

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS
HASTALARINDA SARKOPENİ İLE
PANKREATİK EKZOKRİN YETERSİZLİĞİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. ŞEVKİCAN GÜNEŞ
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. BÜLENT SAKA**



**İSTANBUL
2022**

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2022-38661

I. TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meliha Nalçacı nezdinde bütün hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimim ve tezim konusunda her türlü fedakarlıkla destek olan tez hocam Prof. Dr. Bülent Saka'ya ve desteklerinden ötürü Prof. Dr. Timur Selçuk Akpınar'a, Uzm. Dr. Mustafa Altınkaynak'a,

Çalışmada veri toplamamda bana yardımcı olan Dr. Aslı Kara İnci'ye, Dr. Erdem Gürel'e, Dr. Merve Güzel Dirim'e, Dr. Sibel Varelcı'ye ve destek veren diğer asistan arkadaşlarıma; tüm asistanlık sürecimdeki destekleriyle Dr. Celalettin Küçük ve Dr. Sinem Öztaşkına'a,

Hastaların değerlendirilme aşamasındaki desteklerinden dolayı Diyetisyen Beyza Kocabaş ve Esmanur Büyüksoy'a

Hayatım boyunca bana destek olan, istek ve arzularıma göre beni yönlendirip büyüten sevgili annem Mahferet Güneş'e, sevgili babam Mehmet Şahin Güneş'e ve ilk öğretmenlerim ablalalarıma teşekkür ederim.

Dr. Şevkican Güneş

İstanbul - 2022

II. İÇİNDEKİLER**Sayfa No**

I. TEŞEKKÜR.....	i
II. İÇİNDEKİLER.....	ii
III. KISALTMALAR VE SEMBOLLER.....	iv
IV. TABLOLAR.....	vi
V. ŞEKİLLER.....	viii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1 DİYABETES MELLİTUS.....	7
4.1.1. DİYABETİN TANIMI	7
4.1.2. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS	8
4.1.3. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS	8
4.1.4. SPESİFİK DİYABET MELLİTUS NEDENLERİ.....	8
4.1.4.1. EKZOKRİN PANKREAS HASTALIKLARINA BAĞLI GELİŞEN DİYABETES MELLİTUS.....	8
4.2 SARKOPENİ.....	10
4.2.1 SARKOPENİ TANIMI	10
4.2.2. EPİDEMİYOLOJİSİ	11
4.2.3 SARKOPENİ PATOFİZYOLOJİSİ	11
4.2.4. SARKOPENİ RİSK FAKTÖRLERİ	13
4.2.5. SARKOPENİ TANISI	13
4.2.5.1. SARKOPENİ ÖN DEĞERLENDİRMESİ.....	13

4.2.5.2. SARKOPENİ TANI ALGORİTMASI.....	14
4.2.6 SARKOPENİ VE DİĞER GERİATRİK SENDROMLAR	16
4.2.7. SARKOPENİ VE MALNÜTRİSYON	18
4.2.8. SARKOPENİ TEDAVİSİ.....	21
4.2.8.1 EGZERSİZ YÖNTEMLERİ.....	21
4.2.8.2 BESLENME ÖNERİLERİ.....	21
4.2.8.3 SARKOPENİYE FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR.....	22
4.3. SARKOPENİDE TİP 2 DİYABET VE İNSÜLİN DİRENCİNİN ROLÜ.....	23
4.3.1. SARKOPENİK OBEZİTE.....	24
4.4 PANKREAS EKZOKRİN YETMEZLİĞİ.....	25
4.5. TİP 2 DİYABETES MELLİTUSTA PANKREAS EKZOKRİN YETMEZLİĞİ.....	28
4.6. SARKOPENİ VE PANKREAS EKZOKRİN YETMEZLİĞİ İLİŞKİSİ.....	30
5. MATERYAL ve METOD.....	31
5.1 HASTALAR VE TAKİP.....	31
5.2 İSTATİKSEL ANALİZ.....	33
6. BULGULAR.....	34
7. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	56
8. KAYNAKÇA.....	62
9.	73

III. KISALTMALAR VE SEMBOLLER

ADA: Amerikan Diyabet Birliği	HIV: İnsan immun eksiklik virüsü
ASM: Apendiküler iskelet kas kütlesi	HbA1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1C
ASMİ: Apendiküler iskeletin kas kütlesi indeksi	ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
APG: Açlık plazma glukozu	İBH: İrritabl barsak hastalıkları
ALT: Alanin amino transferaz	IGF-1: İnsülin büyüme faktörü
BIA: Biyoelektrik İmpedans Analizi	KBH: Kronik böbrek hastalığı
BT: Bilgisayarlı tomografi	KV: Kardiyovasküler
CFA: Coefficient of fat absorption (Yağ emilim katsayısı)	MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
CRP: C-reaktif protein	MRKP: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi
¹³ C-MTG: ¹³ C-trigliserit nefes testi	MNA-SF: Mini nutrisyonel değerlendirme kısa form' Mini Nutritional Assessment
DEP: Diyabetik ekzokrin pankreatopati	PERT: Pankreas enzim replasman tedavisi
DPP-4: Dipeptidil peptidaz- 4	PEY: Pankreas ekzokrin yetmezliği
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü	PI3K: Fosfatidilinositol-3-kinaz
DXA: Dual-Energy X-Ray Absorbsiyometri	PAH: Periferik arter hastalığı
EAA: Esansiyel aminoasit	OAD: Oral antidiyabetik
ELISA: Enzim-bağlı-immün assay	SARM: Selektif androjen reseptör modölatörleri
ERCP: Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi	SARC-F: Sarkopeni Değerlendirme Anketi
EUS: Endoskopik Ultrasonografi	SGLT-2: Sodyum glukoz kotransport-2
EWGSOP: Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu	SMM: İskelet Kas Kütlesi
ESPEN: Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği	SMMİ: İskelet Kas Kütlesi İndeksi
FE1: Fekal elastaz	SV: Serebrovasküler
GAD-65: Glutamik asit dekarboksilaz-65	Tip 1 DM: Tip 1 Diyabetes mellitus
GLP-1: Glukagon-benzeri peptit-1	Tip 2 DM: Tip 2 Diyabetes mellitus
Gİ: Gastrointestinal	VKİ: Vücut kitle indeksi
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı	25OH VitD3: 25-hidroksi Vitamin D3
	β-HMG: β-hidroksi-β-metilbutira

