tedavisine olan ilgiliyi azaltmamalıdır (85).

2.4.3.3 Statin dışı farmakolojik tedaviler

A) Kolesterol absorpsiyon inhibitörleri

Ezetimib, yağda çözünen besinlerin emilimini etkilemeden bağırsak epitel hücrelerinde bulunan Niemann-Pick C1-benzeri protein 1 (NPC1L1) ile etkileşime girerek diyet ve safra yoluyla kolesterol alımını inhibe eder. Ezetimib, kolesterol emilimini engelleyerek karaciğere iletilen kolesterol miktarını azaltır. Karaciğere gelen kolesterol miktarının azalmasına yanıt olarak LDLR ekspresyonu artar. Bu da LDL'nin kandan temizlenmesinin artmasına neden olur. Ezetimib, LDL-K'yı %24 düşürür ve statin tedavisine eklendiğinde majör vasküler olay riskini azaltır (103). IMPROVE-IT çalışmasındaki DM hastası olan alt kümeye bakıldığında, DM olmayan hastalardan daha yüksek bir majör vasküler olay oranına sahip olduğu görülmüştür ve ezetimib bu grupta %15'lik rölatif risk azalması ve %5.5'lik mutlak risk azalması ile DM olmayan alt gruba göre daha etkili bulunmuştur (104).

B) Safra asiti sekestranları

Safra asitleri karaciğerde kolesterolden sentezlenir ve bağırsak lümenine salınır, ancak safra asidinin çoğu aktif emilim yoluyla terminal ileumdan geri emilerek karaciğere döner. Kolestiramin, kolestipol ve sentetik olan kolesevelam, safra asidi bağlayıcı reçinelerdir. Safra asitlerini bağlayarak hem ilacın hem de kolesterolün kana yeniden emilmesini engeller ve böylece safra asitlerinin büyük bir kısmını enterohepatik dolaşımdan uzaklaştırır. Safradan yoksun olan karaciğer, hepatik kolesterolden daha fazla sentezler ve LDLR ekspresyonunu artırır, bu da dolaşımdaki LDL'nin azalmasına neden olur. Sindirim enzimleri tarafından sistemik olarak emilemediği veya değiştirilemediği için, faydalı klinik etkileri dolaylı yoldandır. 24 g kolestiramin, 20 g kolestipol veya 4.5 g kolesevelam'ın en yüksek günlük dozunda, LDL-K'de %18-25'lik bir azalma gözlenmiştir (105). HDL-K üzerinde önemli bir etki bildirilmemiştir, ancak bazı yatkın hastalarda TG'ler artabilir (105).

C) PCSK-9 inhibitörleri

Son zamanlarda, LDLR'nin kontrolünde yer alan bir protein olan proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9'u (PCSK9) hedefleyen insan monoklonal antikorları

olan PCSK9 inhibitörleri (evolokumab ve alirokumab) kullanıma sunuldu. Plazmada bu proteinin yüksek konsantrasyonu veya fonksiyonu, LDLR'nin lizozomal katabolizmasını arttırıp ve dolayısıyla plazma LDL konsantrasyonlarında bir artışa neden olarak LDLR ekspresyonunu azaltır. PCSK9'un daha düşük konsantrasyonları ve fonksiyonu ise tersi olarak düşük plazma LDL-K düzeyi ile ilişkilidir. Evolocumab ve alirocunab, LDL-K düzeylerini %60 oranında düşürür ve statin tedavisine eklendiklerinde majör vasküler olay riskini azaltır (106). FOURIER çalışmasında, majör vasküler olaylar için rölatif risk azalması, DM'si olan ve olmayan hastalarda benzerdir; ancak, DM'li hastalarda daha yüksek başlangıç riski göz önüne alındığında, mutlak risk azalmaları DM'li hastalarda daha büyük olma eğilimindedir (3 yıl boyunca majör vasküler olaylarda %2.7 mutlak azalma) (107).

D) Lomitapide

Mikrozomal trigliserit transfer proteini (MTP), TG'leri ve fosfolipidleri VLDL oluşumunda gerekli bir adım olarak endoplazmik retikulumdan ApoB'ye aktarır. MTP inhibisyonu böylece karaciğerde VLDL ve bağırsakta şilomikron oluşumunu engeller. Lomitapid, bir MTP inhibitörüdür ve homozigot familyal hiperkolesteroleminin (HoFH) oral tedavisi için planlanmıştır. Lomitapidin aferezli veya aferezsiz ve düşük yağlı diyetle birlikte statinlere ek tedavi olarak değerlendirildiği bir çalışmada, başlangıca göre LDL-K'da 26. Haftada %50 ve 56. haftada %44 azalma görülmüştür (108). İlacın KV sonuçları üzerindeki etkisinin henüz belirlenmediğine dikkat edilmelidir.

E) Mipomersen

Mipomersen, ApoB-100'ün mRNA'sına selektif bağlanabilen ve onun parçalanmasını tetikleyen bir oligonükleotittir. Subkutan enjeksiyondan sonra, bu oligonükleotid karaciğere taşınır ve burada ApoB proteininin translasyonunu önleyen spesifik bir mRNA'ya bağlanır ve sonuç olarak LDL ve lipoprotein a (Lpa) dahil olmak üzere aterojenik lipidlerin üretimini azaltır (109). Lipid düşürücü ilaçlara ve diyetle ek olarak, mipomersen'in HoFH hastalarında LDL-K'yı azalttığı belirtilmektedir.

F) Fibratlar

Fibratlar, lipid ve lipoprotein metabolizmasındaki çeşitli basamakları düzenleyen, transkripsiyon faktörleri aracılığıyla hareket eden, peroksizom proliferatör-aktive reseptörün (PPAR- α) agonistleridir. Açlık TG seviyelerinin yanı sıra tokluk TG'leri ve TRL partiküllerini düşürmede iyi bir etkinliğe sahiptir. Fenofibrat tedavisinin majör sonuç üzerindeki etkileri hem FIELD hem de ACCORD çalışmalarında negatif olduğundan, diyabette görülen yüksek TG ve düşük HDL-K düzeylerinin tedavisiyle elde edilen klinik faydalar tartışma konusudur (83, 110). Ancak yakın zamanda ACCORD çalışmasının sonlanımı sonrası hasta takiplerine devam edildiğinde uzun dönemde fenofibratın yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (111). Bu bulgularla tutarlı olarak, T2DM'li 11.590 kişide KVDH'n önlenmesinde fibratların yerini araştıran bir meta-analizinde, fibratların ölümcül olmayan MI riskini %21 oranında önemli bir ölçüde azalttığını, ancak genel ölüm veya koroner ölüm riski üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir (112). Fibratların kardiyovasküler olay sonuçlarındaki etkisine bakıldığında, yaptığı risk azalmasının non-HDL-K'yı düşürme derecesi ile orantılı olduğu görülmüştür (113). Genel olarak, mevcut veriler, aterosklerik dislipidemisi olan diyabetik hastaların, statin tedavisine ek olarak TG düşürücü tedaviden klinik faydalar elde edebileceğini göstermektedir (114).

G) Nikotinik asit

Nikotinik asit (niasin), hem karaciğerde hem de yağ dokusunda önemli etki bölgelerine sahiptir. Karaciğerde, nikotinik asit, diaçilgliserol-açıltransferaz-2'yi inhibe ederek VLDL partiküllerinin salgılanmasının azalmasına neden olur, bu da hem IDL hem de LDL partiküllerinin plazma seviyelerinin azalmasına yansır (115). Nikotinik asit öncelikle karaciğerde ApoA1 üretimini uyarak HDL-K ve ApoA1'i yükseltir (115). İki büyük randomize çalışmada, niasinin yararlı etki göstermediği ve ciddi yan etkilerinin görülme sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (116, 117).

H) CETP inhibitörleri

HDL-K seviyelerinde en büyük yükselmelere yol açan farmakolojik yaklaşım, doza bağlı olarak HDL-K'da $\geq$ %100 oranında bir artışa neden olabilen CETP'nin doğrudan inhibisyonu (torcetrapib, dalcetrapib, evacetrapib, anacetrapib) ile olmuştur

(85). Fakat yararlılık ve yan etki profili açısın ayrıntılı incelenmesini sağlayacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

H) Omega-3 yağ asitleri

Statinlerle tedavi edilen yüksek plazma TG düzeyleri olan hastalarda statin tedavisine omega-3 yağ asitleri eklenmesinin KVH üzerindeki etkilerine ilişkin sınırlı veri mevcuttur. REDUCE-IT çalışması, statin alan yüksek TG'li 8179 hastada icosapent etilin kullanımının KV olaylar üzerine etkilerini incelemiştir ve ortalama 4.9 yıl boyunca izlenen hastalarda kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan MI, ölümcül olmayan inme, koroner revaskülarizasyon veya kararsız anjina totalinde %25'lik bir azalma görülmüştür (118).

2.4.4 Tedavi hedeflerine ulaşmada sorunlar

Statinlerin LDL-K'yı düşürmede ve ASKVH riskini azaltmada güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen hastaların çoğunluğunun statin tedavilerini almayı tedaviye başladıktan sonraki 1 yıl veya daha kısa süre içinde kestiği görülmüştür (119-121). Diyabet ve dislipidemi gibi birden fazla tıbbi durumu olan hastalar için ilaç uyumsuzluğu önemli bir sorundur. Tedaviye uyum, hastanın bir sağlık hizmeti sağlayıcısı ile üzerinde anlaşmaya varılan tedavilerine ne ölçüde uyduğu olarak tanımlanabilir (122).

Statin tedavisine uyumsuzluk, kardiyovasküler morbiditeyle ilişkilidir (123). Artan ilaç uyum oranları ise diyabetli hastalarda ateroskleroz dahil olmak üzere kronik hastalığın uzun vadeli sonuçlarını azaltır (124).

Uyumsuzlukla ilişkili faktörleri anlamak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Diyabetik dislipidemik hastalar hastanın kendisinden kaynaklı, sosyal, ekonomik, tedavi, sağlık hizmeti veren ekip ve sağlık sistemi ilişkili gibi gruplandırılacak çeşitli bariyerlerle karşı karşıyadır.

Tedavi uyumunda hastanın yaşı ve cinsiyeti çeşitli popülasyonlarda farklılık göstermektedir. Alwhaibi ve ark.'ın T2DM hastalarında statin tedavi uyumunu araştırdığı çalışmasında kadınların ve gençlerin tedaviye daha uyumsuz olduğu görülmüştür (125). Fin popülasyonunda statin reçete edilen hastalar üzerine yapılan

bir çalışmada ise tedaviyi hiç almamış grup tedaviyi kullanıp bırakmış ve halen kullanmakta olan gruba göre daha genç olduğu görülmüştür. (126).

Tıbbi hastalığın şiddeti ve karmaşıklığı, ilaçlara uyum düzeyi ile ilişkilidir. Fransa’da yapılan bir çalışmada AKS’u olup eşlik eden non-kardiyovasküler ciddi hastalığı olan hastaların, olmayan hastalara göre ilaç uyumunun daha az olduğu görülmüştür (127).

İlaç tedavisine bağlı faktörler (yan etkiler, reçete edilen ilaçların tolere edilebilirliğini ve güvenilirlikleri) ilaç uyum oranlarını etkiler. USAGE çalışması, hastaların statin tedavisine olan tutumlarını, inançlarını, uygulamalarını ve davranışlarını değerlendiren ABD merkezli ilk çalışma olup internet üzerinden 10138 hasta çalışmaya katılmıştır. Hastaların %12’sinin statin tedavisini bırakmış olduğu, bırakanların da %62’sinin yan etki gelişmesi üzerine tedavisini bıraktıkları gösterilmiştir. Hastaların sağlık hizmeti verenler ile iletişiminin kalitesine ilişkin algıları da ilaç uyumsuzluğunun önündeki önemli engellerden biri olarak görülmüştür. Kolesterol düzeylerinin ne olduğu ve tedavi verilmezse vücutta nasıl etkiler yaratacağı, statin kullanmaya devam eden hastalara göre statin tedaviyi bırakan hastalara daha az açıklanmış olarak görünmektedir. Katılımcılarının doktorlarının kolesterol yönetimi konusundaki ilgisinden memnuniyetine bakıldığında (statinlerini bırakanların %65’i, tedaviye devam edenlerin %83’ü memnun) statin kullanım uyumsuzluğunu en aza indirmek için daha yoğun hasta-hekim diyaloguna ihtiyaç duyulduğu şeklinde yorumlanmıştır (128). Yine benzer olarak ACTION çalışması, statin tedavisine ilişkin hekim-hasta iletişimini hastanın statin tedavisine yönelik bilgisi ve tutumları üzerindeki etkisini daha ayrıntılı şekilde incelemiştir. 5014 hasta üzerinde yapılan çalışmada USAGE ile benzer olarak tedaviyi kesme nedeninin yan etki oluşması olduğu belirlenmiştir. Statin tedavisini bırakan %6’lık kesimin üçte birinden fazlasının tedavi veren hekimiyle görüşmeden tedaviyi bıraktığı görülmüştür. Tedavi başlangıcında hastaların yalnızca üçte birine tedavinin neden başlandığı, yan etkileri, yan etkileri olması durumunda farklı seçenekler olduğu açıklanmış gibi gözükmeyle beraber hasta tarafından bakılacak olursa da dörtte birinden biraz daha fazla kısım (statin kullanan ve kullanmayan grupta da %27) hekimlerine başlanılan tedaviyle ilgili soru sormamaktadır (129).

Daha iyi kardiyovasküler sonuçlar elde etmek için daha düşük LDL-K hedeflerinin olması gerektiği kanısı tüm dünyada giderek büyümektedir. Japon doktorların dislipidemi yönetimindeki tutumları araştırılmış ve doktorların uzmanlık alanı ne olursa olsun kardiyovasküler sağlıkta kolesterolün öneminin gün geçtikçe daha farkına varıldığı görülmüştür. Hedef LDL-K değerlerinin ve statin tedavisine karşı olumsuz reaksiyonların farkındalığının, katılımcının tıbbi uzmanlığına bağlı olarak bir miktar değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir. Kardiyoloji ve endokrinoloji doktorlarının diğer branşlara göre daha çok statine dayalı lipid düşürme taraftarı olduğu, diğer branşların ise statinlerin güvenliği ve agresif lipid düşürücü tedavi konusunda daha endişeli olduğu belirlenmiştir (130).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Dizaynı

Araştırmamız kesitsel anket çalışması olarak dizayn edilmiştir. Kasım 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma hastanesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji, Kardiyoloji polikliniklerine başvuran en az 1 yıldır T2DM ve dislipidemi tanısı ile takip edilen hastalar ile Türkiye’de İç Hastalıkları, Endokrinoloji, Kardiyoloji ve Nöroloji alanlarında hekimlik yapan hekimler çalışmamıza dahil edildi. Araştırmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş 09.2020.1086 protokol kodu ile onaylanmıştır.

3.2 Denek Seçimi

Çalışmamız kesitsel olarak hasta ve hekim gruplarında 2 ayrı kol halinde gerçekleştirildi. Kasım 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında Marmara Üniversite Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma hastanesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji, Kardiyoloji polikliniklerine başvuran en az 1 yıldır T2DM ve dislipidemi tanısı ile takip edilen 504 hasta dahil edildi. Hasta kolunda dahil edilme kriterleri hastanın en az 1 yıldır T2DM tanısı olması ve diyabetik dislipidemisi olması olarak belirlendi. Dışlama kriterleri ise hastanın aynı zamanda malignite tanısı olması, gebelik ve laktasyon döneminde olması olarak belirlendi.

Türkiye genelinde İç Hastalıkları, Endokrinoloji, Kardiyoloji ve Nöroloji alanlarında hekimlere gönderilen açık çağrı sonucunda 574 hekim çalışmamıza dahil edildi. Hekim kolunda ise dahil edilme kriteri hekimin Türkiye’de İç Hastalıkları, Endokrinoloji, Kardiyoloji ve Nöroloji dallarında hekimlik yapıyor olması olarak belirlendi.

3.3 Değerlendirilen Parametreler

Hasta ve hekim gruplarına 2 farklı anket uygulandı.