IV. TABLOLAR

Tablo 1: SARC-F anketi.....	13
Tablo 2: EWSGOP2 Sarkopeni tanısında kullanılan değerler.....	16
Tablo 3: MNA-SF	19
Tablo 4: PEY'in fizyopatolojik nedenleri.....	25
Tablo 5: PEY nedenleri.....	26
Tablo 6: Pankreas enzim yetmezliği tanısında kullanılan indirekt testler.....	26
Tablo 7: PEY gelişim mekanizmaları.....	29
Tablo 8: Hastaların demografik ve antropometrik verileri.....	34
Tablo 9: Hastaların Tip 2 DM verileri.....	35
Tablo 10: Hastaların sarkopeni ve MNA SF verilerinin kadın erkek alt grupları ile değerlendirilmesi.....	38
Tablo 11: Obezitesi mevcut hastalarda sarkopeni varlığının alt gruplar ile beraber karşılaştırılması	40
Tablo 12: Malnütrisyon riski ile sarkopenin karşılaştırılması.....	41
Tablo 13: PEY ve PEY test verileri.....	42
Tablo 14: PEY ve olası sarkopeni arasında tüm grup karşılaştırması.....	43
Tablo 15: Tüm grupta olası sarkopeni olan ve olmayan hastaların demografik, DM özellikleri, sarkopeniye eşlik eden diğer durumlar ile karşılaştırılması.....	44
Tablo 16: Kadınlarda olası sarkopeni olan ve olmayan hastaların demografik, DM özellikleri, sarkopeniye eşlik eden diğer durumlar ile karşılaştırılması.....	46
Tablo 17: Erkeklerde olası sarkopeni olan ve olmayan hastaların demografik, DM özellikleri, sarkopeniye eşlik eden diğer durumlar ile karşılaştırılması.....	48
Tablo 18: Olası sarkopeni ile biyokimyasal parametreler ve yaşın istatistiksel karşılaştırılması.....	51
Tablo 19: PEY olan ve olmayan erkek hastaların parametrik değerlerinin karşılaştırılması.....	52

Tablo 20: Kas kuvveti ölçümü ile GFR düzeyi arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	54
Tablo 21: PEY olan ve olmayan hastaların cinsiyet alt grup analizleri ile beraber sarkopeni ölçümleri ile karşılaştırılması.....	54
Tablo 22: PEY olan ve olmayan hastaların kesin sarkopeni ile ilişkisi.....	55



V. ŞEKİLLER

Şekil 1: Sarkopeni gelişim mekanizmaları.....	12
Şekil 2: Sarkopeni Tanı Algoritması.....	15
Şekil 3: Kırılganlık ve sarkopeninin kesişim kümeleri.....	17



1. ÖZET

Giriş: Sarkopeni, en önemli geriatric sendromlar arasında yer almakta, morbidite, mortalite ve hayat kalitesini doğrudan etkilemektedir. Tip 2 Diyabetes mellitus (Tip 2 DM) hastalarında sarkopeni prevalansı artmaktadır. Artmış insülin direnci ve inflamasyon sebep olarak gösterilmekle beraber DM hastalarında sarkopeni nedenleri tam olarak netleşmemiştir. DM ile pankreas ekzokrin yetersizliği (PEY) ilişkisi bilinmektedir ve az sayıda çalışmada PEY ile sarkopeni ilişkisi gösterilmiştir. Bu çalışmada Tip 2 DM’de PEY ile sarkopeni arasında olası bir ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine Mayıs-Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran 65 yaş üstü Tip 2 DM tanılı 120 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, Tip 2 DM ilgili verileri ve komplikasyonları sorgulanmış, mini nütrisyon değerlendirme testi kısa form ile malnütrisyon riski, PEY anketiyle PEY olasılığı değerlendirilmiş, el dinamometresi ile el kavrama gücü, 4 metre yürüme testi ile yürüme hızı ve biyoelektrik impedans analizi (BİA) ile kas kütlesi ölçülmüş, dışkı örneklerinden fekal elastaz düzeyi bakılmıştır. Sarkopeni tanısında EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Old People-2) kriterleri kullanıldı. Tip 2 DM hastalarında sarkopeni ile PEY arasında olası bağımsız bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: 120 hastanın %64.2’si (n=77) kadın, %35.8’i (n=43) erkekti. Ortalama yaş 70.4 ± 4.2 yıl, VKİ 29.6 ± 4.3 kg/m² bulundu. Hastaların %15.8’inde (n=19) malnütrisyon riski, %50.8’inde (n=61) obezite ve %59.1’inde (n=71) düşük kas kuvveti (erkeklerde %53.4, kadınlarda %62.3) ve %15’inde (n=18) apendiküler kas kütlesi indeksi (ASMİ) düşük bulundu (erkeklerde %25.6, kadınlarda %9.1). EWGSOP2 kriterlerine göre hastaların %10’unda (n=12, 7 erkek ve 5 kadın) kesin sarkopeni mevcuttu. Hastaların %22.5’inde (n=27) PEY saptandı. Tüm grupta sarkopeni ile D vitamini eksikliği arasında anlamlı ilişkili bulundu. Kadınlarda olası sarkopeni ile D vitamini eksikliği, erkeklerde ise olası sarkopeni PEY ile ilişkili bulundu. Erkek PEY hastalarında kas kuvveti düşüktü (p=0.002), kas kütlesi düşük bulunsada bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Sonuç: Bu bulgular, 65 yaş zeri Tip 2 DM’li erkeklerde PEY’in düşük kas kuvveti ile ilişkili olduğunu, sarkopeniye neden olabileceğini göstermektedir. 65 yaş ve üzeri sarkopenik Tip 2 DM erkek hastalarda PEY araştırılmalıdır. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diyabetes Mellitus, Sarkopeni, Pankreas Ekzokrin Yetersizliği