Diyabetik hastalar için oluşturulan anket hekim tarafından dolduruldu. Demografik bilgiler olarak cinsiyet, yaş, okuma-yazma durumu, çalışma durumu,

sigara ve alkol kullanım durumu, vücut kitle indeksi(VKİ), bilinen kronik hastalık bilgileri yer aldı. VKİ, hastaların boy ve vücut ağırlıkları belirlendikten sonra Du Bois yöntemi kullanılarak hesaplandı. Hastanın diyabet hastalığına ilişkin bilgiler not edildi. Diyabet tanı yılı, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları, kullandığı ilaçlar sorgulandı. Hastanın statin kullanım durumu ve ilaç uyumu ayrıntılı sorgulanarak statin kullanımındaki uyumunu belirlemek üzere hastalara 8 soruluk(SORU 1: İlacınızı/ilaçlarınızı almayı unuttuğunuz olur mu? CEVAP 1: EVET(0 puan/HAYIR(1 puan), SORU 2: İnsanlar bazen unutmanın dışındaki nedenlerle ilaçlarını almayı atlarlar. Geçen haftayı düşündüğünüzde, ilacınızı almadığınız herhangi bir gün(ler) var mıydı? CEVAP 2: EVET(0 puan)/HAYIR(1 puan), SORU 3 Aldığınız zaman kötü hissetmeniz nedeniyle doktorunuza söylemeksizin ilacınızı almayı kesintiye uğrattığınız veya durdurduğunuz hiç oldu mu? CEVAP 3: EVET(0 puan)/HAYIR(1 puan), SORU 4: Seyahat ettiğiniz veya evden ayrıldığınız zaman ilacınızı yanınızda taşımayı bazen unutur musunuz? CEVAP 4: EVET(0 puan)/HAYIR(1 puan), SORU 5: Dün ilaçlarınızın hepsini aldınız mı? CEVAP 5: EVET(1 puan)/HAYIR(0 puan), SORU 6: Belirtileriniz kontrol altında gibi hissettiğiniz zaman bazen ilacınızı almayı durdurur musunuz? CEVAP 6: EVET(0 puan)/HAYIR(1 puan), SORU 7: Her gün ilaç almak bazı kişiler için gerçek bir zahmettir. Tedavi planına bağlı kalmak konusunda hiç sıkıntı hisseder misiniz? CEVAP 7: EVET(0 puan)/HAYIR(1 puan), SORU 8: Tüm ilaçlarınızı almayı hatırlamakta ne kadar sık zorluk yaşarsınız? CEVAP 8: Hiç/nadiren(4 puan)/Arada bir(3 puan)/Bazen(2 puan)/Genellikle(1 puan)/Her zaman(0 puan)/4) Modifiye Morisky Ölçeği (MMÖ) uygulandı. Ölçekte her soruya puanlama yapıldı. Elde edilen 8 puan yüksek uyum, $6 \leq x < 8$ puan orta uyum, < 6 puan ise düşük uyum olarak adlandırıldı.

Hastaların dosyalarında bulundan mevcut en son laboratuvar verileri (açlık kan şekerleri (AKŞ), HbA1c düzeyi, TK, HDL, LDL, VLDL, TG, ürik asit, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), ALT) hastanın dosyasından retrospektif olarak kaydedildi. Ayrıca hastaların 2018, 2019 ve 2020 yılları içinde mevcut olan plazma LDL düzeyi sayısı dosyalarından veya hasta izni dahilinde e-nabız uygulamasından bakılarak not edildi (Ek 1).

Hekimler için oluşturulan anket Google formlar üzerinden hazırlandı. 6 dakika sürecek olan bu anket hekimlere mail yoluyla açık çağrı yapılarak iletildi. İlk bölümde hekimlerin yaş, cinsiyet, hekimlik süresi, branş, çalıştığı kurum bilgisi gibi demografik bilgileri soruldu. İkinci bölümde hekimlerin diyabet ve kardiyovasküler hastalık birlikteliğine, diyabet hastalarında statin kullanımına olan bakış açılarını değerlendirmek üzere sorular soruldu. Son bölümde ise örnek vakalar üzerinden lipid hedef ve tedavi yaklaşımları ayrıntılı sorgulandı (Ek 2).

3.4 İstatistiksel Yöntem

Elde edilen veriler Graphpad Instat programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Numerik veriler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar ANOVA, Fisher Exact, Mann Whitney ve ki-kare testleri ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Hasta Anketi

Çalışmaya 274'ü (%54,3) kadın, 230'u (%45,6) erkek olmak üzere toplam 504 hasta alınmıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması total grupta $58,2 \pm 9,2$ yıl, kadınlarda $58,1 \pm 9,1$ yıl, erkeklerde $58,2 \pm 9,2$ olarak bulunmuştur. Yaş açısından kadın ve erkeklerde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p= 0,995$). Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Hasta grubunun 228'i (%45,2) ilkokul, 54'ü (%10,7) ortaokul, 90'ı (%17,8) lise, 42'si (%8,3) üniversite, 5'i (%0,9) doktora/master mezunudur. 85 (%16,8) hasta okul bitirmemiş olup 52 (%10,3) hastanın okuma yazması yoktur (Tablo 7).

Hastaların çalışma durumları değerlendirildiğinde 240 (%47,6) hastanın çalışmadığı, 102 (%20,2) hastanın aktif çalıştığı, 6 hastanın (%1,1) işsiz olduğu ve 156 (%30,9) hastanın emekli olduğu görülmüştür (Tablo 7).

Hastaların sigara ve alkol kullanımı değerlendirildi. 227 (%45) hastanın sigarayı hiç içmemiş olduğu, 182 (%36,4) hastanın bıraktığı, 95 (%18,8) hastanın aktif sigara içicisi olduğu; 394 (%78,1) hastanın hiç alkol kullanmadığı, 65 (%12,8) hastanın kullanıp bıraktığı, 45 (%8,9) hastanın ise halen alkol tüketmekte olduğu belirlenmiştir (Tablo 7).

Hastalarda diyabete eşlik eden hastalıklar olarak hipertansiyon ve hipotiroidi sorgulanmıştır. Hastaların 305'ine (%60,5) hipertansiyon, 115'ine (%22,8) hipotiroidinin eşlik etmekte olduğu saptanmıştır. Kadın ve erkek grupları hipertansiyon ve hipotiroidi açısından karşılaştırıldıklarında iki hastalık da kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,0041$, $p<0,0001$) (Tablo 7).

Tablo 7. Tip 2 Diyabetik hastaların klinik ve demografik özellikleri.

<i>Parametreler</i>	<i>Total (n=504)</i>	<i>Kadın (n=274)</i>	<i>Erkek (n=230)</i>	<i>p*</i>
<i>Yaş (yıl)</i>	58,2 ± 9,2	58,1 ± 9,2	58,2 ± 9,2	0,995
<i>Eğitim Durumu n(%)</i>				
İlkokul	228 (%45,2)	128 (%46,7)	100 (%43,4)	
Ortaokul	54 (%10,7)	23 (%8,3)	31 (%13,4)	
Lise	90 (%17,8)	36 (%13,1)	54 (%23,4)	
Üniversite	42 (%8,3)	9 (%3,2)	33 (%14,3)	
Doktora/master	5 (%0,9)	2 (%0,7)	3 (%1,3)	
Okul bitirmemiş	85 (%16,8)	76 (%27,7)	9 (%3,9)	
Okuma-yazması yok	52 (%10,3)	49 (%17,8)	3 (%1,3)	
<i>Çalışma durumu n(%)</i>				
Çalışmıyor	240 (%47,6)	229 (%83,5)	11 (4,7)	
Çalışıyor	102 (%20,2)	18 (%6,5)	84 (36,5)	
İşsiz	6 (%1,1)	1 (%0,3)	5 (2,1)	
Emekli	156 (%30,9)	26 (%9,4)	130 (56,5)	
<i>Sigara n(%)</i>				
Hiç içmemiş	227 (%45)	180 (%65,6)	47 (%20,4)	
Bırakmış	182 (%36,4)	55 (%20)	127 (%55,2)	
İçiyor	95 (%18,8)	39 (%14,2)	56 (%24,3)	
<i>Alkol n(%)</i>				
Hiç içmemiş	394 (%78,1)	263 (%95,9)	131 (%56,9)	
Bırakmış	65 (%12,8)	5 (%1,8)	60 (%26)	
İçiyor	45 (%8,9)	6 (%2,1)	39 (%16,9)	
<i>Diyabete eşlik eden hastalıklar n(%)</i>				
Hipertansiyon var/yok	305/199 (%60,5/%39,4)	182/92 (%66,4/%33,5)	123/107 (%53,4/46,5)	0,0041
Hipotiroidi var/yok	115/389 (%22,8/%77,1)	84/190 (%30,6/%69,3)	31/199 (%13,4/%86,5)	<0,0001

*"p değeri" kadın ve hasta grupları karşılaştırılarak bulunmuştur.

Hastaların diyabete ilişkin özellikleri olarak DM süresi, VKİ, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, insülin kullanımı ve kullanım süresi, oral antidiyabetik (OAD) kullanımları değerlendirilmiştir. Hastaların DM süresi total grupta 12,3±7,2 yıl, kadınlarda 13±7,4 yıl, erkeklerde 11,5±6,9 yıl olarak saptanmıştır. DM süreleri için kadınlar ve erkekler karşılaştırıldığında kadınlarda DM süresinin istatistiksel olarak anlamlı uzun olduğu görülmüştür (p=0,0144). Tip 2 diyabetik hastaların diyabet komplikasyonları ve antidiyabetik tedavilerinin özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Hastaların muayene esnasında boy ve kiloları ölçülerek VKİ hesaplanmıştır. VKİ ortalaması; total grupta $32,8 \pm 6,9$ kg/m², kadınlarda $34,5 \pm 7,1$ kg/m², erkeklerde $30,8 \pm 6,2$ kg/m² bulunmuştur. Kadın ve erkekler VKİ açısından karşılaştırıldıklarında, kadınların VKİ ortalaması erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,0001$) (Tablo 8).

Hastaların mikrovasküler komplikasyonları olarak total hasta grubunda 143 (%28,3) hastada nefropati, 127 (%25,1) hastada periferik ağırlı nöropati, 99 (%19,6) kişide retinopati; retinopati olan grupta ise 49 (%49,4) hastada proliferatif retinopati olduğu belirlenmiştir. Kadın ve erkek grupları karşılaştırıldıklarında erkeklerde periferik ağırlı nöropati istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p = 0,0183$) (Tablo 8).

Hastaların makrovasküler komplikasyonları olarak KAH, serebrovasküler olay (SVO), KBY, periferik damar hastalığı (PDH) varlığı araştırılmıştır. Total hasta grubunda 127 (%25,1) hastada KAH, 25 (%4,9) hastada SVO, 54 (%10,7) hastada KBY, 10 (%1,9) hastada PDH olduğu belirlenmiştir. Kadın ve erkekler makrovasküler komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında SVO ve KBY için istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, KAH ve PDH erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,0001$, $p = 0,0490$) (Tablo 8).

Hastaların 274'ü (%54,5) insülin, 399'u (%79,1) metformin, 260'ı (%51,5) dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü (DPP4 inh.), 172'si (%34,1) sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörü (SGLT2 inh.), 50'si (%9,9) sulfonilüre (SU), 1'i (%0,1) meglitinid, 4'ü (%0,7) akarboz, 42'si glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti (GLP-1 agonisti), 18', (%3,5) pioaglitazon kullanmaktadır. İnsülin kullanım süresi total hasta grubunda ortalama $8,9 \pm 6,2$ yıl, kadın hasta grubunda $9,6 \pm 6,5$ yıl, erkek hasta grubunda $8 \pm 5,7$ yıldır. Kadınlar ve erkek insülin kullanım süresi açısından karşılaştırıldığında kadınlarda erkeklere göre insülin kullanım süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p = 0,0471$) (Tablo 8).

Tablo 8. Tip 2 diyabetik hastalarda diyabet komplikasyonları ve antidiyabetik tedavinin özellikleri.

<i>Parametreler</i>	<i>Total (n=504)</i>	<i>Kadın (n=274)</i>	<i>Erkek (n=230)</i>	<i>p*</i>
<i>DM süresi (yıl)</i>	12,3 ± 7,2	13 ± 7,4	11,5 ± 6,9	0,0144
<i>VKI (kg/m²)</i>	32,8 ± 6,9	34,5 ± 7,1	30,8 ± 6,2	<0,0001
<i>Mikrovasküler Komplikasyonlar n(%)</i>				
<i>Nefropati</i>				
Var	143(%28,3)	67(%24,4)	76(%33)	0,4406
Yok	320(%63,4)	182(%66,4)	138(%60)	
Bilinmiyor	41(%8,1)	25(%9,1)	16 (%6,9)	
<i>Periferik ağırlı nöropati</i>				
Var	127 (%25,1)	81(%29,5)	46(%20)	0,0183
Yok	377 (%74,8)	193(%70,4)	184(%80)	
<i>Retinopati</i>				
Var	99 (%19,6)	56(%20,4)	43(%18,6)	0,9838
Proliferatif retinopati (+/-)	49/50 (%49,4/%50,5)	31/25 (%55,3/%44,6)	18/25 (%41,8/%58,1)	
Yok	356 (%70,6)	193(%70,4)	163(%70,8)	
Bilinmiyor	49 (%9,7)	25(%9,1)	24(%10,4)	
<i>Makrovasküler Komplikasyonlar n(%)</i>				
KAH (var/yok)	127/377 (%25,1/%74,8)	48/226 (%17,5/%82,4)	79/151 (%34,3/%65,6)	<0,0001
SVO (var/yok)	25/479 (%4,9/%95)	14/260 (%5,1/%94,8)	11/219 (%4,7/%95,2)	0,8663
KBY (var/yok)	54/450 (%10,7/%89,2)	23/251 (%8,3/%91,6)	31/199 (%13,4/%86,5)	0,0904
PDH (var/yok)	10/494 (%1,9/%98)	2/272 (%0,7/%99)	8/222 (%3,4/%96,5)	0,0490
<i>İnsülin kullanımı n(%)</i>				
Var	275 (%54,5)	152(%55,4)	123(%53,4)	0,7200
Yok	229 (%45,4)	122(%44,5)	107(%46,5)	
<i>İnsülin kullanım süresi (yıl)</i>	8,9 ± 6,2	9,6 ± 6,5	8 ± 5,7	0,0471
<i>OAD kullanımı n(%)</i>				
Metformin (var/yok)	399/105 (%79,1/%20,8)	226/48 (%82,4/%17,5)	173/57 (%75,2/%24,7)	0,0587
DPP4 inh. (var/yok)	260/244 (%51,5/%48,4)	146/128 (%53,2/%46,7)	114/116 (%49,5/%50,4)	0,4576
SGLT-2 inh. (var/yok)	172/332 (%34,1/%65,8)	87/187 (%31,7/%68,2)	85/145 (%36,9/%63)	0,2571
SU (var/yok)	50/454 (%9,9/%90)	17/257 (%6,2/%93,7)	33/197 (%14,3/%85,6)	0,0027

<i>Meglitinid (var/yok)</i>	1/503 (%0,1/%99,8)	1/273 (%0,3/%99,6)	0/230 (%0/%100)	1
<i>Akarboz (var/yok)</i>	4/501 (%0,7/%99,4)	1/273 (%0,3/%99,6)	3/227 (%1,3/%98,6)	0,3357
<i>GLP-1 agonist (var/yok)</i>	42/462 (%8,3/%91,6)	30/244 (%10,9/%89)	12/218 (%5,2/%94,7)	0,0232
<i>Pioglitazon (var/yok)</i>	18/486 (%3,5/%96,4)	10/264 (%3,6/%96,3)	8/222 (%3,4/%96,5)	1

*”p değeri” kadın ve erkek grupları karşılaştırılarak bulunmuştur.

DM: diabetes mellitus, VKİ: vücut kitle indeksi, KAH: koroner arter hastalığı, SVO: serebrovasküler olay, KBY: kronik böbrek yetmezliği, PDH: palmariferik damar hastalığı, OAD: oral antidiyabetik ilaç, DPP4 inh.: dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü, SGLT2 inh.: sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörü, SU: sulfonilüre, GLP-1 agonist: glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti

Hastaların statin kullanım durumu sorgulandığında 283 (%56,1) hastanın statin kullanıyor olduğu, 132 (%26,1) hastanın statin tedavisi hiç almadığı, 89 (%17,6) hastanın statin tedavisini başlayıp bıraktığı; statin tedavisi hiç almayan grupta 109 (%82,5) hastaya statin tedavisinin doktorları tarafından önerilmediği belirlenmiştir. Statin kullanım durumları açısından kadın ve erkek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tip 2 diyabetik hastaların statin kullanım durumları ve KV risk kategorileri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Statin tedavisini başlayıp bırakan grubun %55’i (n=49) kendi isteğiyle, %43,8’i (n=39) ise doktorunun isteği üzerine tedaviyi sonlandırmıştır. Kendi isteği ile bırakanların %14,2’sinde (n=7) yan etki görülmüş; yan etki görülen hastaların %57,1’i (n=4) gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Kendi isteğiyle bırakan hastaların %40,8’si (n=20) hasta tedaviyi gereksiz görmesi, %36,7’si (n=18) çok ilaç kullanması nedeniyle, %28,5’i (n=14) ise yan etki gelişmesinden endişe etmesi nedeniyle statini bırakmıştır. Kamuoyu algısından etkilenerek statini bırakan hasta oranı %20,4 (n=10), rapor-reçete problemleri ile statini bırakan hasta oranı %16,3’tür (n=8). Doktorunun isteği üzerine statin tedavisi bırakan grubun %61,5’inde (n=24) statin tedavisinin bırakılma nedeni olarak hastalara kan değerlerinin iyi olduğu söylenmiştir. %20,5 (n=8) hasta doktorunun statin tedavisini neden bıraktırdığını bilmemektedir. %17,9 (n=7) hastanın ise kendilerinde yan etki gelişmesi üzerine tedavisinin kesildiği tespit edilmiştir. Yan etki nedeniyle tedavisi

doktorları tarafından bırakılan hasta grubunda %42,8 (n=3) oranında neden karaciğer enzimlerinin yükselmesidir.