2. ABSTRACT

Introduction: Sarcopenia is an important geriatric syndrome that directly affects morbidity, mortality and quality of life. The prevalence of sarcopenia is higher in patients with Type 2 Diabetes mellitus (Type 2 DM). Increased insulin resistance and inflammation have been associated with sarcopenia in DM patients, those need more evidence. The relationship between DM and pancreatic exocrine insufficiency (PEI) is known, and few studies have shown the relationship between PEI and sarcopenia. In this study, we aimed to show a possible relationship between PEI and sarcopenia in old aged Type 2 DM patients.

Material and methods: We included 120 old aged (≥ 65 years) Type 2 DM patients to this prospective study those admitted to Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Outpatient Clinic, between May-December 2021. Characteristics of the patients, diseases and the complications were noted, malnutrition risk was screened with Mini-Nutritional Assessment-Short Form, PEY was screened with PEY test questionnaire, the hand grip strength was measured with a hand dynamometer, gait speed was evaluated with 4-meter walking test and muscle mass was measured with bioelectric impedance analysis (BIA). Fecal elastase test from stool sample was used to diagnose PEI. EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Old People-2) criteria were used for the diagnosis of sarcopenia. We investigated whether there is a possible independent relationship between sarcopenia and PEY in old aged patients with type 2 DM.

Results: Of 120 patients, 64.2% (n=77) were female and 35.8% (n=43) were male. Mean age was 70.4 ± 4.2 years, mean BMI was 29.6 ± 4.3 kg/m². Malnutrition risk was observed in 15.8% (n=19) of the patients, obesity in 50.8% (n=61), low muscle strength in 59.1% (n=71) (53.4% in men, 62.3% in women) and low appendicular muscle mass index (ASMI) in 15% (n=18) (25.6% in men, 9.1% in women). According to the EWGSOP2 criteria, 10% of the patients (n=12, 7 men and 5 women) had definite sarcopenia. PEI was diagnosed in 22.5% (n=27) of the patients. Vitamin D deficiency showed significant association with probable sarcopenia in the whole group, whereas probable sarcopenia was associated with vitamin D deficiency in women and PEI in men. Muscle strength was significantly lower in patients with PEI in men ($p=0.02$). Although muscle mass was also lower in men with PEI, that difference did not showed statistical significance.

Conclusion: Our results showed that PEI is associated with lower muscle strength in old aged Type 2 DM male patients. PEI should be investigated in old aged Type 2 DM patients with probable or definite sarcopenia. Further studies are needed.

Key words: Type 2 Diabetes mellitus, sarcopenia, pancreatic exocrine insufficiency



3.GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip 2 DM); yaşlılıkla beraber sıklığı giderek artan bir hastalıktır. 65 yaş üstü insanların dörtte birinden fazlası diyabet hastasıdır (1).

Tip 2 DM'li yaşlılarda; sarkopeni, fonksiyonel komorbiditeler, eşlik eden komorbid hastalıklar ve ani ölüm daha sık gözükmemektedir. Ayrıca diyabetik geriatrik popülasyon, diyabeti olmayanlara göre kognitif fonksiyonlarda bozulma, üriner inkontinans, demans, depresyon, kırılabilirlik ve polifarmasi açısından daha riskli konumdadır (1, 2).

Sarkopeni; düşük kas kuvvetinin temel belirleyicisi olan düşük kas gücünün öncülük ettiği, düşmeler, kırıklar, fiziksel sakatlık ve ölüm dahil olmak üzere artan olumsuz sonuç olasılığı ile ilişkili ilerleyici ve süregelen bir iskelet kası bozukluğudur(3). Özellikle birçok kronik hastalığın seyri sırasında gelişmekte, hastalık prognozunu ve hastanın yaşam kalitesini de kötü yönde etkileyebilmektedir.

Sarkopeni gelişiminin altında yatan mekanizmalar muhtemelen multifaktöriyeldir ve büyük ölçüde açıklığa kavuşturulmamıştır. İskelet kası, sürekli sentez ve yıkım yoluyla dönmeye devam eden dinamik bir organdır. İskelet kasındaki proteinlerin dönüşü karmaşık mekanizmalarla düzenlenir(2). İnsülin, kastaki dahil olmak üzere protein sentezini uyaran katabolik bir hormondur. İnsülin direnci yaşlanma ile artar ve sarkopeni indüksiyonunun altında yatan birkaç mekanizmada rol oynar(4). İnsülin reseptörlerindeki sinyalizasyon kusurları da kas sentezinin azalmasına neden olabilir(5). Kronik inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ile oksidatif stres, seks hormonları, büyüme hormonu ve insulin büyüme faktöründeki (IGF-1) değişiklikler sarkopeni etiyolojisinde önemli yer tutmaktadır(6-8). Tip 2 DM hastalarında artmış sarkopeni prevalansının altında yatan mekanizmaları belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tip 2 DM hastalarında sarkopeni sıklığı normal popülasyona göre belirgin olarak artmıştır ve bu birliktelik geriatrik popülasyonda daha da belirgindir. Özellikle daha yaşlı, daha uzun diyabet yaşı olan ve Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) değeri yüksek olan hastalarda sarkopeni sıklığı belirgin olarak artmıştır(9, 10).