Hastalar ESC 2019 Diyabet, pre-diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar kılavuzuna göre KV risk kategorilere sınıflandırıldı. 8 (%1,5) hastanın orta risk, 125 (%24,8) hastanın yüksek risk, 371 (%73,6) hastanın çok yüksek risk sınıfında olduğu belirlendi. KV risk kategorileri açısından kadın ve erkek hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 9).

Çalışmaya dahil olan hastaların 91'inin (%18) kendisinde hiperlipidemi olduğunun farkında olmadığı, 113 (%22,4) hastaya daha önce antilipidemik tedavi önerilmediği saptanmıştır. 2019 yılı içinde plazma LDL ölçüm sayısının ortalaması total grupta 2,6 (ss $\pm$ 1,8; min 0, max 10), kadınlarda 2,8 (ss $\pm$ 1,8; min 0, max 9), erkeklerde 2,3 (ss $\pm$ 1,8; min 0, max 10) olarak belirlenmiştir. Kadınlarla erkekler kıyaslandığında 2019 yılı içinde ölçülen LDL sayısı kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (p=0,0015) (Tablo 9).

Tablo 9. Tip 2 diyabetik hastaların statin kullanım durumları ve KV risk kategorileri.

<i>Parametreler</i>	<i>Total (n=504)</i>	<i>Kadın (n=274)</i>	<i>Erkek (n=230)</i>	<i>p*</i>
<i>Statin tedavisi kullanım durumu n(%)</i>				
<i>Kullanıyor</i>	283(%56,1)	155(%56,5)	128(55,6)	0,0581
<i>Hiç kullanmamış</i>	132(%26,1)	63(%22,9)	70(%30,4)	
<i>Önerilmiş</i>	23 (%17,4)	14(%22,2)	10(%14,2)	
<i>Önerilmemiş</i>	109(%82,5)	49(%77,7)	60(%85,7)	
<i>Başlamış bırakmış</i>	89(%17,6)	56(%20,4)	32(%13,9)	
<i>KV risk kategorisi</i>				
<i>Orta risk</i>	8(%1,5)	2(%0,7)	6(%2,6)	0,0713
<i>Yüksek risk</i>	125(%24,8)	61(%22,2)	64(%27,8)	
<i>Çok yüksek risk</i>	371(%73,6)	211(%77)	160(%69,5)	
<i>Hastaların kendilerinde hiperlipidemi varlığını bilmesi n(%) Evet/hayır</i>	413/91 (%81,9/%18)	233/41 (%85/%14,9)	180/50 (%78,2/%21,7)	0,0638
<i>Antilipidemik tedavi önerildi mi? Evet/hayır</i>	391/113 (%77,5/%22,4)	223/51 (%81,3/%18,6)	168/62 (%73/%26,9)	0,0332
<i>2019 yılı içinde ölçülen plazma LDL sayısı</i>	2,6 $\pm$ 1,8	2,8 $\pm$ 1,8	2,3 $\pm$ 1,8	0,0015
<i>2020 yılı içinde ölçülen plazma LDL sayısı</i>	2,1 $\pm$ 1,4	2,2 $\pm$ 1,5	2,0 $\pm$ 1,4	0,3634

***"p değeri"** kadın ve erkek grupları karşılaştırılarak bulunmuştur.

Statin tedavisi kullanmakta olan total grupta statin kullanım süresi $6,9 \pm 6,2$ yıl olarak hesaplanmıştır. Kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında statin kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,3668$). Hastaların 4'ü (%1,4) düşük yoğunluklu, 215'i (%75,9) orta yoğunluklu, 64'ü (%22,6) yüksek yoğunluklu statin tedavisi almaktadır. 244 (%86,2) hasta statin tedavisini düzenli, 39 (%13,7) hasta düzensiz kullanmaktadır. Tedaviyi düzensiz kullanan grubun %38,4'ü ($n=15$) tedaviyi akıllarına geldiği zaman aldıklarını, %30,7'si iki günde bir aldıklarını, %10,2'si ($n=4$) ağır yemeklerden sonra aldıklarını belirtmiştir. Statin tedavisi kullanan Tip 2 diyabetik hastaların statin tedavi uyumları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Hastalara MMÖ uygulanarak statin tedavi uyumları düşük, orta ve yüksek uyum olarak kategorize edilmiştir. Hastaların 115'inin (%40,6) düşük uyum, 118'inin (%41,6) orta uyum, 50'sinin (%17,6) yüksek uyum gösterdiği saptanmıştır. Kadın ve erkek hastalar statin tedavi uyumu açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (Tablo 10).

Tablo 10. Statin tedavisi kullanan Tip 2 diyabetik hastaların statin tedavi uyumları.

<i>Parametre</i>	<i>Statin kullanan Total (n=283)</i>	<i>Statin kullanan Kadın (n=155)</i>	<i>Statin kullanan Erkek (n=128)</i>	<i>P*</i>
<i>Statin kullanım süresi (yıl)</i>	$6,9 \pm 6,2$	$7,5 \pm 6,8$	$6,1 \pm 5,2$	0,3668
<i>Statin yoğunluğu n(%)</i>				
<i>Düşük yoğunluk</i>	4(%1,4)	2(%1,2)	2(%1,5)	0,9413
<i>Orta yoğunluk</i>	215(%75,9)	118(%76,1)	99(%77,3)	
<i>Yüksek yoğunluk</i>	64(%22,6)	35(%22,5)	27(%21)	
<i>Statin kullanımı</i>				
<i>Düzenli</i>	244(%86,2)	133(%85,8)	111(%86,7)	0,8639
<i>Düzensiz</i>	39(%13,7)	22(%14,1)	17(%13,2)	
<i>MMÖ'ne göre statin uyumu</i>				
<i>Düşük uyum</i>	115(%40,6)	72(%46,4)	43(%33,5)	0,0766
<i>Orta uyum</i>	118(%41,6)	60(%38,7)	58(%45,3)	
<i>Yüksek uyum</i>	50(%17,6)	23(%14,8)	27(%21)	

*"p değeri" statin kullanan kadın ve statin kullanan erkek grupları karşılaştırılarak bulunmuştur.

MMÖ: Modifiye Morisky Ölçeği

Yaş ortalaması düşük uyum gösteren grupta $57,2 \pm 8,5$ yıl, orta uyum gösteren grupta $60,4 \pm 7,7$ yıl, yüksek uyum gösteren grupta $62,9 \pm 9$ yıl olup 3 grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,0005$). Düşük uyum gösteren grubun 72'si (62,6) kadın 43'ü (%37,7) erkek, orta uyum gösteren grubun 60'ı (%50,8) kadın, 58'i (%49,1) erkek, yüksek uyum gösteren grubun 23'ü (%46) kadın, 27'si (%54) erkektir. Cinsiyet açısından 3 grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. VKİ ortalaması düşük uyum gösteren grupta $34,5 \pm 7,5$ kg/m², orta uyum gösteren grupta $32,6 \pm 6,9$ kg/m², yüksek uyum gösteren grupta $31,1 \pm 6,8$ kg/m² olup 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,0039$). DM süre ortalamaları düşük uyum gösteren grupta $13,9 \pm 9,3$ yıl, orta uyum gösteren grupta $12,5 \pm 7$ yıl, yüksek uyum gösteren grupta $13,7 \pm 8,2$ yıl olup 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Statin tedavisi kullanmakta olan grubun uyum düzeylerine göre karşılaştırılması Tablo 11'de gösterilmiştir.

Düşük uyum gösteren grupta TK ortalaması $179,5 \pm 47$ mg/dL, LDL ortalaması $98,5 \pm 38,8$ mg/dL, HbA1c ortalaması $\%8,3 \pm 2$; orta uyum gösteren grupta sırasıyla $162,4 \pm 38,8$ mg/dL, $86 \pm 30,2$ mg/dL, $\%7,5 \pm 1,7$; yüksek uyum gösteren grupta sırasıyla $162,92 \pm 46,4$ mg/dL, $86,7 \pm 39,5$ mg/dL, $\%7,3 \pm 1,4$ 'dür. 3 grup karşılaştırıldığında bu üç parametre için de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p=0,0081$, $p=0,0216$, $p=0,001$) (Tablo 11).

Günlük kullanılan ilaç sayı ortalaması düşük uyum gösteren grupta $8,2 \pm 3$ adet, orta uyum gösteren grupta $8 \pm 3,3$ adet, yüksek uyum gösteren grupta $7,3 \pm 3,1$ adet olup 3 grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. İnsülin kullanımı düşük uyum gösteren grupta 78 (%67,8) kişide, orta uyum gösteren grupta 71 (%60,1) kişide, yüksek uyum gösteren grupta 24 (%48) kişide vardır. 3 grup karşılaştırıldığında insülin kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 11).

2019 ve 2020 yılları içinde ölçülen LDL ölçüm sayı ortalaması sırasıyla düşük uyum gösteren grupta $3,1 \pm 1,7$ ve $2,3 \pm 1,4$ adet, orta uyum gösteren grupta $2,8 \pm 1,6$ ve $2,4 \pm 1,4$ adet, yüksek uyum gösteren grupta $3 \pm 2,2$ ve $2,4 \pm 1,6$ adettir. 3 grup

karşılaştırıldığında LDL ölçüm sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Statin kullanan hastaların statin tedavi uyumlarına göre karşılaştırılması.

<i>Parametre</i>	<i>Düşük uyum (n=115)</i>	<i>Orta uyum (n=118)</i>	<i>Yüksek uyum (n=50)</i>	<i>p</i>
Yaş (yıl)	57,2±8,5 ^a	60,4±7,7 ^b	62,9±9	0,0005
Cinsiyet (n%)				
Kadın	72(%62,6)	60 (%50,8)	23 (%46)	0,0766
Erkek	43 (%37,3)	58 (%49,1)	27 (%54)	
VKİ (kg/m²)	34,5±7,5 ^d	32,6±6,9 ^e	31,1±6,8	0,0039
DM süresi (yıl)	13,9±9,3	12,5 ± 7	13,7±8,2	0,3046
Laboratuvar verileri				
TK (mg/dL)	179,5±47 ^g	162,4±38,8 ^k	162,92±46,4	0,0081
HDL (mg/dL)	44,6±11	42,2±9,6	44±12,1	0,1907
LDL (mg/dL)	98,5±38,8	86±30,2	86,7±39,5	0,0216
VLDL (mg/dL)	36,9±25	34,6±17,9	34±21,1	0,5579
TG (mg/dL)	185,3±124,9	174±89,2	204±265	0,5908
HbA1c (%)	8,3±2 ^m	7,5±1,7 ⁿ	7,3±1,4	0,001
İlaç kullanım sayısı(adet)	8,2±3	8±3,3	7,3±3,1	0,2456
İnsülin kullanımı var/yok n(%)	78/37 (%67,8/%32,1)	71/47 (%60,1/%39,8)	24/26 (%48/%52)	0,0538
LDL ölçüm sayısı(adet)				
2019 yılı	3,1±1,7	2,8±1,6	3±2,2	0,4348
2020 yılı	2,3±1,4	2,4±1,4	2,4 ± 1,6	0,8908
KV risk kategorisi n(%)				
Orta risk	2 (%1,7)	2 (%1,6)	0 (%0)	0,8608
Yüksek risk	24 (%20,8)	21 (%17,7)	9 (%18)	
Çok yüksek risk	89 (%75,4)	95 (%80,5)	41 (%82)	

^a p<0,05 orta uyum grubu ile karşılaştırıldığında, p<0,01 yüksek uyum grubu ile karşılaştırıldığında

^b p>0,05 yüksek uyum grubu ile karşılaştırıldığında

^d p>0,05 orta uyum grubu ile karşılaştırıldığında, p<0,01 yüksek uyum grubu ile karşılaştırıldığında

^e p>0,05 yüksek uyum grubu ile karşılaştırıldığında

^g p<0,05 orta uyum grubu ile karşılaştırıldığında, p>0,05 yüksek uyum grubu ile karşılaştırıldığında

^k p>0,05 yüksek uyum grubu ile karşılaştırıldığında

^m p<0,01 orta ve yüksek uyum grubu ile karşılaştırıldığında

ⁿ p>0,05 yüksek uyum grubu ile karşılaştırıldığında

Çalışmaya alınan Tip 2 diyabetik hastalarda total grupta açlık kan şekeri (AKŞ) ortalaması 154,7±67,7 mg/dL, hbA1c düzey ortalaması %7,9±2,0'dir. TK ortalaması 183,5±51,0 mg/dL, HDL ortalaması 44,6±11,7 mg/dL, LDL ortalaması 102,6±39,2 mg/dL olup kadın ve erkek hasta grupları karşılaştırıldığında bu üç parametrede de kadın grubunun veri ortalamaları erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p<0,0001, p<0,0001, p=0,0060). Hastaların VLDL ortalaması 37,3±32,2 mg/dL, TG ortalaması 190,0±178,2 mg/dL'dir. Ürik asit ortalaması 5,2±1,5 mg/dL'dir. Kreatinin ortalaması 0,86±0,4 mg/ dL olup kadın ve erkek hasta grupları karşılaştırıldığında kreatinin değeri erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (p<0,0001). AST ortalaması 21,0±10,0 U/L, ALT ortalaması 24,5±16,2 U/L olup kadın ve erkek hasta grupları karşılaştırıldığında ALT değerinde anlamlı farklılık bulunamamışken AST değeri erkek hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (p<0,0001). Tip 2 diyabetik hastaların laboratuvar verileri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Tip 2 diyabetik hastaların laboratuvar verileri.

<i>Parametreler</i>	<i>Total (n=504)</i>	<i>Kadın (n=274)</i>	<i>Erkek (n=230)</i>	<i>p*</i>
AKŞ (mg/dL)	154,7 ± 67,7	150,6 ± 68,4	159,5 ± 66,7	0,0336
HbA1c (%)	7,9 ± 2,0	7,7 ± 1,9	8,0 ± 2,1	0,0750
TK (mg/dL)	183,5 ± 51,0	192,0 ± 52,9	173,4 ± 46,7	<0,0001
HDL (mg/dL)	44,6 ± 11,7	47,5 ± 12,6	41,2 ± 9,4	<0,0001
LDL (mg/dL)	102,6 ± 39,2	107,9 ± 42,6	96,5 ± 33,8	0,0060
VLDL (mg/dL)	37,3 ± 32,2	38,3 ± 30,7	36,8 ± 36,4	0,2066
TG (mg/dL)	190,0 ± 178,2	194,0 ± 175,0	183,6 ± 182,3	0,1805
Ürik asit (mg/dL)	5,2 ± 1,5	5,1 ± 1,6	5,3 ± 1,4	0,0763
Kreatinin (mg/dL)	0,86 ± 0,4	0,79 ± 0,5	0,96 ± 0,4	<0,0001
AST (U/L)	21,0 ± 10,0	20,2 ± 8,4	27,0 ± 20,0	<0,0001
ALT (U/L)	24,5 ± 16,2	22,3 ± 11,8	27,0 ± 20,0	0,0119

*"p değeri" kadın ve erkek grubu arasında hesaplanmıştır.

AKŞ: açlık kan şekeri, TK: total kolesterol, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: trigliserit, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz

Hasta grubunun 283'ü (%56,1) statin kullanırken 221'i (%43,8) statin kullanmamaktadır. Statin kullanan grubun yaş ortalaması $59,5 \pm 8,5$ yıl, statin kullanmayan grubun yaş ortalaması $56,4 \pm 9,8$ yıl olup iki grup karşılaştırıldığında statin kullanan grubun yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p=0,0004$). Statin kullananların 155'i (%54,7) kadın, 128'i (%45,2) erkek; statin kullanmayanların 119'u kadın (%53,8), 102'si (%46,1) erkektir. Cinsiyet açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Statin kullanan grubun VKİ ortalaması $33,1 \pm 7,2$ kg/m², statin kullanmayan grubun VKİ ortalaması $32,5 \pm 6,5$ kg/m² olup iki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Statin kullananların DM süresi $13,3 \pm 7,3$ yıl, statin kullanmayanların DM süresi $11,2 \pm 6,8$ yıl olup statin kullananların DM süresi statin kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı uzundur ($p=0,0014$). Statin kullanan ve kullanmayan hastaların karşılaştırılması Tablo 13'de gösterilmiştir.