Endokrin yetersizliğin olduğu diyabetik hastalarda, ekzokrin yetersizliğinde olabileceği düşüncesi, diyabetik hastalarda pankreas ekzokrin yetmezliği (PEY) sıklığının ve nedenlerinin

incelenmesi birçok çalışmaya konu olmuştur ve yapılan birçok çalışmada PEY sıklığı belirgin olarak artmıştır(11-14). Etiyopatogenezinde insülinin yokluğu ya da etkisini gösterememesi, diyabetin bir komplikasyonu olarak vaskülopatinin pankreasta atrofiye neden olması, diyabetin diğer komplikasyonu olan nöropatinin ekzokrin enzimlerin salgınım mekanizmasını bozması, β hücrelerinin yanı sıra ekzokrin hücrelere karşı da otoimmünite gelişmesi ve bir takım genetik faktörler suçlanmaktadır(15).

Yakın zamanlı birçok çalışmada kronik pankreatit ya da pankreas kanserli hastalarda sarkopeni sıkça araştırılmış ve bu hastalarda sıklıkla sarkopeni sıklığı artmış olarak bulunmuştur(16-18). Ancak bu hastaların ciddi katabolik bir süreçte olmaları sarkopeni sıklığını zaten arttırmaktadır. Literatürde yakın zamanlı bir çalışmada benign pankreas hastalıklarında da PEY ile sarkopeni arasındaki ilişki gösterilmiştir(19).

Literatürdeki bu gelişmelerden yola çıkarak; biz de benign ya da malign pankreas hastalığı olmayan ve parankim hasarına yol açmadan PEY gelişebilen Tip 2 DM tanılı hastalarda, sarkopeniyi ve PEY sıklığını araştırdık. Bu çalışmada Tip 2 DM'de PEY ile sarkopeni arasında olası bir ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

Tip 2 DM tanımı, sarkopeninin tanımı, tanı algoritması ve komplikasyonları, malnütrisyon tanımı, tanı algoritması, PEY tanımı, etiyolojisi bu başlık altında incelenmiştir. Ayrıca sarkopeni, PEY ve Tip 2 DM arasındaki ilişkiler ayrı başlıklarda irdelenmiştir.

4.1.DİYABETES MELLİTUS

4.1.1.TANIM

Diabetes mellitus, insülin eksikliği ya da insülin hücre içi etkisindeki dirençler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince metabolize edemediği, sürekli tıbbi takip gerektiren, kronik bir süreç ile giden bir hastalıktır. DM süresi uzadıkça ve kötü tedavi ve takip ile beraber makrovasküler (kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, serebrovasküler hastalıklar) ve mikrovasküler (diyabetik nefropati, diyabetik nöropati, diyabetik retinopati) komplikasyonlar hastalığa eşlik etmeye başlar ve hastalık takibi daha da zorlaşır(20). Diyabetle ilgili metabolik bozukluklarda primer rol oynayan etken insülin yetersizliği iken hastalıkla ilişkili makro ve mikro komplikasyonlarda temel rol hiperglisemidir.

Diyabetin en sık temel semptomları poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, iştahsızlık, halsizlik, kolay yorulma, açıklanamayan kilo kaybı, nispeten daha az görülenleri ise ağız kuruluğu, yineleyen mantar infeksiyonları ve görme bozukluklarıdır(20). Yine hastalar diyabetin komplikasyonları ya da metabolik sendromlar açısından taranırken de karşımıza gelebilmektedir. Özellikle yaşlı hastalarda bu şekilde Tip 2 DM hastalığı tanısı konulması sıklıkça görülmektedir.

Klasik olarak Tip 2 DM tanısında ölçümlerden, açlık kan şekeri(AKŞ) ≥ 126 mg/dL, HbA1C ≥ 6.5 , Oral glukoz yükleme testi (OGTT) sonrası 2. Saatte kan şekeri ≥ 140 mg/dL ya da DM semptomları olan bir hastada rastgele kan şekeri ölçümü ≥ 200 mg/dL değerlerinden bir tanesinin olması DM tanısını koydurmaktadır(21).

4.1.2. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

Tip 1 DM, tüm diyabetli kişilerin %5-10'unu oluşturur ve pankreasın hücresel immünite aracılı otoimmün hasarlanması nedeniyle olur. İmmün yıkımın belirteçleri arasında adacık hücre antikörleri, insülin, glutamik asit dekarboksilaz-65(GAD-65) ve tirozin fosfataz IA2 ve IA2β'ya karşı gelişen otoantikörler sayılabilir. Bu otoantikör gelişimleri ile adacık β hücre hasarı ile seyreden bir hastalıktır(22).

4.1.3. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

Diyabetik bireylerin yaklaşık %90-95'ini oluşturan Tip 2 DM, insülin bağımsız diyabet veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak da adlandırılır. Hastalarda sıklıkla insülin direnci ve genellikle rölatif insülin eksikliği vardır(22).

Spesifik etiyolojiler bilinmemekle birlikte, adacık β hücrelerinin otoimmünitesi ile hücre yıkımı meydana gelmez. Hastaların insülin rezervi sıklıkla normaldir. Hastaların çoğu obezdir ve obezitenin kendisi insülin direncinin sebeplerinden biridir. Tip 2 DM geç semptom gösterir ve genellikle tanısı da geç konur, hiperglisemi atak ve semptomları daha yavaş kendini gösterir. Bununla birlikte, bu tür hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon geliştirme riski altındadır.

4.1.4. SPESİFİK DİYABET MELLİTUS NEDENLERİ

Diğer diyabet nedenlerini; Gestasyonel DM, β hücre fonksiyonlarının genetik defekti, insülin etkisindeki genetik defektler, endokrin hastalıklar (Cushing, akromegali,glukagonoma vb.), ilaçlar(steroidler, interferon alfa, takrolimus vb.), infeksiyonlar(Rubella, kabakulak vb.) ve ekzokrin pankreas hastalıkları(pankreatojenik diyabet) olarak sayabiliriz.