Statin kullanan ve kullanmayan grubun diyabete ilişkin makrovasküler komplikasyon varlığı değerlendirilmiştir. Statin kullanan grupta KAH 101 (%35,6) kişide bulunurken statin kullanmayan grupta 26 (%11,7) kişide bulunmaktadır. Statin kullanan hasta grubu kullanmayan hasta grubu ile KAH açısından karşılaştırıldığında statin kullanan grupta KAH istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0,0001$). Diyabet ve KAH birlikteliği olan 127 (%25,1) hastanın primer koruma amaçlı statin verilme oranı %91,3' tür ($n=53$) olarak bulunmuştur. KAH'ı olmayan 377 (%74,8) hastanın ise %48,2'si ($n=182$) statin tedavisi almaktadır (Tablo 13).

Statin kullanan grup bir günde ortalama $8,0 \pm 3,2$ adet, statin kullanmayan grup ise $5,2 \pm 2,7$ adet ilaç kullanmaktadır. İki grup karşılaştırıldığında statin kullanan grubun statin kullanmayana göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla ilaç kullandığı hesaplanmıştır ($p<0,0001$) (Tablo 13).

Statin kullanan grupta AKŞ ortalaması $152,2 \pm 62,5$ mg/dL, hbA1c ortalaması $7,8 \pm 1,8$; statin kullanmayan grupta AKŞ ortalaması $157,9 \pm 73,9$ mg/dL, hbA1c ortalaması $8,0 \pm 2,2$ 'dir. Statin kullanan grupta TK ortalaması $169,4 \pm 44,3$ mg/dL, LDL ortalaması $91,2 \pm 26,0$ mg/dL; statin kullanmayan grupta TK ortalaması $201,5 \pm 53,4$ mg/dL, LDL ortalaması $117,3 \pm 38,4$ mg/dL'dir. TK ve LDL seviyeleri açısından statin kullanan grupla statin kullanmayan gruplar karşılaştırıldığında statin

kullanan grubun değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,0001$). Statin kullanan grupta HDL ortalaması $43,5\pm10,6$ mg/dL, statin kullanmayan grupta HDL $46,1\pm12,8$ mg/dL'dir. HDL açısından iki grup karşılaştırıldığında statin kullanmayan grupta HDL seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,0496$) (Tablo 13).

Statin kullanan grupta 4 (%1,4) kişi orta risk, 54 (%19) kişi yüksek risk, 225 (%79,5) kişi çok yüksek risk grubundadır. Statin kullanmayan grupta ise 4 (%1,8) kişi orta risk, 71 (%32,1) kişi yüksek risk, 146 (%66) kişi çok yüksek risk grubundadır. Statin kullanan ve kullanmayan grup risk kategorileri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,0029$). Statin kullanan grupta 42 (%14,8) kişi hedef LDL değerine ulaşmış iken, 240 (%84,8) kişinin LDL değeri o kişi için belirlenen LDL hedef değerinin stunedir. LDL hedefine ulaşma açısından statin kullanan grup kullanmayan grupla kıyaslandığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,0001$) (Tablo 13).

Tablo 13. Statin kullanan ve kullanmayan hastaların karşılaştırılması.

<i>Parametre</i>	<i>Statin Kullananlar (n=283)</i>	<i>Statin Kullanmayanlar (n=221)</i>	<i>p</i>
<i>Yaş (yıl)</i>	59,5 ± 8,5	56,4 ± 9,8	0,0004
<i>Cinsiyet n(%)</i>			
<i>Kadın</i>	155(%54,7)	119(%53,8)	0,9072
<i>Erkek</i>	128(%45,2)	102(%46,1)	
<i>VKI (kg/m²)</i>	33,1 ± 7,2	32,5 ± 6,5	0,4655
<i>DM süresi (yıl)</i>	13,3 ± 7,3	11,2 ± 6,8	0,0014
<i>Makrovasküler komplikasyon n(%)</i>			
<i>KAH (var/yok)</i>	101/182(%35,6/%64,3)	26/195(%11,7/%88,2)	<0,0001
<i>SVO (var/yok)</i>	15/268(%5,3/%94,6)	10/211(%4,5/%95,4)	0,8368
<i>KBY (var/yok)</i>	28/255(%9,8/%90,1)	26/195(%11,7/%88,2)	0,5622
<i>PDH (var/yok)</i>	6/277(%2,1/%97,8)	4/217(%1,8/%98,1)	1
<i>Toplam kullandıkları ilaç sayısı (adet)</i>	8,0 ± 3,2	5,2 ± 2,7	<0,0001
<i>Kan parametreleri</i>			
<i>AKŞ (mg/dL)</i>	152,2 ± 62,5	157,9 ± 73,9	0,8376
<i>HbA1c (%)</i>	7,8 ± 1,8	8,0 ± 2,2	0,6180
<i>TK (mg/dL)</i>	169,4 ± 44,3	201,5 ± 53,4	<0,0001
<i>HDL (mg/dL)</i>	43,5 ± 10,6	46,1 ± 12,8	0,0496
<i>LDL (mg/dL)</i>	91,2 ± 26,0	117,3 ± 38,4	<0,0001
<i>VLDL (mg/dL)</i>	35,4 ± 21,5	39,7 ± 42,1	0,8785
<i>TG (mg/dL)</i>	183,9 ± 148,1	197,9 ± 210,6	0,8775
<i>KV risk kategorisi n(%)</i>			
<i>Orta risk</i>	4(%1,4)	4(%1,8)	0,0029
<i>Yüksek risk</i>	54(%19)	71(%32,1)	
<i>Çok yüksek risk</i>	225(%79,5)	146(%66)	
<i>LDL hedefine ulaşma durumu</i>			
<i>LDL hedef değere ulaşanlar</i>	42 (%14,8)	9(%4)	<0,0001
<i>LDL hedef değere ulaşamayanlar</i>	240 (%84,8)	210(%95)	

Hastaların 8'i (%1,5) orta risk, 125'i (%24,8) yüksek risk, 371'i (%73,6) çok yüksek risk sınıfında olarak belirlenmiştir. Orta risk grubunun yaş ortalaması $44,6 \pm 4,2$ yıl, yüksek risk grubunun yaş ortalaması $55,3 \pm 9,6$ yıl, çok yüksek risk grubunun $59,4 \pm 8,7$ yıl olarak hesaplanmıştır. Risk gruplarının yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,0001$). Tip 2 diyabetik hastaların risk sınıflarına göre karşılaştırılması Tablo 14'te gösterilmiştir.

VKİ ortalaması orta risk grubunda $25,8 \pm 3,0$ kg/m², yüksek risk grubunda $30,3 \pm 6,5$ kg/m², çok yüksek risk grubunda $33,8 \pm 6,8$ kg/m² olarak hesaplanmıştır. 3 grup VKİ ortalaması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,0001$) (Tablo 14).

DM süre ortalaması orta risk grubunda $5,0 \pm 1,6$ yıl, yüksek risk grubunda $10,6 \pm 6,0$ yıl, çok yüksek risk grubunda $13,1 \pm 7,4$ yıl olarak hesaplanmıştır. 3 grup birbiri ile karşılaştırıldığında risk gruplarının DM süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur ($p < 0,0001$). Orta risk grubunda 2 (%25) hasta, yüksek risk grubunda 55 (%44) hasta, çok yüksek risk grubunda 218 (%58,7) hasta insülin kullanmaktadır. 3 grup insülin kullanım durumlarına göre kıyaslandığında risk sınıfları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p = 0,0039$) (Tablo 14).

Orta risk grubunda 4 hasta (%0), yüksek risk grubunda 71 (%56,8) hasta, çok yüksek risk grubunda 146 (%39,3) hasta statin kullanmamaktadır. Çok yüksek risk grubunda olan hastalardan 4'ü (%10,7) düşük yoğunluklu statin kullanmaktadır. Toplam kullanmakta oldukları ilaç sayıları orta risk grubunda $3,1 \pm 2,1$ adet, yüksek risk grubunda $4,9 \pm 2,4$ adet, çok yüksek risk grubunda $7,5 \pm 3,2$ adettir. 3 grup günlük ilaç kullanım sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. (Tablo 14).

LDL ortalaması orta risk grubunda $90,8 \pm 15,4$ mg/dL, yüksek risk grubunda $99,7 \pm 34,3$ mg/dL, yüksek risk grubunda $103,8 \pm 41,0$ mg/dL'dir. 3 grup karşılaştırıldığında LDL seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Orta risk grubunda 2 (%25 hasta), yüksek risk grubunda 102 (%81,6), çok yüksek risk grubunda 346 (%93,2) hastanın LDL değeri o hasta için belirlenen LDL hedef değerinin üstünde olduğu görülmüştür (Tablo 14). Risk grupları LDL

hedefine ulaşma durumu açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,0001$).

Tablo 14. Tip 2 diyabetik hastaların Avrupa Kardiyoloji Derneği/Türk Kardiyoloji Derneği/Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin güncel kılavuzlarına göre belirlenen risk gruplarının karşılaştırılması.

<i>Parametre</i>	<i>ORTA RİSK(n=8)</i>	<i>YÜKSEK RİSK(n=125)</i>	<i>ÇOK YÜKSEK RİSK(n=371)</i>	<i>p</i>
<i>Yaş</i>	44,6 ± 4,2	55,3 ± 9,6	59,4 ± 8,7	<0,0001
<i>Cinsiyet</i>				
<i>Kadın</i>	2(%25)	61(%48,8)	211(%56,8)	0,0713
<i>Erkek</i>	6(%75)	64(%51,2)	160(%43,1)	
<i>VKİ (kg/m²)</i>	25,8 ± 3,0	30,3 ± 6,5*	33,8 ± 6,8**	<0,0001
<i>DM süresi(yıl)</i>	5,0 ± 1,6	10,6 ± 6,0	13,1 ± 7,4	<0,0001
<i>İnsülin kullanım durumları</i>				
<i>Kullanan/kullanmayan</i>	2/6(%25/%75)	55/70(%44/%56)	218/153(%58,7/%41,2)	0,0039
<i>Statin kullanım durumu</i>				
<i>Kullanıyor</i>	4(%50)	54(%43,2)	225(%60,6)	<0,0001
<i>Hiç başlamamış</i>	4(%50)	55(%44)	74(%19,9)	
<i>Başlamış bırakmış</i>	0 (%0)	16(%12,8)	72(%19,4)	
<i>Statin yoğunluğu</i>				
<i>Düşük</i>	0(%0)	0(%0)	4(%10,7)	0,0028
<i>Orta</i>	4(%50)	52(%41,6)	161(%43,3)	
<i>Yüksek</i>	0(%0)	2(%1,6)	60(%16,1)	
<i>Toplam ilaç sayıları (adet)</i>	3,1 ± 2,1	4,9 ± 2,4^	7,5 ± 3,2^^	<0,0001
<i>Kan LDL değerleri (mg/dL)</i>	90,8 ± 15,4	99,7 ± 34,3	103,8 ± 41,0	0,7440
<i>LDL hedefine ulaşma durumu</i>				
<i>LDL hedef değere ulaşanlar</i>	5(%62,5)	23(%18,4)	23(%6,1)	<0,0001
<i>LDL hedef değere ulaşamayanlar</i>	2(%25)	102(%81,6)	346(%93,2)	

* $p>0,05$ orta risk grubu ile karşılaştırıldığında

** $p<0,001$ orta ve yüksek risk grubu karşılaştırıldığında

^ $p>0,05$ orta risk grubu ile karşılaştırıldığında

^^ $p<0,001$ orta ve yüksek risk grubu ile karşılaştırıldığında

VKİ: vücut kitle indeksi, DM: diabetes mellitus, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

4.2 Hekim Anketi

Çalışmaya 279'u (%48,6) kadın, 295'i (%51,3) erkek toplam 574 hekim katılmıştır. Ankete katılan hekimlerden 245'i (%42,6) 30-39 yaş, 134'ü (%23,3) 40-49 yaş, 102'si (%17,7) 20-29 yaş aralığındaydı. 155 (%27) hekim 5-10 yıldır, 144 (%25) hekim ise 20 ve üzeri yıldır hekimlik yapmaktaydı. Ankete katılan hekimlerden 311 (%54,1) kişi iç hastalıkları, 152'si (%26,4) endokrinoloji alanlarında görev yapmakta olup 307 (%53,4) hekim ise üniversite hastanesinde çalışmaktaydı. Hekimlerin demografik özellikleri Tablo 15'te sunulmuştur.

Tablo 15. Hekimlerin demografik özellikleri.

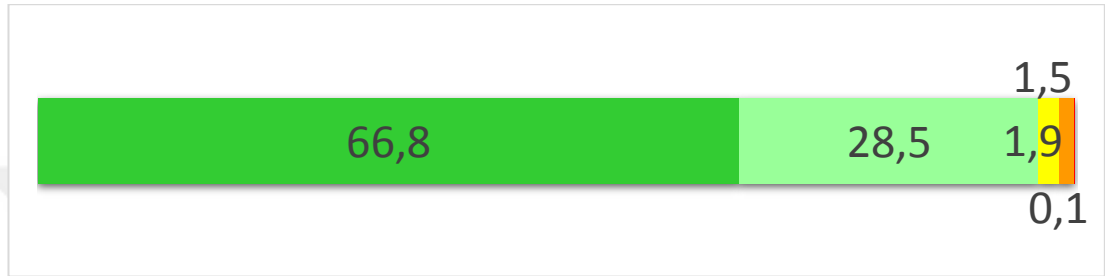
<i>Parametre</i>	<i>Hekim sayısı (n=574)</i>
Yaş (yıl) n(%)	
20-29	102 (%17,7)
30-39	245 (%42,6)
40-49	134 (%23,3)
50-59	70 (%12,1)
60-69	18 (%3,1)
>70	5 (%0,8)
Cinsiyet n(%)	
Kadın	279 (%48,6)
Erkek	295 (%51,3)
Hekimlik süresi (yıl) n(%)	
1-5	115 (%20)
5-10	155 (%27)
10-15	86 (%14,9)
15-20	74 (%12,8)
>20	144 (%25)
Branş n(%)	
İç Hastalıkları	311 (%54,1)
Endokrinoloji	152 (%26,4)
Kardiyoloji	64 (%11,1)
Nöroloji	47 (%8,1)
Çalıştığı kurum n(%)	
Üniversite hastanesi	307 (%53,4)
Özel hastane	68 (%11,8)
Devlet hastanesi	166 (%28,9)
Özel muayenehane	10 (%1,7)
Diğer	23 (%4)

Hekimlere diyabetik dislipidemi ve statin tedavisi hakkında görüşlerini incelemeyi hedefleyen sorular soruldu. "*Tip 2 Diyabet, kardiyovasküler hastalık risk EŞ DEĞERİDİR.*" görüşüne %95,4 (n=548) hekim katılmakta, %1,9 (n=11 hekim

emin olamamakta, %1,7 (n=10) hekim ise katılmamaktaydı. "LDL düzeyi kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür." görüşüne ise %98,4 (n=565) hekim katılmakta, %0,8 (n=5) hekim emin olamamakta, %0,6 (n=4) hekim ise katılmamaktaydı (Şekil 8).

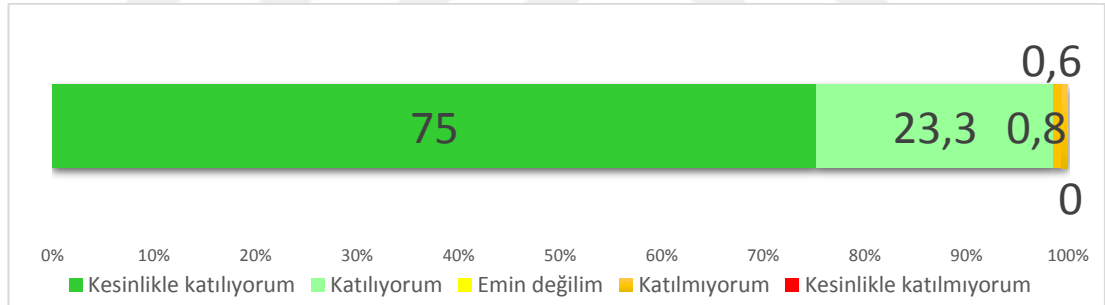
SORU: "Tip 2 Diyabet, kardiyovasküler hastalık risk EŞ DEĞERİDİR." görüşüne yaklaşımınız nedir?

CEVAP:



SORU: "LDL düzeyi kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür." görüşüne yaklaşımınız nedir?