4.1.4.1 EKZOKRİN PANKREAS HASTALIKLARINA BAĞLI GELİŞEN DİYABETES MELLİTUS

Pankreatojenik diyabet, ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı olarak gelişen diyabet tipidir. En sık kronik pankreatit zemininde gelişir(23). Pankreatojenik diyabet, akut, tekrarlayan ve

kronik pankreatit, kistik fibroz, hemokromatoz, pankreas kanseri, pankreatektomi ve pankreas agenezisine bağlı gelişen pankreatik ekzokrin yetmezliğin oluşturduğu pankreatik endokrin fonksiyondaki bozulma ile ortaya çıkan diyabet olarak tanımlanmıştır(24). Pankreatojenik diyabet patogenezi ilerleyici fibroz ve skleroz sonucu adacık hücre sayısı ve fonksiyonel kapasitesinin azalmasına dayanır(25).

Kronik pankreatit zemininde gelişen DM’de ekzokrin yetmezlik genellikle endokrin yetmezlikten önce gelişir. Bu yüzden karın ağrısı, steatore ve sindirim bozuklukları gibi bulgular evvelden mevcuttur. Hastalığın ileri evrelerinde glisemi labil seyredebilir ve hipoglisemi atakları sıklaşabilir. Bunun nedeni olarak β hücreleri olarak ise glukagon sentezleyen α hücrelerinin de zedelenmesi olarak düşünölmektedir(26).

4.2. SARKOPENİ

4.2.1 SARKOPENİ TANIMI

Kas kaybı olarak Türkçeye çevrilebilen sarkopeni, yaşlılarda sıklığı artarak görülen bir geriatrik sendromdur. Sarkopeni terimi, ilk olarak 1988 de Rosenberg tarafından önerilmiş; kas kütlesi ve kas gücünün progresif jeneralize kaybı olarak ifade edilmiştir(27). Bu tanımlamadan beri, yaşlanma sürecini anlamamız ve yaşlanma sürecinde meydana gelen değişikliklerin anlaşılması, yeni ölçüm teknikleri ve bu konuda artarak devam eden bilimsel çalışmalarla ile birlikte sarkopeninin çeşitli tanımları gelişti.

40 yaşından sonra sağlıklı yetişkinler her 10 yılda bir kas kütlelerinin yaklaşık %8'ini kaybeder. 70 yaşından sonra her on yılda bir %15'e kadar hızlanır(28). Kas kütlesi kaybı, yaşlı erişkinlerde güçteki azalma ile ilişkili olsa da, bu kas gücü azalması, eşlik eden kas kütlesi kaybından çok daha hızlıdır, bu da kas fonksiyonlarında bir düşüş oluşturur(29). Kas gücü kaybının, mortalite ve fonksiyonel bozulmayı arttırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur(30, 31). Clark BC ve Manini TM, yaşa bağlı kas gücü ve fonksiyon kaybını sarkopeniden ayrı olarak dinapeni olarak tanımlamışlardır(32). Bu ve benzer çalışmalar ışığında sarkopeniyi sadece kas kütle kaybı olarak yorumlamamak gerekmektedir beraber, yaşla beraber kas kütle kaybının da mortalite üzerinde belirgin artış yaptığı bilinmektedir(33). Sarkopeniyi tanımlarken hem kas gücü hem kütle kaybını değerlendirmek daha uygun olacaktır.

2009 yılında toplanan Sarkopeni Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group on Sarcopenia) sarkopeniyi, yaşla ilişkili tek başına veya artan yağ kütlesi ile birlikte iskelet kası kütlesi ve işlevi kaybı olarak tanımlamıştır(34). 2010 yılında oluşturulan Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubunu (European Working Group On Sarcopenia In Older People [EWGSOP]) konsensus raporunda sarkopeni tanımlamasını, düşük kas kütlelerine düşük kas kuvveti yada düşük fiziksel durumun eşlik etmesi olarak yapmıştır(35). Bu tanımlama, 2018'de yayınlanan EWGSOP2 konsensus raporunda sarkopeni, düşük kas kuvvetinin temel belirleyicisi olan düşük kas gücünün öncülüğünde, düşmeler, kırıklar, fiziksel sakatlık ve ölüm dahil olmak üzere artan olumsuz sonuç olasılığı ile ilişkili ilerleyici ve süregelen bir iskelet kası bozukluğu olarak yenilenmiştir(3). EWGSOP tarafından önerildiği gibi,

sarkopeninin tanımlanması, düşük kas gücü, düşük kas kütlesi ve düşük kas fonksiyonunun (kuvvet veya performans) birlikte ortaya çıkmasına dayanmalıdır.

Sarkopeni, tıp terminolojisinde bir hastalık olarak 2016 yılı itibariyle ICD-10 sınıflamasında yer almıştır(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems,Uluslararası İstatistiksel Hastalık Sınıflandırması ve İlgili Sağlık Sorunları)(36).

Yaşla sıklığı artan; düşme, fonksiyonel kayıp, hastaneye yatış riskinde artış, tedavi süresinde uzama, hayat kalitesinde azalma kırılabilirlikte artışa ve sonuç olarak mortalitede artışa yol açan sarkopeninin erken tanısı önemlidir(37-39).

4.2.2 EPİDEMİYOLOJİSİ

Sarkopeni prevalansı ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Daha önceki prevalans çalışmalarının derlendiği 60 yaş üzeri 58.404 kişiyi içeren 2017 yılına ait bir meta-analizde sarkopeni prevalansı %10 olarak saptanmıştır(40). 60 yaş üzeri 1006 kişi ile yapılan başka bir çalışmada ise bu oran %19.1, 80 yaş üzeri popülasyonda da %35.6 olarak bulunmuştur(41).

Sarkopeni görülme sıklığında yaşanan yer (ev, huzurevi, hastane) ve etnik köken de önemli yer tutmaktadır. Yaşlı popülasyonunda, önceki çalışmalarda bakımevlerinde ve hastaneye yatırılanlarda sarkopeni prevalansı daha yüksek bulunmuştur(42, 43). Çin’de 70 yaş üzeri popülasyonda sarkopeni oranı erkeklerde %12.3 kadınlarda %7.6 saptanmış(44), L.Lera ve ark. Çalışmasında 60 yaş üstünde saptadığı sarkopeni oranı %19 idi(41). Başka bir çalışmada prevalans, Biyoelektrik İmpedans Analizi (BIA) kullanıldığında, Asyalı olmayanlarda Asyalılardan iki cinsiyette de daha yüksekti (40). Türkiye’de ise, Hacettepe Üniversitesi Geriatri Bilim Dalı’nca yapılan bir tez çalışmasında sarkopeni sıklığı %16 olarak belirtilmiştir(45). Huzurevinde yaşayan Türk erkek yaşlılarda BIA ile kas kütlesinin değerlendirildiği çalışmada sarkopeni prevalansı % 85,4 bulunmuştur(46).

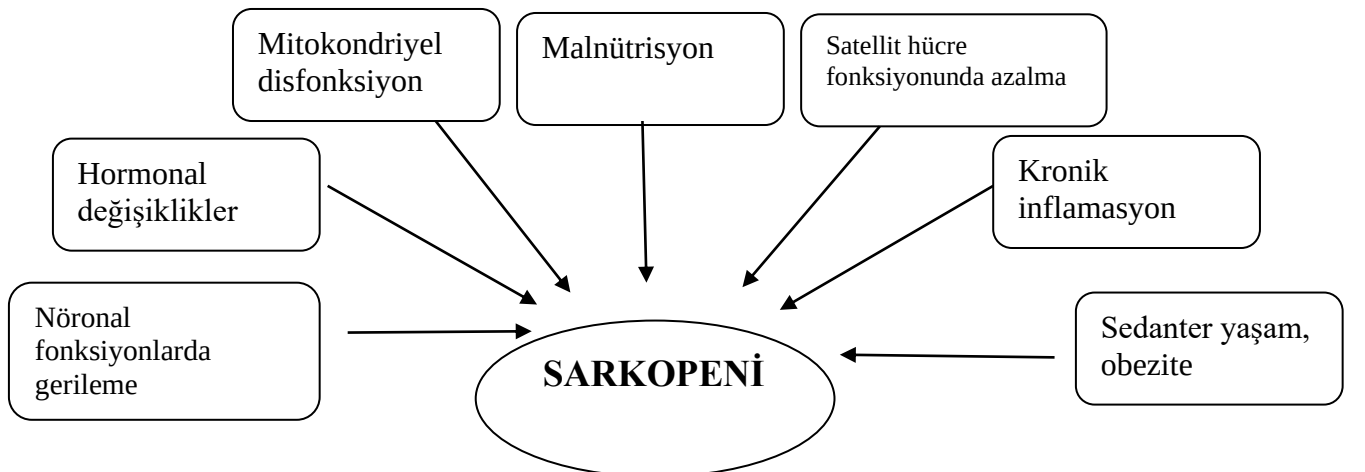
4.2.3 SARKOPENİ PATOFİZYOLOJİSİ

Yaşlanma, karmaşık ve henüz tam olarak anlaşılmamış mekanizmalar yoluyla hipertrofi ve rejenerasyon arasındaki denge ile işlev gören iskelet kası dinamiğini bozar(37). Sarkopeni,

iskelet kası protein sentezinde çeşitli mekanizmalarla olan orantısız bir azalmadan ve iskelet kası protein yıkımındaki artıştan kaynaklanır(34). Bu yıkım özellikle tip 2 kas liflerinde daha belirgindir. Yaşla beraber tip 1 kas lifinde daha belirgin artış olur, kas lifleri arasında yağlanma artışı gelişir ve tip 2 kas liflerinin satellit hücrelerinde azalma gerçekleşir(47-49). Kas dokusunda bulunan ve embriyonal miyoblastlara benzeyen satellit hücreleri sınırlı düzeyde yeni kas hücresi hücreleri oluşturabilmektedir. Otopsiler üzerinde kas kesit çalışmalarında tip 1 ve tip 2 liflerin ancak yarısı 90 yaşındaki bireylerde halen bulunmaktadır(50).

Kas boyutu, IGF-1(insülin büyüme faktörü) ve insülin tarafından modüle edilen fosfatidilinositol-3-kinazlar (PI3K)/Akt yolağı ile kontrol edilir. Bu hormonlar, insülin reseptör substratı 1'i fosforile etmek için ilgili tirozin kinaz reseptörleri ile etkileşime girerek protein sentezini uyarır ve kas hipertrofisini destekler. Sonuç olarak, PI3K/Akt etkinleştirilir ve mTOR'u uyarır. mTOR, S6 protein kinazı ve 4E-bağlayıcı protein 1'i fosforile eder ve sonuçta miyofibrilde protein sentezi olur(51, 52). PI3K/Akt yolağı ile kontrol altında tutulan FoxO transkripsiyon faktörleri, yaş ile beraber PI3K ve mTOR azalması ile beraber ubiquitin-proteazom sistemi tarafından dengede tutulan protein denatürasyonunda artışa yol açarlar(53). Miyostatin, negatif bir regülatörü olan Smad2 / 3 transkripsiyon faktörlerini fosforile ederek protein denatürasyonuna neden olur. IGF-I/PI3K/Akt yolu, miyostatine bağımlı sinyalleşmeyi engellese de, miyostatin-Smad yolunun, protein sentezini teşvik etmede Akt'yi engellediği öne sürülmüştür(52, 54) . Miyostatin seviyeleri, immobilitate ve kaşeksi durumlarında kas atrofisi ile birlikte artar. İskelet kasındaki protein sentezi ve bu homeostaz, büyüme hormonu, IGF-1 , insülin ve testosteron sentezi, yeterli beslenme ve egzersizle desteklenir(55, 56) .