CEVAP:

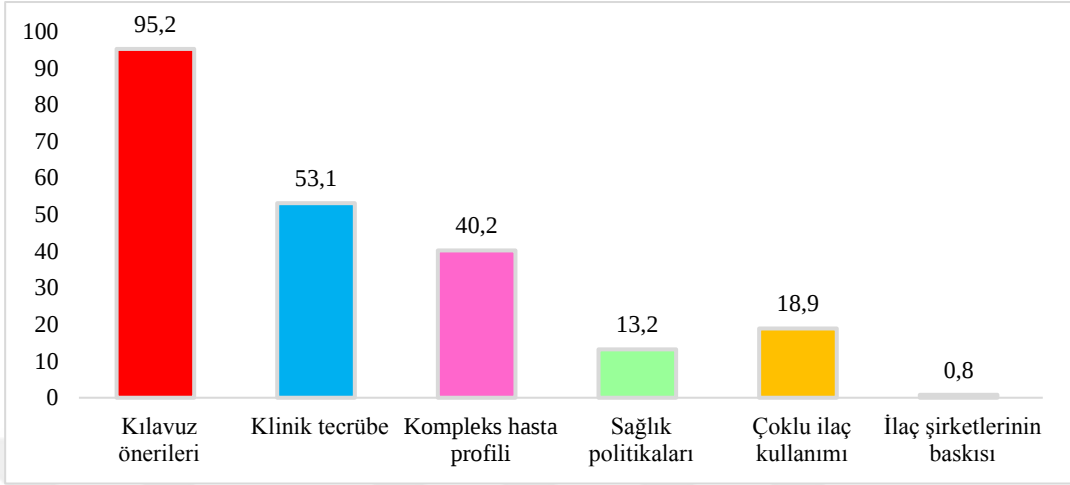


Şekil 8. Hekimlerin diyabet, kardiyovasküler hastalık ve hiperlipidemi ilişkisine bakış açısı.

Hekimlerin %95,2'si (n= 547) statin tedavisi başlarken kılavuz önerilerinin kararlarını etkilediğini belirtti. Ayrıca %53,1'ini (n=305) klinik tecrübe, %40,2'sini (n=231) kompleks hasta profili, %18,9'unu (n=109) çoklu ilaç kullanımı, %13,2'sini (n=76) sağlık politikaları etkilemekteydi. Hekimlerin en çok dikkate aldığı kılavuzlar %59,7 oranla (n=343)TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) kılavuzları, %51,2 (n=294) oranla ACC/AHA (Amerika Kardiyologlar Birliği/Amerika Kalp Derneği) kılavuzları, %38,8 (n=223) oranla ADA (Amerika Diyabet Derneği) kılavuzlarıdır (Şekil 9).

SORU: Diyabetik hastalarınızda statin tedavisi başlamanız için kararınızı etkileyen faktörler nelerdir? (Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz.)

CEVAP:

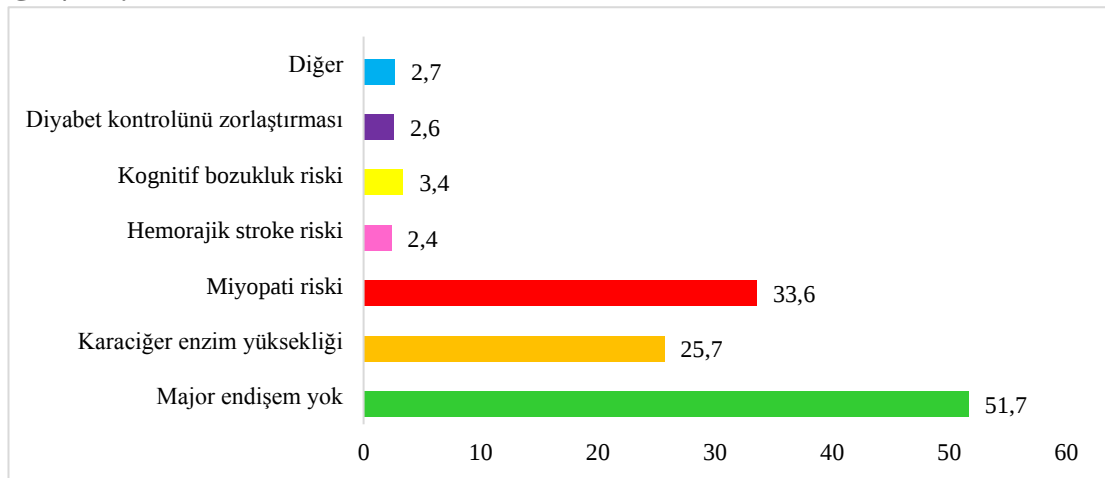


Şekil 9. Hekimlerin statin tedavisi başlarken kararlarını etkileyen faktörler.

%51,7 (n=297) hekimin statin tedavisi ile ilgili majör bir endişesi yok iken, %33,6 (n=193) hekim miyopati, %25,7 (n=148) hekim karaciğer enzim yüksekliği riskinden endişe etmekteydi. Ayrıca düşük oranlarda kognitif bozukluk riski (%3,4 (n=20)), diyabet kontrolünü zorlaştırması (%2,6 (n=15)), hemorajik stroke riskinden (%2,4 (n=14)) ve daha da düşük oranlarda hekim ilaç uyumsuzluğu, cilt yan etkileri, erektil disfonksiyon, otoimmün kaynaklı hastalıkları agreve etme riskinden endişe duyduklarını belirttiler (Şekil 10).

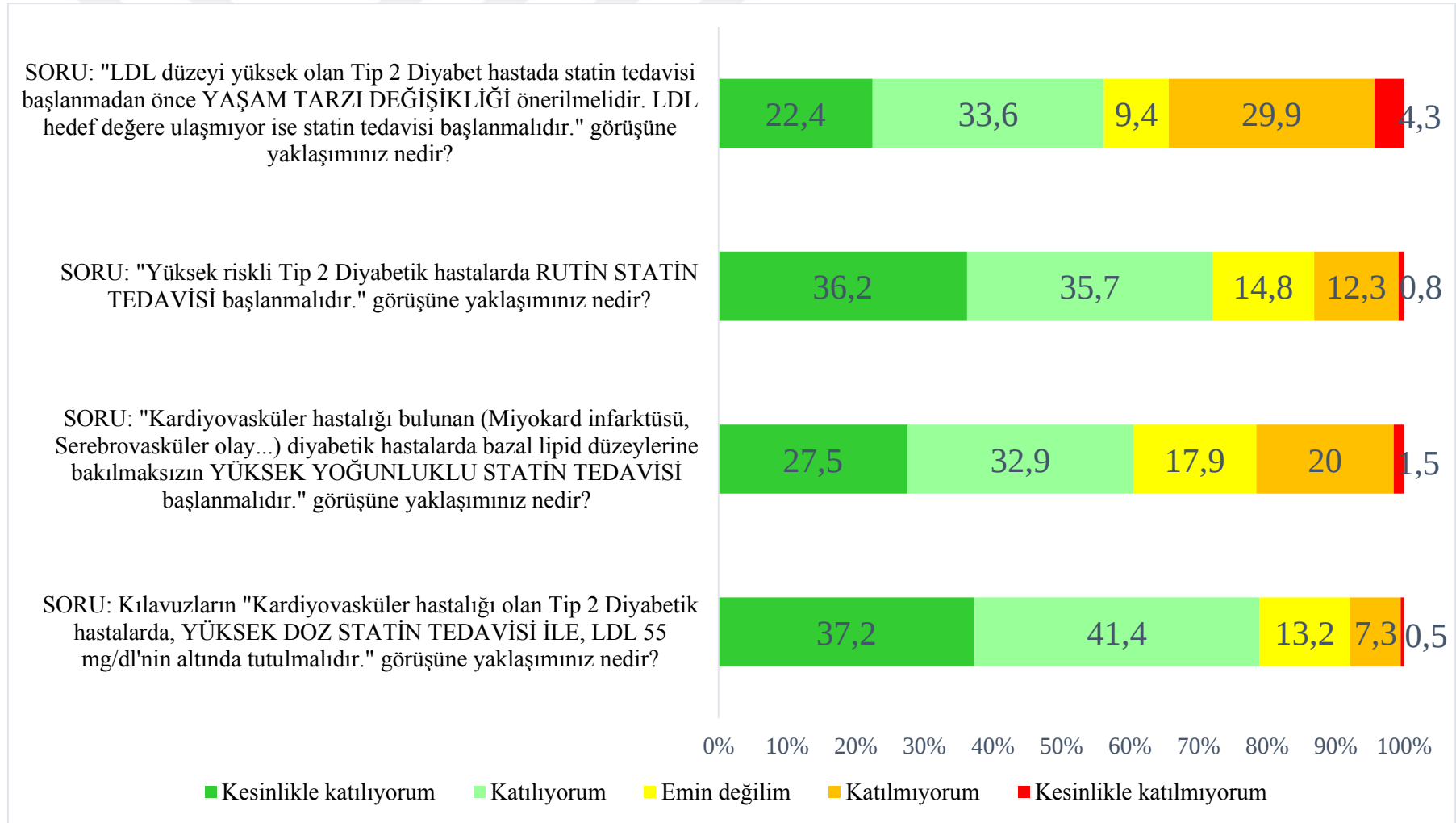
SORU: Statin tedavisi ile ilgili endişeleriniz nelerdir? (Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz.)

CEVAP:



Şekil 10. Hekimlerin statin tedavisi ile ilgili endişeleri.

"LDL düzeyi yüksek olan Tip 2 Diyabet hastada statin tedavisi başlanmadan önce YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ önerilmelidir. LDL hedef değere ulaşmıyor ise statin tedavisi başlanmalıdır." Görüşüne %56 (n=322) hekim katılmakta, %34,3 (n=197) hekim katılmamaktaydı. *"Yüksek riskli Tip 2 Diyabetik hastalarda RUTİN STATİN TEDAVİSİ başlanmalıdır."* görüşüne %71,9 (n=413) hekim katılmakta iken %13,2 (n=76) hekim katılmamaktaydı. Bu görüşe katılmayan hekimlerin katılmama nedeni %60 (n=46) oranında belirli LDL hedeflerinin olması, %51,3 (n=39) oranında literatürde bu konu hakkında ortak bir görüş olmaması, %48,6 (n=37) oranında statin tedavisinin yan etkileri olması, %30,2 (n=23) oranında kompleks hasta profili, %14,4 (n=11) hasta yaşı, %11,8 (n=9) oranında ise ilaç şirketlerinin baskısıydı. Kılavuzların *"Kardiyovasküler hastalığı olan Tip 2 Diyabetik hastalarda, YÜKSEK DOZ STATİN TEDAVİSİ İLE, LDL 55 mg/dl'nin altında tutulmalıdır."* önerisine %78,7 (n=452) hekim katılmakta, %7,8 (n=45) hekim katılmamakta, %13,2 (n=76) hekim ise bu görüş karşısında emin değildi. *"Kardiyovasküler hastalığı bulunan (Miyokard infarktüsü, Serebrovasküler olay...) diyabetik hastalarda bazal lipid düzeylerine bakılmaksızın YÜKSEK YOĞUNLUKLU STATİN TEDAVİSİ başlanmalıdır."* önerisine %60,4 (n=347) hekim katılmakta, %21,6 (n=124) hekim katılmamakta, %17,9 (n=103) hekim ise bu görüş karşısında emin değildi.

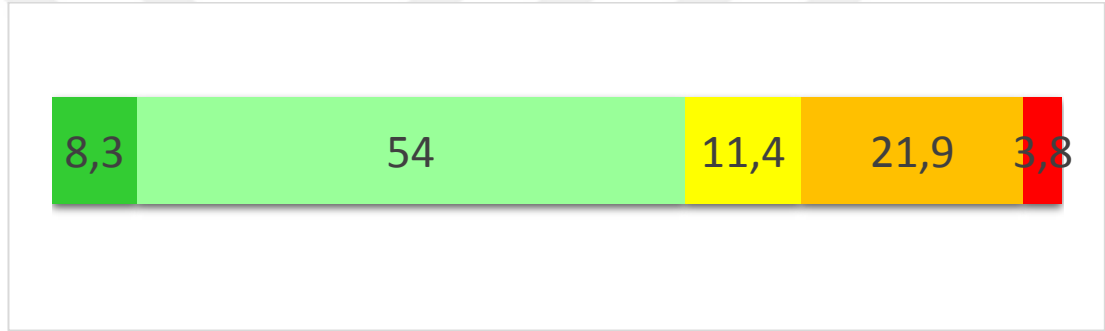


Şekil 11. Hekimlerin yüksek riskli Tip 2 diyabetik hastalarda statin tedavisine yaklaşımları.

“Statin tedavisi kesilmeden HAYAT BOYU DEVAM EDİLMELİDİR.” önerisine %51 (n=293) hekim katılmakta, %27,7 (n=159) hekim katılmamakta, %21,2 (n=122) hekim ise bu fikir karşısında emin değildi. *“Lipid düzeyleri hedef değere ulaştığında statin dozu azaltılabilir.”* önerisine ise %62,3 (n=358) hekim katılmakta, %25,7 (n=148) hekim katılmamakta, %11,4 (n=66) hekim ise bu fikir karşısında emin değildi (Şekil 12).

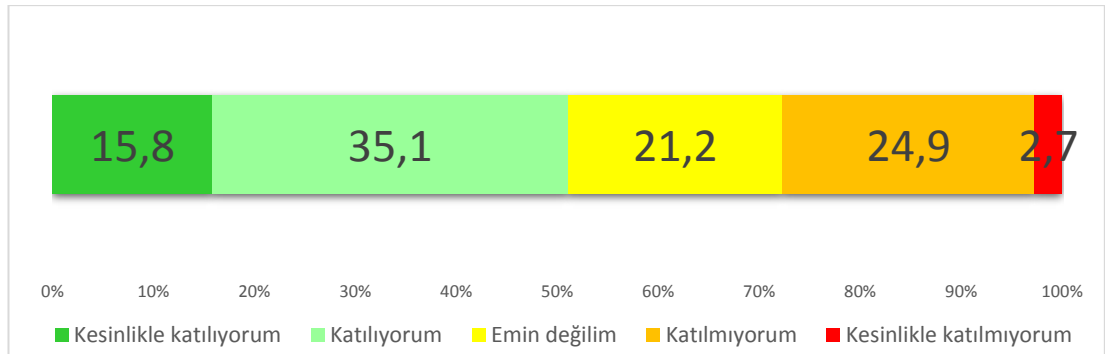
SORU: *“Statin tedavisi kesilmeden HAYAT BOYU DEVAM EDİLMELİDİR.”* önerisine yaklaşımınız nedir?

CEVAP:



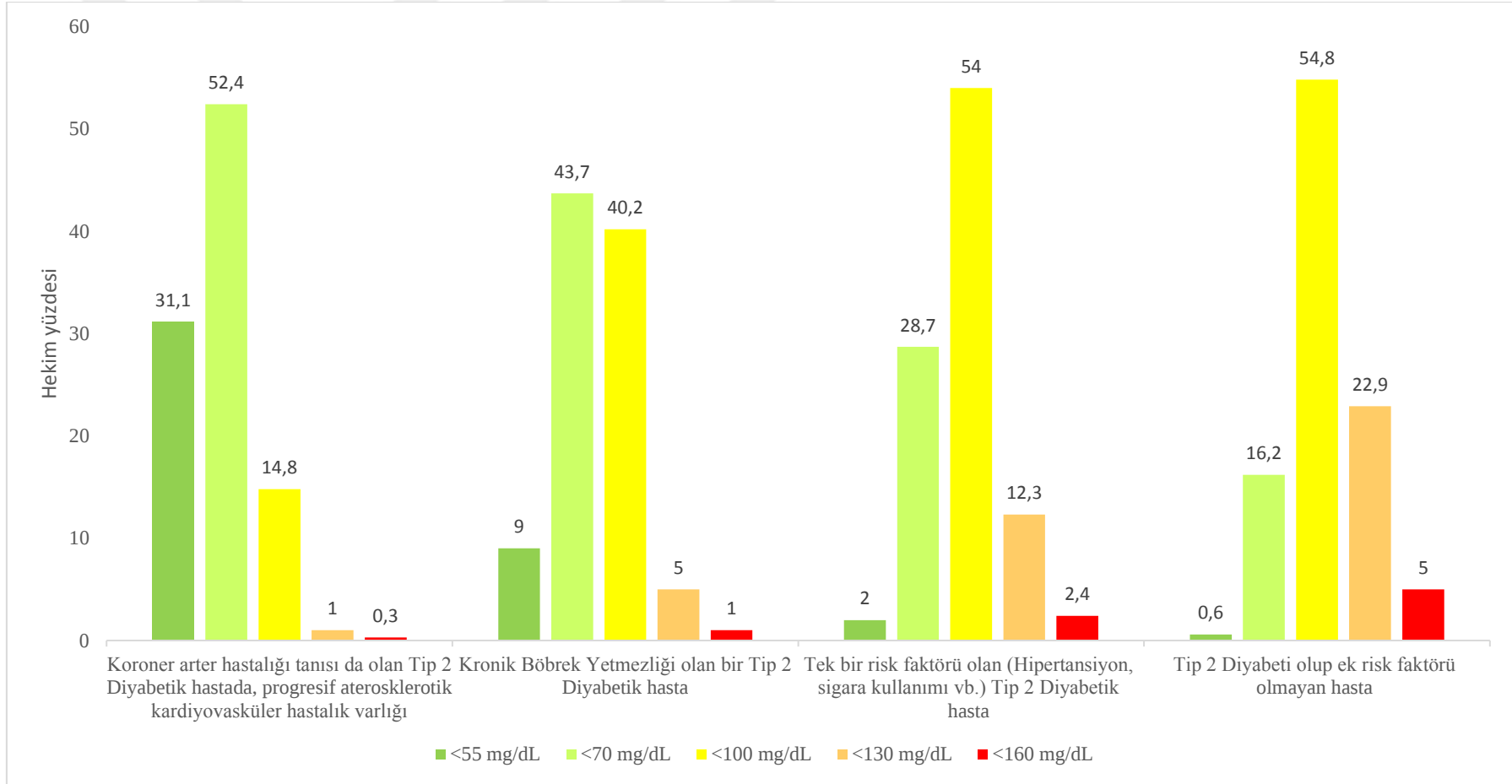
SORU: *“Lipid düzeyleri hedef değere ulaştığında statin dozu azaltılabilir.”* önerisine yaklaşımınız nedir?