Şekil 1: Sarkopeni gelişim mekanizmaları



4.2.4. SARKOPENİ RİSK FAKTÖRLERİ

Düşük protein ve kalori alımı, mikronütriyent eksiklikleri, malabsorbsiyon, anoreksi, sedanter hayat şekli, romatizmal hastalıklar, kardiyak ve pulmoner hastalıklar, diyabet, kanser, kronik karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, nörolojik hastalıklar, hastaneye başvuru ve ilaç ile ilişkili durumlar sarkopeni için risk teşkil etmektedir(37).

4.2.5. SARKOPENİ TANISI

Sarkopeni tanısı iki aşamalıdır. Öncelikle klinisyenin sarkopeni riskini değerlendirdiği SARC-F(Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs, and Falls) anketi uygulanır, uygun hastalarda ise kas kuvveti, kütlesi ve fiziksel aktiviteyi değerlendirmek amacıyla sarkopeni testlerine geçilir. Sarkopeni klinik şüphesi yüksekse klinisyen tarafından SARC-F anketi yapılmadan direkt sarkopeni testlerine de geçilebilir(3).

4.2.5.1 SARKOPENİ ÖN DEĞERLENDİRMESİ

2018’de güncellenen EWGSOP2’de sarkopeni tanısı için öncelikle kuvvet, yardımsız yürüme, bir sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşmenin sorgulandığı SARC-F anketi ile tarama yapılması önerilir.

SARC-F Anketinden alınan 4 ve üzeri puan sarkopeni için anlamlıdır

Tablo 1: SARC-F anketi

	SORU	PUANLAMA
Kuvvet	4.5 kg’lık bir ağırlığı kaldırmada ve taşımada ne kadar zorlanıyorsunuz?	Hiç : 0 Biraz : 1 Çok fazla veya hiç yapamıyorum: 2
Yürürken yardım alma	Oda içinde hareket ederken ne kadar yardım/destek	Hiç : 0 Biraz : 1

	alıyorsunuz?	Çok fazla/ yardımcı alet kullanıyorum veya hiç yapamıyorum: 2
Sandalyeden kalkma	Yataktan veya sandalyeden kalkarken ne kadar zorlanıyorsunuz?	Hiç : 0 Biraz : 1 Çok fazla veya yardımsız yapamıyorum: 2
Merdiven çıkma	Bir kat merdiven veya 10 basamak çıkarken ne kadar zorlanıyorsunuz?	Hiç: 0 Biraz: 1 Çok fazla veya hiç çıkamıyorum: 2
Düşme	Son bir yıl içinde kaç kere düştünüz?	Hiç: 0 1-3 kere: 1 4 ve üzeri: 2