CEVAP:



Şekil 12. Hekimlerin statin tedavisinin sürdürülmesine yönelik tutumları.

Örnek vakalar verilerek hekimlerin belirli hasta gruplarında hedefledikleri LDL seviyeleri belirlenmeye çalışıldı. Koroner arter hastalığı da olan Tip 2 diyabet hastasında progresif aterosklerotik hastalık varlığında LDL seviyesini %31,1 (n=179) hekim <55 mg/dL, %52,4 (n=301) hekim <70 mg/dL hedeflemekteydi. Kronik böbrek hastalığı olan Tip 2 diyabet hastasında ise LDL seviyesini %9 (n=52) hekim <55 mg/dL, %43,7 (n=251) hekim <70 mg/dL, %40,2 (n=231) hekim <100 mg/dL hedeflemekteydi. Tek bir risk faktörü olan Tip 2 diyabet hastasında hekimlerin %54'ünün LDL hedefi <100 mg/dL, %28,7'sinin (n=165) LDL hedefi <70 mg/dL'dir. Sadece Tip 2 diyabet hastalığı olup ek risk faktörü olmayan hastalardaki LDL hedefleri ise %54,8 (n=315) hekimde <100 mg/dL, %22,9 (n=132) hekimde <130 mg/dL'dir (Şekil 13).



Şekil 13. Hekimlerin vakalar üzerinden lipid hedef yaklaşımları.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın hasta kolundan elde edilen sonuçlar tip 2 diyabetik hastaların statin tedavi uyumunun ve lipid hedeflerine ulaşma oranımızın düşük olduğunu göstermektedir. Kasım 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma hastanesi polikliniklerine başvuran, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ve dislipidemi tanısı ile takip edilen 504 hastanın %56,1'i statin kullanmakta, %26,1'i statin daha önce hiç kullanmamış, %17,6 hasta ise statin tedavisini başlayıp bırakmıştı. Statin kullanan 283 hastanın sadece %17,6'sı (n=50) yüksek uyum göstermekteydi. Statin kullanan hastaların %84,8'inin (n=240), statin kullanmayan hastaların ise %95'inin (n=210) plazma LDL değeri o kişi için belirlenen hedef LDL değerinden yüksekti; başka bir deyişle hastalar yetersiz tedavi edilmekteydi.

Çalışmamızda statin kullananlarda LDL hedef değerine ulaşma oranı literatür verilerinden düşük olup %14,8 idi. T2DM'li hastalarla yapılan çalışmalarda, hastaların %44-67 gibi büyük bir kısmının önerilen tedavi hedeflerine ulaşamadığını gösterilmiştir (131, 132). National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) verilerine göre diyabetik dislipidemik bireylerin gelişmiş ülkelerde bile %70-80'inin önerilen hedeflere ulaşamadığı bilinmektedir (13). Avrupa'da yapılan EUROASPIRE çalışmasında, hastaların %33'ünde LDL seviyesinin istenen hedefte olduğu bildirilmiştir (133). Statin kullanan hastalarda hedef LDL düzeyini araştıran CEPHEUS çalışmasının Türkiye kolu verilerine göre ise LDL hedefine ulaşma oranı %35,1 bulunmuştur(134). Çalışmamızda hedef gerçekleştirme oranlarımızın daha düşük olmasının güncel kılavuzlarda belirlenen hedef değerlerin önceki kılavuzlara göre daha düşük olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Statin tedavisine başlama ve devam etme konusunda hastaların bilgi ve ilaç uyumları önemlidir. Statin tedavisine uyum konusunda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de problemler olduğu bilinmektedir. Tedavi uyumsuzluğuna hastaların hastalıkları ve tedavileri hakkında yetersiz bilgisi, hastalarda yan etki gelişmesi veya gelişme endişesi, hastaların komorbiditeleri nedeniyle çok ilaç kullanıyor olmaları, kamuoyu algısı, reçete/rapor sorunları neden olabilmektedir.

Statin tedavisine uyumu değerlendirmek amaçlı hastalara yapılan MMÖ sonucu hastalarımızın %40,6'sının düşük uyum, %41,6'sının orta uyum, %17,6'sının yüksek uyum göstermekte olduğu görüldü. Yüksek uyum gösteren grubun yaş ortalaması 62,9±9 olup bu gruptaki hastalar orta ve düşük uyum grubundaki hastalara göre daha yaşlıdır; VKİ ortalaması 31,1±6,8 kg/m², LDL ortalaması 86,7±39,5 mg/dL, HbA1c ortalamaları %7,3±1,4 olup metabolik verileri daha iyidir.

Çalışmamızda %18 (n=91) hasta kendilerinde hiperlipidemi olduğunu bilmemekteydi. Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışma olan EPHESUS çalışmasında ise hastaların %52,6'sının kendilerinde hiperlipidemi olduğunu bilmedikleri görülmüştür (135). Bu oranımızın düşüklüğü 3. basamak bir merkez olmamızdan ve hastalarımızın takipte olan hastalar olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Statin kullanan hastaların %13,7'si statin tedavisini düzensiz kullandıklarını belirttiler. Tedaviyi düzensiz kullanan grubun çoğunluğu (%38,4) tedaviyi akıllarına geldiği zaman aldıklarını söylemekteydi. Daha az oranlarda ise iki günde bir, ağır yemeklerden sonra, haftada 2 kez tedaviyi aldıkları belirlendi. Ergin ve ark.'nın yine tek merkezde yaptığı bir çalışmada statin tedavisi başlanan hastaların %45,3'ü tedaviyi düzensiz kullandıklarını belirtmişlerdir (136). Düzensiz kullanma oranımızın düşük olduğu gözükse de aslında düzenli kullandığını belirten hastaların %38,1'i düşük uyum, %42,6'sı orta uyum, %19,2'si yüksek uyum göstermektedir.

Statin tedavisi daha önce hiç almamış hasta grubumuzun %82,5'ine doktorları tarafından statin tedavisi önerilmemişti. Statin tedavisi önerilmeyen grubun oranlarının reddedenlerinin oranından yüksek olması dikkat çekicidir. Hekimlerin statin tedavisi uygulamasındaki çekinceleri tedavi başlanmasında engel gibi gözükmektedir.

Ülkemizde hastaların çoğunluğunun doktorlarından habersiz tedavi bırakabildiği bilinmektedir. Çalışmamızda statin tedavisini başlayıp bırakan grubun %55'i doktorundan habersiz kendi isteğiyle, %43,8'i ise doktorunun isteği üzerine tedaviyi sonlandırmıştı. Statin kullanımı ile ilgili Yiğiner ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastaların doktorlarından habersiz tedaviyi bırakma oranı %56,2, Tokgözoğlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise %73,7'dir (137, 138). Hastaların doktorlarının haberi

olmadan statin tedavisini bırakmış olması yetersiz vizit yapılmasının bir sonucu olabilir.

Çalışmamızda kendi isteği ile tedaviyi bırakanların %14,2'sinde yan etki görülmüş; bu hastalar %57,1'i gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Esasen kendi isteğiyle bırakan hastalarda %40,8 hasta tedaviyi gereksiz gördüğü için bırakmaktadır (Tedaviyi başlayıp bırakan grubun totalinde tedaviyi gereksiz gördüğü için bırakanların oranı %22,4). %36,7 hasta çok ilaç kullanması nedeniyle, %28,5 hasta ise yan etki gelişmesinden endişe etmesi gerekçesiyle, %20,4 hasta sosyal medyadan olumsuz etkilenmesi nedeni ile, %16,3 hasta ise rapor-reçete problemleri nedeni ile tedaviyi bırakmaktadır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda statin ilişkili yan etki sıklığı az gözükmeyle beraber gerçek yaşam verileri yan etki sıklığının %30'lara varabildiğini göstermektedir (81). Tokgözoğlu ark.'nın yaptığı çalışmada statin tedavisinin bırakılma nedeni en çok karaciğer ile ilgili yan etkiler olup tedaviyi gereksiz görme nedeniyle tedaviyi bırakma oranı %13,9'dur (138). Koçaş ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sosyal medyada statin konusunun işlenmesiyle beraber statin kullanımının azaldığı görülmüştür (139).

Doktorunun isteği üzerine statin tedavisi bırakan grubun %61,5'inde statin tedavisinin bırakılma nedeni olarak hastalara kan değerlerinin iyi olduğu söylenmiştir. Bu oran statin tedavisinin yaşam boyu bir tedavi olması gerektiği önerisinin benimsenmemiş olduğunu göstermektedir. %20,5 hastanın doktorunun statin tedavisini neden bıraktırdığını bilmemesi hastaların tedavi sürecine dahil edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. %17,9 hastanın ise kendilerinde yan etki gelişmesi üzerine doktorları tarafından tedavisinin kesildiği tespit edildi. Yan etki nedeniyle tedavisi bırakılan grubun %42,8'indeki neden karaciğer enzimlerinin yükselmesiydi. Yan etki nedeniyle tedavisi sürdürülemeyen hasta oranı tedavi gerekliliğini bilmeyen ve yan etki olabileceği yönünde endişe duyan hasta oranından azdır. Bu durum hastalarla yeterli iletişim kurulamadığının kanıtı niteliğindedir.

Çalışmamızda diyabet ve KAH birlikteliği olan hastalarımızda statin tedavisi alanların oranı %79,5 iken KAH'ı olmayan hastalarımızın statin tedavisi alma oranı %48,2'dir. Diyabet hastalarına primer koruma için lipid düşürücü tedavilerin ABD' de %61, Almanya'da %24 oranında verildiği; sekonder koruma için ise bu oranların

ABD’de %80’e, Almanya’da %46’ya çıktığı gösterilmiştir (140). Bu durum statin tedavisini KAH’ı olan diyabet hastalarımızda daha çok kullandığımızı göstermektedir.

Çalışmamızda hastalarımızın %73,6’sı çok yüksek risk grubunda olmasına rağmen, yüksek yoğunluklu statin tedavisi alan hasta oranı sadece %22,6’dır. Gant ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada kardiyovasküler riski yüksek olan tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %75’inde hedef LDL seviyesine ulaşıldığı, hedefe ulaşılan grupta statin kullanımının daha yüksek yoğunlukta olduğu görülmüştür (141). Özkan ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada diyabetli hastaların %84,9’una statin başlanmış ancak hastaların sadece %8,7’sinin etkin, %24,3’ünün ise kabul edilebilir düzeyde statin tedavisi aldığı belirlenmiştir (142). Yüksek yoğunluklu statin tedavisi kullanma oranımız benzer çalışmalardan yüksek olmakla beraber bu oranın daha da yüksek olması gerektiği gerçeği tedavi titrasyonunda yetersiz olduğumuzu göstermektedir. Bu durum hekimlerin LDL hedefleri ile ilgili çekincelerinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın hekim koluna baktığımızda hekimlerin diyabetik hastalarda statin tedavisi kullanmaya olumlu baktığı görülmekle beraber LDL hedeflerini belirlemede ve hedefe ulaşma yolunda tedaviyi yoğunlaştırmada yetersizlik olduğu görülmektedir.

Genel olarak hekimlerimizin LDL hedeflerinin kılavuzlardaki LDL hedeflerinden yüksek olduğu dikkat çekmektedir. KV risk kategorisi çok yüksek riskli olan diyabet hastalarında kılavuzlar LDL değerini <55 mg/dL altında tutulmasını önerirken çok yüksek risk sınıfına giren progresif aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet birlikteliğinde çalışmamızdaki hekimlerin yalnızca %31,1’i LDL değerini <55 mg/dL hedeflemektedir. Aynı şekilde yine çok yüksek risk sınıfına giren kronik börek yetmezliği ve tip 2 diyabet birlikteliğinde ise sadece %9’u LDL hedefini <55 mg/dL tutmaktadır. Ek risk faktörü olmayan diyabet hastalarında kılavuzlarda da olduğu gibi hekimlerin çoğunluğu LDL değerini <100 mg/dL hedeflemekte fakat hastanın risk faktörü olması hekimlerin LDL hedefini değiştirmemektedir. Ek risk faktörü olan diyabet hastalarında da hekimlerin %54’ü LDL hedefini <100 mg/dl olduğunu belirtmiştir. EPHESUS çalışmasının Türkiye kolunda, hekimlerin kılavuzlara göre LDL değeri aslında hedefte olmayan 1215 hastanın 260’ının (%21,3) değerinin hedefte olduğunu düşündüğü görülmektedir.

(135). Bu durumun sebebi diyabet hastalarının risk sınıflandırılmasının kılavuzlarda kafa karıştırıcı şekilde olması olabilir. Hastaların risk kategorilerinin ne olduğuna dair daha net ve anlaşılır sınıflandırmalar yapılmasına ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Güncel ACC/AHA kılavuzları tüm diyabet hastalarında LDL değerinden bağımsız rutin statin tedavisini gündeme getirmiştir (143). Çalışmamızda hekimlerin %13,2'si yüksek riskli diyabet hastalarında rutin statin tedavisine olumsuz bakmaktadır. Olumsuz bakma nedeni olarak %53,1 hekim ise bu konuda kılavuzlarda ortak bir görüşün olmadığını belirtmekte, %60 hekim kılavuzlarda belirli LDL hedefleri olduğunu belirtmektedir. Bu durum Hindistan'da yapılan bir çalışmayla da benzer olarak hekimlerin statin tedavisi öncesinde hastanın riskinden bağımsız mutlaka LDL değerini görmek istemelerinin bir kanıtıdır (144).

Yüksek riskli diyabet hastalarında yüksek yoğunluklu statin tedavisi başlanması yönünde güçlü kanıtlar mevcuttur (66). Amerika'da yapılan GOULD çalışmasında %78,1 hekim yüksek riskli hastalarda yüksek yoğunluklu statin tedavisi kullanmasının kanıtlarının güçlü olduğunu kabul etmiştir (145). Bizim çalışmamızda da bu görüşe paralel olarak %78,7 (n=452) hekim yüksek riskli diyabet hastalarında yüksek yoğunluklu statin tedavisi kullanılması gerektiğine hem fikirdir.

Çalışmamızda hekimlerin %51,7'sinin (n=297) statin tedavisi başlarken majör bir endişesi olmadığı, %33,6 (n=193) hekimin miyopati riskinden, %25,7 (n=148) hekimin ise karaciğer enzim yüksekliğinden endişe ettiği görülmektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada hekimlerin statin tedavisi başlanmasında %66,4'ünün (n=300) kas ile ilişkili semptomlardan çekindiği görülmüştür (130). Hekimlerin bu endişesi statin tedavisine önyargılı olan hastalarda tedaviyi başlamak açısından ısrarcı olamamasına sebebiyet veriyor olabilir.

Hekimlerin statin tedavisi başlanmasında kararlarını etkileyen faktörlere bakıldığında %95,2 (n=547) hekim kılavuz önerilerini dikkate aldığı belirtmektedir. Hekimleri yönlendirmede kılavuzlarının önemi daha önceki çalışmalarda da ortaya konmuştur (130). Bu bağlamda dislipidemi kılavuzlarının kolay ve anlaşılır olması gerektiği kanaatindeyiz. %53,1 (n=305) hekim ise klinik tecrübelerinin statin tedavisi başlamalarında bir etken olduğunu düşünmektedir. Dolayısıyla hizmet veren hekimin

tecrübesiz olması statin tedavisi başlanması ve sürdürülmesinde aksaklıklara yol açıyor olabilir.

%27,7 hekim statin tedavisinin hayat boyu devam etmesi gerektiğine katılmamaktadır. Bu durum hasta anketimizde doktorları tarafından statin tedavisi sonlandırılmış grubun %61,5'ine (n=24) hekimleri tarafından kan değerlerinin iyi olduğu gerekçesiyle tedavinin sonlandırıldığının söylenmesi ile uyusmaktadır. Statin tedavisinin ömür boyu bir tedavi olduğu kılavuzlarda vurgulanmakta olmasına rağmen bu öneri hekimler tarafından benimsememiş gibi gözükmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Çalışmamız COVID-19 pandemisinin dünya genelinde etkili olduğu bir dönemde yapılmıştır. Hasta kolunda tedavi uyumsuzluğu ve buna bağlı LDL seviyelerindeki yükseklik pandeminin insanlar üzerindeki sağlık hizmetlerine ulaşamama, sedanter yaşamda artış, depresyona eğilim kaynaklı ilaç kullanım düzeninde bozulma gibi olumsuz etkilerinden kaynaklanıyor olabilir.

Hekim kolunda ise toplamda 574 hekimin katılmış olması Türkiye geneli için yetersiz bir sayı olabilir. Ayrıca her uzmanlık alanından yeterli sayıda hekim olmadığı için branşlar arası karşılaştırma yapılamamıştır.

6. SONUÇ

Hastalarımızda statin tedavisine uyum ve tedavi hedeflerimize ulaşma oranlarımızın çok düşük olduğu gözükmemektedir. Hastalarımız statin tedavisini çoğunlukla gereksiz görmektedir. Hasta-hekim ilişki tüm tedavilerde olduğu gibi statin tedavi yönetiminde de çok önemlidir. Statin ile ilgili bilimsel verilerin hastalara anlatılması ve hastalarda oluşan endişelerin giderilmesi gerekmektedir. Kılavuzlarda diyabetik hastalarda hedef LDL seviyelerinin ne olması gerektiği açıklanmakla birlikte farklı ülke ve grup kılavuzlarında farklı risk sınıflamaları ve hedeflerin olması kafa karışıklığına yol açıyor olabilir. Bu nedenle global bir fikir birliğine ihtiyaç vardır. Diyabetik hastalarda dislipideminin tedavisinde hekim bilgi düzeyini arttırmak için interaktif eğitim programlarının geliştirilmesi gerekmektedir. Seçilmiş vakalarda uygun ve etkin statin tedavinin nasıl seçileceğine ve nasıl sürdürüleceğine ilişkin konferanslar düzenlenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83.
2. Haffner SM. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S68-71.
3. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459-502.
4. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu: TEMD; 2020.
5. Márk L, Dani G. [Diabetic dyslipidaemia and the atherosclerosis]. *Orv Hetil*. 2016;157(19):746-52.
6. IDF Diabetes Atlas - 9th Edition. [Internet]. International Diabetes Federation. 2019.
7. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, 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.
8. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1514-23.
9. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368(9529):29-36.
10. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000;102(9):1014-9.
11. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. 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.
12. Schraer CD, Adler AI, Mayer AM, Halderson KR, Trimble BA. Diabetes complications and mortality among Alaska Natives: 8 years of observation. *Diabetes Care*. 1997;20(3):314-21.
13. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
14. Brownrigg JRW, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, 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.

15. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):99-114.
16. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126(10):1301-13.
17. Chiang J. Liver Physiology: Metabolism and Detoxification. In: McManus LM, Mitchell RN, editors. *Pathobiology of Human Disease*. San Diego: Academic Press; 2014. p. 1770-82.
18. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007;116(16):1832-44.
19. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(5):473-83.
20. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*. 2011;145(3):341-55.
21. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
22. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1141-56.
23. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245.
24. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, Kaya A, Demir O, Coskun R, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *J Clin Lipidol*. 2014;8(2):206-16.
25. Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med*. 1971;75(3):471-2.
26. Tomkin GH, Owens D. Diabetes and dyslipidemia: characterizing lipoprotein metabolism. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:333-43.
27. Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu: TEMD; 2019.
28. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886-99.
29. Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):483-95.
30. Taskinen M-R, Borén J. Why Is Apolipoprotein CIII Emerging as a Novel Therapeutic Target to Reduce the Burden of Cardiovascular Disease? *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(10):59-.
31. Gordts PL, Nock R, Son NH, Ramms B, Lew I, Gonzales JC, et al. ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *J Clin Invest*. 2016;126(8):2855-66.

32. Borén J, Watts GF, Adiels M, Söderlund S, Chan DC, Hakkarainen A, et al. Kinetic and Related Determinants of Plasma Triglyceride Concentration in Abdominal Obesity: Multicenter Tracer Kinetic Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(10):2218-24.
33. Mark L, Vallejo-Vaz AJ, Reiber I, Paragh G, Kondapally Seshasai SR, Ray KK. Non-HDL cholesterol goal attainment and its relationship with triglyceride concentrations among diabetic subjects with cardiovascular disease: A nationwide survey of 2674 individuals in Hungary. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):62-8.
34. Kruit JK, Brunham LR, Verchere CB, Hayden MR. HDL and LDL cholesterol significantly influence beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21(3):178-85.
35. Kostapanos MS, Elisaf MS. High density lipoproteins and type 2 diabetes: Emerging concepts in their relationship. *World J Exp Med.* 2014;4(1):1-6.
36. Van Linthout S, Spillmann F, Schultheiss HP, Tschöpe C. High-density lipoprotein at the interface of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disorders. *Curr Pharm Des.* 2010;16(13):1504-16.
37. Quispe R, Martin SS, Jones SR. Triglycerides to high-density lipoprotein-cholesterol ratio, glycemic control and cardiovascular risk in obese patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016;23(2):150-6.
38. Esteghamati A, Asnafi S, Eslamian M, Noshad S, Nakhjavani M. Associations of small dense low-density lipoprotein and adiponectin with complications of type 2 diabetes. *Endocrine research.* 2015;40(1):14-9.
39. Gomez Rosso L, Lhomme M, Meroño T, Dellepiane A, Sorroche P, Hedjazi L, et al. Poor glycemic control in type 2 diabetes enhances functional and compositional alterations of small, dense HDL3c. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2017;1862(2):188-95.
40. Sánchez-Quesada JL, Vinagre I, de Juan-Franco E, Sánchez-Hernández J, Blanco-Vaca F, Ordóñez-Llanos J, et al. Effect of improving glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus on low-density lipoprotein size, electronegative low-density lipoprotein and lipoprotein-associated phospholipase A2 distribution. *Am J Cardiol.* 2012;110(1):67-71.
41. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care.* 2009;32(3):493-8.
42. Annuzzi G, Giacco R, Patti L, Di Marino L, De Natale C, Costabile G, et al. Postprandial chylomicrons and adipose tissue lipoprotein lipase are altered in type 2 diabetes independently of obesity and whole-body insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18(8):531-8.
43. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(9):771-82.
44. Calanna S, Scicali R, Di Pino A, Knop FK, Piro S, Rabuazzo AM, et al. Lipid and liver abnormalities in haemoglobin A1c-defined prediabetes and type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(6):670-6.

45. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland L, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* (London, England). 2010;376(9753):1670-81.
46. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto 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. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.
48. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2019 executive summary. *Endocrine Practice*. 2019;25(1):69-101.
49. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado 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.
50. Care D. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:S111-S34.
51. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e563-e95.
52. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, et al. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(5):541-9.
53. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S38-s50.
54. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
55. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-9.
56. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a

systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(9):1447-63.

57. Riccardi G, Vaccaro O, Costabile G, Rivellese AA. How Well Can We Control Dyslipidemias Through Lifestyle Modifications? *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(7):66.

58. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet.* 2018;391(10129):1513-23.

59. Paoletti R, Poli A. Pharmacological control of serum lipid levels: currently available drugs. *Eur Heart J.* 1987;8 Suppl E:87-91.

60. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380(9841):581-90.

61. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(2):139-51.

62. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(4):255-62.

63. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(5):485-94.

64. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(10):1057-66.

65. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5(2):257-64.

66. Robinson JG, Stone NJ. Identifying patients for aggressive cholesterol lowering: the risk curve concept. *The American journal of cardiology.* 2006;98(10):1405-8.

67. Reiner Z. 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.

68. Sharma A, Joshi PH, Rinehart S, Thakker KM, Lele A, Voros S. 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.

69. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. 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.

70. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):229-43.

71. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):iii39-43.
72. Mortensen MB, Falk E, Li D, Nasir K, Blaha MJ, Sandfort V, et al. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification: Implications for a Trial-Based Approach to Statin Therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2 Pt 1):221-30.
73. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10 Suppl 1:10-7.
74. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-61.
75. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, 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):2526-39.
76. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):403-14.
77. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol*. 2006;97(8a):32c-43c.
78. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017;389(10088):2473-81.
79. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):390-9.
80. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(4):464-74.
81. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, 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.
82. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97(8a):52c-60c.
83. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-74.
84. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.

85. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
86. 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.
87. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1287-92.
88. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015;63(3):705-12.
89. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci*. 2005;329(2):62-5.
90. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42.
91. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *Jama*. 2011;305(24):2556-64.
92. Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, Goldberg RB, Watson K, Foo S, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000438.
93. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124(20):2233-42.
94. 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.
95. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(1):Cd005019.
96. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and post-approval surveillance. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3(6):547-57.
97. Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, et al. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol*. 2010;105(2):198-204.
98. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J*. 2013;166(3):597-603.
99. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(7):526-34.

100. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(15):1580-90.
101. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541-8.
102. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758-69.
103. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
104. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137(15):1571-82.
105. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2017;227:850-7.
106. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
107. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, 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.
108. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381(9860):40-6.
109. Agarwala A, Jones P, Nambi V. The role of antisense oligonucleotide therapy in patients with familial hypercholesterolemia: risks, benefits, and management recommendations. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(1):467.
110. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-61.
111. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, et al. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol*. 2017;2(4):370-80.

112. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus--a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol.* 2010;141(2):157-66.
113. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama.* 2016;316(12):1289-97.
114. Maki KC, Guyton JR, Orringer CE, Hamilton-Craig I, Alexander DD, Davidson MH. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* 2016;10(4):905-14.
115. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol.* 2008;101(8a):20b-6b.
116. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-67.
117. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371(3):203-12.
118. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22.
119. Rublee DA, Chen SY, Mardekian J, Wu N, Rao P, Boulanger L. Evaluation of cardiovascular morbidity associated with adherence to atorvastatin therapy. *Am J Ther.* 2012;19(1):24-32.
120. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2010;44(9):1410-21.
121. Helin-Salmivaara A, Lavikainen PT, Korhonen MJ, Halava H, Martikainen JE, Saastamoinen LK, et al. Pattern of statin use among 10 cohorts of new users from 1995 to 2004: a register-based nationwide study. *Am J Manag Care.* 2010;16(2):116-22.
122. De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2003;2(4):323.
123. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW. Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy. *Pharmacotherapy.* 2005;25(8):1035-43.
124. Marzec LN, Maddox TM. Medication adherence in patients with diabetes and dyslipidemia: associated factors and strategies for improvement. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(11):418.
125. Alwhaibi M, Altoaimi M, AlRuthia Y, Meraya AM, Balkhi B, Aldemerdash A, et al. Adherence to Statin Therapy and Attainment of LDL Cholesterol Goal Among Patients with Type 2 Diabetes and Dyslipidemia. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:2111-8.

126. Silvennoinen R, Turunen JH, Kovanen PT, Syväne M, Tikkanen MJ. Attitudes and actions: A survey to assess statin use among Finnish patients with increased risk for cardiovascular events. *J Clin Lipidol*. 2017;11(2):485-94.
127. Amar J, Ferrières J, Cambou JP, Amelineau E, Danchin N. Persistence of combination of evidence-based medical therapy in patients with acute coronary syndromes. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101(5):301-6.
128. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. 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.
129. Brinton EA. Understanding Patient Adherence and Concerns with STatins and MedicatIOn Discussions With Physicians (ACTION): A survey on the patient perspective of dialogue with healthcare providers regarding statin therapy. *Clin Cardiol*. 2018;41(6):710-20.
130. Yamashita S, Masuda D, Arai H, Matsuzawa Y. Cultural Barriers in the Treatment of Dyslipidemia: A Survey of Japanese Physician Attitudes. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(2):154-69.
131. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S, et al. Achievement of therapeutic targets in patients with diabetes and chronic kidney disease: insights from the Associazione Medici Diabetologi Annals initiative. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(9):1526-33.
132. Heintjes E, Kuiper J, Lucius B, Penning-van Beest F, Kutikova L, Liem A, et al. Characterization and cholesterol management in patients with cardiovascular events and/or type 2 diabetes in the Netherlands. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(1):91-100.
133. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, 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.
134. Kültürsay H. Results of the rosuvastatin studies in Turkey. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2007;35(Supp: 1):24-30.
135. Mert G, Başaran Ö, Mert KU, Doğan V, Özlek B, Çelik O, et al. The reasons of poor lipid target attainment for secondary prevention in real life practice: Results from EPHEUS. *Int J Clin Pract*. 2019;73(9):1-9.
136. Ergin E, Akın S, Kazan S, Erdem M, Tekçe M, Aliustaoğlu M. Lipid profile of diabetic patients: awareness and the rate of treatment success. *SCIE*. 2013;24(3):157-63.
137. Yiğiner Ö, Özmen N, Özçelik F, İnanç T, Kardeşoğlu E, Uz Ö, et al. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment in type 2 diabetics and secondary prevention patients: the role of education and knowledge. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2010;38(8):544-50.
138. Tokgözoğlu L, Özdemir R, Altındağ R, Ceyhan C, Yeter E, Öztürk C, et al. Patient characteristics and statin discontinuation-related factors during treatment of hypercholesterolemia: an observational non-interventional study in patients with statin discontinuation (STAY study). *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2016;44(1):53-64.

139. Kocas C, Abaci O, Kocas BB, Cetinkal G, Arslan S, Yildiz A, et al. The role of media on statin adherence. *Int J Cardiol.* 2015;201:139.
140. Pokharel Y, Akeroyd JM, Ramsey DJ, Hira RS, Nambi V, Shah T, et al. Statin Use and Its Facility-Level Variation in Patients With Diabetes: Insight From the Veterans Affairs National Database. *Clinical cardiology.* 2016;39(4):185-91.
141. Gant CM, Binnenmars SH, Harmelink M, Soedamah-Muthu SS, Bakker SJL, Navis G, et al. Real-life achievement of lipid-lowering treatment targets in the DIABetes and LiFEstyle Cohort Twente: systemic assessment of pharmacological and nutritional factors. *Nutr Diabetes.* 2018;8(1):24.
142. Özkan Y, Çolak R, Koca SS, Dağ S, Kan EK, Sırma N. Diyabet ve hiperlipidemi: Tedavide ne kadar başarılıyız. *FÜ Sağ Bil Derg.* 2008;22(2):97-100.
143. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocr Pract.* 2017;23(Suppl 2):1-87.
144. Wander GS, Jadhav UM, Chemburkar A, Lopez M, Gogtay J. Lipid management in India: a nationwide, cross-sectional physician survey. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):130.
145. Arnold SV, Cannon CP, de Lemos JA, Rosenson RS, Ballantyne CM, Liu Y, et al. What Do US Physicians and Patients Think About Lipid-Lowering Therapy and Goals of Treatment? Results From the GOULD Registry. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(16):e020893.

8. EKLER

Ek 1. Hasta anketi

1. AD SOYAD:

2. CİNSİYET: ☐KADIN ☐ERKEK

3. DOĞUM TARİHİ (YIL):

4. OKUMA-YAZMA: ☐VAR ☐YOK

5. EN SON BİTİRDİĞİ OKUL::☐YOK ☐İLKOKUL ☐ORTAOKUL ☐LİSE ☐ÜNİVERSİTE
☐DOKTORA/MASTER

6. MESLEK:

7. ÇALIŞMA DURUMU:

- ☐Halen çalışıyor
☐İşsiz
☐emekli
☐Aralıklı iş bulduğunda çalışıyor
☐çalışmıyor

8. SİGARA KULLANIMI:

- ☐hiç içmemiş ☐bırakmış(.....Paket/Yıl , Bırakma Tarihi:.....)
☐halen içiyor

9. ALKOL KULLANIMI:

- ☐hiç içmemiş ☐bırakmış (Bırakma Tarihi:.....)
☐halen içiyor

10. FİZİK MUAYENE:

BOY: KİLO: BMI:

11. BİLİNEN TANILI KRONİK HASTALIKLARI

KBY: ☐var ☐yok tanı tarihi:

Hipertansiyon: ☐var ☐yok tanı tarihi:

Miyokard infarktüsü:☐var ☐yok tanı tarihi:

KAH: ☐var ☐yok tanı tarihi:

CVO: ☐var ☐yok tanı tarihi:

PDH: ☐var ☐yok tanı tarihi:

ASTIM/KOAH: ☐var ☐yok tanı tarihi:

Diğer:

12. DM TANI TARİHİ (YIL):

12.1. Retinopati: ☐yok ☐var ☐bilinmiyor lazer fotokoag. : var/yok

12.2. Nefropati: ☐yok ☐kby ☐son dönem böbrek yetmezliği

proteinüri: negatif/pozitif : mg/gün

12.3. Nöropati: ☐yok ☐ var(tanı yılı:) ☐ bilinmiyor

13. ŞUAN KULLANMAKTA OLDUĞU TÜM İLAÇLAR (İSİMLERİ):

14. OAD TEDAVİSİ:

☐Metformin ☐var ☐yok

☐Ddp-4 inhb ☐var ☐yok

☐Sglt-2 inhb ☐var ☐yok

☐Sulfonilüre ☐var ☐yok

☐Meglitinid ☐var ☐yok

☐Akarboz ☐var ☐yok

☐GLP-1 agonisti ☐var ☐yok

☐Pioglitazon ☐var ☐yok

15. İNSÜLİN TEDAVİSİ: ☐var ☐yok

Başlanma yılı:

İnsülin ticari isimleri ve dozları:

☐Bazal ☐ bifazik 2 doz ☐ bifazik 3 doz ☐ bazal bolus ☐ bazal plus

16. Kolesterol /lipid düzeylerinin yüksek olduğundan daha önce bahsedildi mi?

☐ Evet ☐hayır

17. 2019 ve 2020’de ölçülen LDL sayısı

18. Statin türevi ilaç kullanması önerildi mi?

☐ Evet ☐hayır

19. STATİN TEDAVİSİ: Kullanıyor mu?

A-KULLANIYOR ☐evet ☐hayır (Cevabınız “EVET” ise lütfen 19-A’ yı cevaplayınız.)

B-HİÇ KULLANMAMIŞ ☐evet ☐hayır (Cevabınız “EVET” ise lütfen 19-B’ yi cevaplayınız.)

C-BAŞLAMIŞ, BIRAKMIŞ ☐evet ☐hayır (Cevabınız “EVET” ise lütfen 19-C’ yi cevaplayınız.)

19-A. Kolesterol ilacını kullanıyor ise:

- Başlanma yılı?
- Kullandığı statin ismi/dozu nedir?
- Hangi branş doktoru başladı?
 - kardiyoloji
 - endokrinoloji
 - dahiliye
 - aile hekimi
 - nöroloji
 - diğer.....
- Doktorun önerdiği dozda mı kullanıyorsunuz?
 - Evet
 - Hayır
- Önerilen dozdan farklı olarak düşük doz mu kullanıyorsunuz?
 - Evet
 - hayır

→ Evet ise, neden ?

- ☐ Elimdeki ilacım hemen bitsin istemiyorum
- ☐ Sadece bazı doktorlar yazabildiği için reçete ettiremiyorum
- ☐ Önerilen doza ek ücret çıkıyor
- ☐ Yan etkilerinden korkuyorum
- ☐ Diğer.....

- Kolesterol ilacını nasıl kullanıyorsunuz?

→ Her gün düzenli--> ☐ Evet ☐ Hayır

→ Düzensiz kullanım--> ☐ Evet ☐ Hayır

- Çok düzenli değil, ağır yemeklerden sonra
☐ Evet ☐ Hayır
- Çok düzenli değil, aklıma geldiğinde
☐ Evet ☐ Hayır
- Ağır yemeklerden sonra 2 doz alıyor
☐ Evet ☐ Hayır

19-B. Kolesterol ilacı önerildiği halde hiç kullanmadı ise nedeni nedir?

- ☐ yan etki yapmasından endişeleniyorum
- ☐ gereksiz olduğunu düşünüyorum
- ☐ statinlerin olumsuz etkilerine ilişkin kamuoyu algısından etkilendim
- ☐ tv haberleri / magazin/ internet/ komşular-akrabalar
- ☐ çok ilaç kullanıyorum
- ☐ maliyeti yüksek
- ☐ diğer.....

19-C. Kolesterol ilacını başlamış, bırakmış ise:

- Başlanma yılı?
- İlacın ismi/dozu nedir?
- Bırakılma yılı?
- Şuan neden kullanmıyor?
 - ❖ Kendi isteğim ile kestim
☐ Evet ☐ Hayır
 - ❖ Doktorum tarafından kesildi
☐ Evet ☐ Hayır

*****Doktor tarafından kesildiyse nedeni nedir?**

- ☐ Yan etki yaptı ☐ Evet ☐ Hayır
(hangi yan etki olduysa işaretleyiniz)
 - kas ağrısı ☐ Evet ☐ Hayır
 - karaciğer enzimlerinde artış
☐ Evet ☐ Hayır
 - alerjik reaksiyon (hırıltılı solunum, nefes darlığı, kaşınma, deri döküntüsü) ☐ Evet ☐ Hayır
 - cinsel istek ya da yetenekte azalma ☐ Evet ☐ Hayır
 - baş ağrısı ☐ Evet ☐ Hayır
 - gis yan etkileri ☐ Evet ☐ Hayır
 - Diğer.....
- ☐ Kan değerlerimin iyi olduğu söylendi
- ☐ Nedenini bilmiyorum

*****Kendi isteği ile kestiye ise nedeni nedir?**

- ☐ yan etki yaptı ☐ Evet ☐ Hayır
(hangi yan etki olduysa işaretleyiniz)
 - kas ağrısı ☐ Evet ☐ Hayır
 - karaciğer enzimlerinde artış ☐ Evet ☐ Hayır
 - alerjik reaksiyon (hırıltılı solunum, nefes darlığı, kaşınma, deri döküntüsü) ☐ Evet ☐ Hayır
 - cinsel istek ya da yetenekte azalma ☐ Evet ☐ Hayır
 - baş ağrısı ☐ Evet ☐ Hayır
 - gis yan etkileri ☐ Evet ☐ Hayır
 - Diğer.....
- ☐ yan etki yapmasından endişeleniyorum

*****Modifiye Morisky Ölçeği**

1.İlacınızı/ilaçlarınızı almayı unuttuğunuz olur mu?
☐Evet ☐Hayır

2.İnsanlar bazen unutmanın dışındaki nedenlerle ilaçlarını almayı atlarlar. Geçen haftayı düşündüğünüzde, ilacınızı almadığınız herhangi birgün(ler) var mıydı?
☐Evet ☐Hayır

3.Aldığınız zaman kötü hissetmeniz nedeniyle doktorunuza söylemeksizin ilacınızı almayı kesintiye uğrattığınız veya durdurduğunuz hiç oldu mu?
☐Evet ☐Hayır

4.Seyahat ettiğiniz veya evden ayrıldığınız zaman ilacınızı yanınızda taşımayı bazen unuttur musunuz?
☐Evet ☐Hayır

5.Dün ilaçlarınızın hepsini aldınız mı?
☐Evet ☐Hayır

6.Belirtileriniz kontrol altında gibi hissettiğiniz zaman bazen ilacınızı almayı durdurur musunuz?
☐Evet ☐Hayır

7.Hergün ilaç almak bazı kişiler için gerçek bir zahmettir. Tedavi planına bağlı kalmak konusunda hiç sıkıntı hisseder misiniz?
☐Evet ☐Hayır

Tüm ilaçlarınızı almayı hatırlamakta ne kadar sık zorluk yaşarsınız?
☐Hiç/nadiren
☐Arada bir
☐Bazen
☐Genellikle
☐Her zaman

- ☐ gereksiz olduğunu düşünüyorum
- ☐ statinlerin olumsuz etkilerine ilişkin kamuoyu algısından etkilendim
- ☐ tv haberleri / magazin/ internet/ komşular-akrabalar-aile/gazate-dergi
- ☐ çok ilaç kullanıyorum
- ☐ maliyeti yüksek
- ☐ diğer.....

Ek 2. Hekim anketi

1.YAŞINIZ:

- ☐ 20-29
- ☐ 30-39
- ☐ 40-49
- ☐ 50-59
- ☐ 60-69
- ☐ >70

2.CİNSİYETİNİZ:

- ☐ KADIN
- ☐ ERKEK

3. KAÇ YILDIR HEKİMLİK YAPIYORSUNUZ?

- ☐ 1-5 yıl
- ☐ 5-10 yıl
- ☐ 10-15 yıl
- ☐ 15-20 yıl
- ☐ >20 yıl

4.BRANŞINIZ?

- ☐ İÇ HASTALIKLARI
- ☐ ENDOKRİNOLOJİ
- ☐ KARDİYOLOJİ
- ☐ NÖROLOJİ

5.ÇALIŞTIĞINIZ KURUM NEDİR?

- ☐ ÜNİVERSİTE
- ☐ ÖZEL HASTANE
- ☐ DEVLET HASTANESİ
- ☐ ÖZEL MUAYENEHANE
- ☐ DİĞER

6.”TİP 2 DİYABET KARDİOVASKÜLER HASTALIK RİSK EŞ DEĞERİDİR.” GÖRÜŞÜNE YAKLAŞIMINIZ NEDİR?

- ☐ KESİNLİKLE KATILIYORUM
- ☐ KATILIYORUM
- ☐ EMİN DEĞİLİM
- ☐ KATILMIYORUM
- ☐ KESİNLİKLE KATILMIYORUM

7. ”LDL DÜZEYİ KARDİOVASKÜLER HASTALIK İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜDÜR.” GÖRÜŞÜNE YAKLAŞIMINIZ NEDİR?

- ☐ KESİNLİKLE KATILIYORUM
- ☐ KATILIYORUM
- ☐ EMİN DEĞİLİM
- ☐ KATILMIYORUM
- ☐ KESİNLİKLE KATILMIYORUM

8. DİYABETİK HASTALARINIZDA STATİN TEDAVİSİ BAŞLAMANIZ İÇİN KARARINIZI ETKİLEYEN FAKTÖRLER NELERDİR? (BİRDEN FAZLA SEÇENEĞİ İŞARETLEYEBİLİRSİNİZ.)

- ☐ KILAVUZ ÖNERİLERİ
- ☐ KLİNİK TECRÜBE
- ☐ KOMPLEKS HASTA PROFİLİ
- ☐ SAĞLIK POLİTİKALARI
- ☐ ÇOKLU İLAÇ KULLANIMI
- ☐ İLAÇ ŞİRKETLERİNİN ÖNERİLERİ

9. “YÜKSEK RİSKLİ TİPİ 2 DİYABETİK HASTALARDA RUTİN STATİN TEDAVİSİ BAŞLANMALIDIR.” GÖRÜŞÜNE YAKLAŞIMINIZ NEDİR?

- ☐ KESİNLİKLE KATILIYORUM
- ☐ KATILIYORUM
- ☐ EMİN DEĞİLİM

- ☐ KATILMIYORUM
- ☐ KESİNLİKLE KATILMIYORUM

9. SORUDA “KATILMIYORUM” VE “KESİNLİKLE KATILMIYORUM” SEÇENEĞİNİ İŞARETLEYENLER İÇİN;

10.KATILMAMA NEDENİNİZ NEDİR? (BİRDEN FAZLA SEÇENEĞİ İŞARETLEYEBİLİRSİNİZ.)

- ☐ LİTERATÜRDE BU KONU HAKKINDA ORTAK BİR GÖRÜŞ YOK.
- ☐ YAN ETKİLER
- ☐ LDL HEDEFLERİ
- ☐ İLAÇ ŞİRKETLERİNİN BASKISI
- ☐ KOMPLEKS HASTA PROFİLİ
- ☐ HASTA YAŞI

11. “LDL DÜZEYİ YÜKSEK TİP 2 DİYABET HASTADA, STATİN TEDAVİSİ BAŞLANMADAN ÖNCE YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ ÖNERİLMELİDİR. LDL HEDEF DEĞERE ULAŞMIYOR İSE STATİN TEDAVİSİ BAŞLANMALIDIR.” GÖRÜŞÜ HAKKINDA DÜŞÜNCENİZ NEDİR?

- ☐ KESİNLİKLE KATILIYORUM
- ☐ KATILIYORUM
- ☐ EMİN DEĞİLİM
- ☐ KATILMIYORUM
- ☐ KESİNLİKLE KATILMIYORUM

12. KILAVUZLARIN “KARDİYOVASKÜLER HASTALIĞI OLAN TİP 2 DİYABETİK HASTLARDA, YÜKSEK DOZ STATİN TEDAVİSİ İLE, LDL 55 MG/DL’NİN ALTINDA TUTULMALIDIR.” ÖNERİSİNE YAKLAŞIMINIZ NEDİR?

- ☐ KESİNLİKLE KATILIYORUM
- ☐ KATILIYORUM
- ☐ EMİN DEĞİLİM
- ☐ KATILMIYORUM
- ☐ KESİNLİKLE KATILMIYORUM

13.STATİN TEDAVİSİ İLE İLGİLİ ENDİŞELERİNİZ NELERDİR?

- ☐ MAJOR ÇEKİNCEM YOK
- ☐ KARACİĞER ENZİM YÜKSEKLİĞİ
- ☐ MİYOPATİ RİSKİ
- ☐ HEMORAJİK STROKE RİSKİ OLMASI
- ☐ KOGNİTİF BOZUKLUK RİSKİ OLMASI
- ☐ DİYABET KONTROLÜNÜ ZORLAŞTIRMASI
- ☐ DİĞER (BELİRTİNİZ).....

14. KORONER ARTER HASTALIĞI TANISI DA OLAN TİP 2 DİYABETİK HASTADA, PROGRESİF ATERESKLEROTİK KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VARLIĞINDA HEDEFİNİZ NE OLUR?

- ☐ <55 mg/dl
- ☐ <70 mg/dl
- ☐ <100 mg/dl
- ☐ <130 mg/dl
- ☐ <160 mg/dl

15. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN BİR TİP 2 DİYABETİK HASTADA LİPİD HEDEFİNİZ NE OLUR?

- ☐ <55 mg/dl
- ☐ <70 mg/dl
- ☐ <100 mg/dl
- ☐ <130 mg/dl
- ☐ <160 mg/dl

16. TEK BİR RİSK FAKTÖRÜ OLAN (HİPERTANSİYON, SİGARA KULLANIMI VB.) TİP 2 DİYABETİK HASTADA HEDEFİNİZ NE OLUR?

- ☐ <55 mg/dl
- ☐ <70 mg/dl
- ☐ <100 mg/dl
- ☐ <130mg/dl
- ☐ <160 mg/dl

17. TİP 2 DİYABETİ OLUP EK RİSK FAKTÖRÜ OLMAYAN HASTADA HEDEFİNİZ NE OLUR?

- ☐ <55 mg/dl
- ☐ <70 mg/dl
- ☐ <100 mg/dl
- ☐ <130 mg/dl
- ☐ <160 mg/dl

18. KARDİYOVASKÜLER HASTALIĞI BULUNAN (MİYOKARD ENFARKTÜSÜ, SERBEROVASKÜLER OLAY VB.) DİYABETİK HASTALARDA BAZAL LİPİD DÜZEYİNE BAKILMAKSIZIN YÜKSEK YOĞUNLUKLU STATİN TEDAVİSİ BAŞLANMALIDIR.” ÖNERİSİNE YAKLAŞIMINIZ NEDİR?

- ☐ KESİNLİKLE KATILIYORUM
- ☐ KATILIYORUM
- ☐ EMİN DEĞİLİM
- ☐ KATILMIYORUM
- ☐ KESİNLİKLE KATILMIYORUM

18. “STATİN TEDAVİSİ KESİLMEYEN HAYAT BOYU DEVAM EDİLMELİDİR.” ÖNERİSİNE YAKLAŞIMINIZ NEDİR?

- ☐ KESİNLİKLE KATILIYORUM
- ☐ KATILIYORUM
- ☐ EMİN DEĞİLİM
- ☐ KATILMIYORUM
- ☐ KESİNLİKLE KATILMIYORUM

19. “LİPİD DÜZEYLERİ HEDEF DEĞERE ULAŞTIĞINDA STATİN DOZU AZALTILABİLİR.” ÖNERİSİNE YAKLAŞIMINIZ NEDİR?

- ☐ KESİNLİKLE KATILIYORUM
- ☐ KATILIYORUM
- ☐ EMİN DEĞİLİM
- ☐ KATILMIYORUM
- ☐ KESİNLİKLE KATILMIYORUM

20. DİYABETİK HASTALARDA HİPERLİPİDEMİYE YAKLAŞIM VE TEDAVİ İÇİN AŞAĞIDAKİ KILAVUZLARIN HANGİLERİNE GÖZ ÖNÜNE ALIYORSUNUZ?

- ☐ ACC/AHA(American College of Cardiology/American Heart Association)
- ☐ AACE (American Association of Clinical Endocrinologists)
- ☐ ADA (American Diabetes Association)
- ☐ TKD (Türk Kardiyoloji Derneği)
- ☐ TEMD (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği)
- ☐ ESC (European Society of Cardiology)