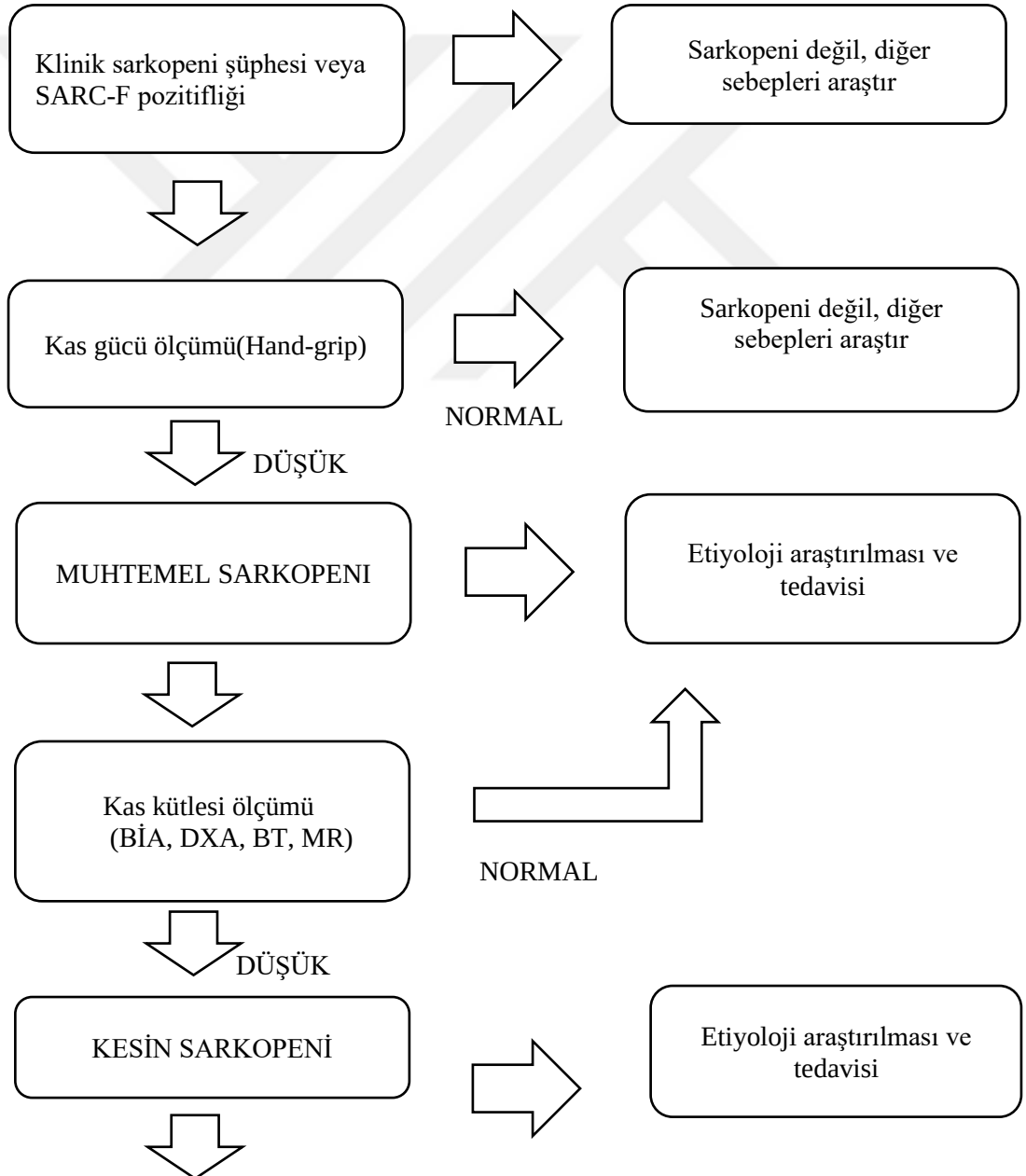
4.2.5.2. SARKOPENİ TANI ALGORİTMASI

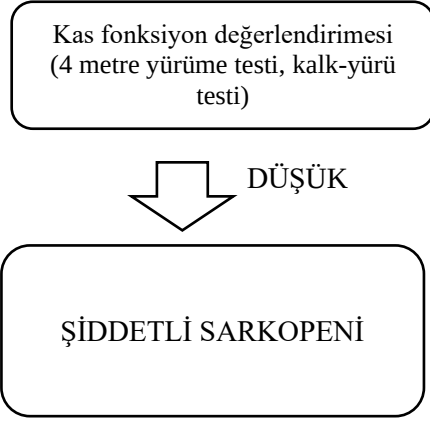
SARC-F testinde 4 ve üzeri puan alanlarda ya da sarkopeni klinik şüphesi varsa kas gücü, kütlesi ve fonksiyonlarının değerlendirilmesini öngörebilecek sarkopeni tanı testlerine geçilir.

Kas kuvveti, el dinamometresi ile ölçülen el kavrama testi (Hand grip) ile değerlendirilir. Normalde erkeklerde 27 kg ve üzeri, kadınlarda 16 kg ve üzeri olmalıdır. Bu değerlerin altındaysa kişinin kas kuvveti yetersizdir ve bu kişide OLASI SARKOPENİ mevcuttur. Rutin klinik uygulamalarda bu aşamada sebep araştırılmasına başlanması ve uygun tedavinin başlanması önerilir. İkinci basamak kas kütlesinin ölçümüdür. Bu amaçla Dual-Energy X-Ray Absorbsiyometri (DXA), Biyoelektriksel impedans analizi (BİA) gibi yöntemler kullanılabilir. BİA cihazı ile hem iskelet kas kütlesi (SMM) hem apendiküler kas kütlesi (ASM) ölçümü yapılabilir. ASM normalde kadınlarda 15 kg ve üzeri; erkeklerde 20 kg ve üzeri olmalıdır. Kas kütlesini değerlendirmek için daha duyarlı olabilecek başka bir diğer yöntem, boya göre düzeltme yapılmasıdır. İskeletal ve apendiküler iskelet kütlesi, boyun metrekaresine bölünür

(SMMİ ve ASMİ). ASMİ için normal değerler erkeklerde 7 kg/m² ve üzeri kadınlarda ise 5.5 kg/m² ve üzeridir. Kas kuvveti düşük olup kas kütlesi de düşük bulunduğunda KESİN SARKOPENİ tanısı konulur. Son basamak fiziksel aktivite değerlendirilmesini içerir. Yürüme hızı ve sandalyeden kalk yürü testi bu amaçla kullanılır. Normal kas fonksiyonlarına sahip bir kişinin normal tempo ile yürürken yürüme hızı 0.8 m/s nin üzerinde olmalıdır. Kalk yürü testinde kişi bir sandalyeden kalkar ve 4 metre mesafeyi yürür. Bu sürenin ise 20 saniyenin altında olması gerekmektedir. Kas kuvveti ve kütlesi düşük bulunanlarda, fiziksel aktivitenin de düşük bulunması ŞİDDETLİ SARKOPENİ tanısı koydurur(3).

Şekil 2: Sarkopeni Tanı Algoritması





Tablo 2: EWSGOP2 Sarkopeni tanısında kullanılan değerieler

	Erkek	Kadın
Kas gücü (kg)	<27	<16
Appendiküler iskelet kas kütlesi / boy ² (kg/m ²) (ASMI)	<7	<5.5
Yürüme hızı (m/s)	≤ 0.8	≤ 0.8
Kalk yürü testi (s)	≥20	≥20

4.2.6. SARKOPENİ VE DİĞER GERİATRİK SENDROMLAR

Sarkopeni ayırıcı tanısında malnütrisyon, kaşeksi ve kırılğanlık yer almaktadır.

Kas gücü normal iken azalmış kas kütlesi sarkopeniden ziyade malnütrisyonu; bozulmuş kas fonksiyonunun eşlik ettiğı kas kütlesi kaybı ise sarkopeniyi düşündürür. Malnütrisyon Küresel Liderlik Girişimi(The Global Leadership Initiative on Malnutrition), yetersiz beslenmenin üç önemli kriterinden kas kütlesinin azalmasını ön planda tutmuştur ve sarkopeninin yeni EWGSOP2 tanımı da artık sarkopeni algoritmasında öncelikle kas gücü ve fonksiyonuna odaklanmıştır(57). Malnütrisyon ayrıca, ayrı bir başlık olarak anlatılacaktır.

Hem kaşeksi hem de sarkopeni, morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli bir kas disfonksiyonu ile karakterizedir. Kaşeksi, kanser ve diğer kronik hastalıklarla ilişkili, vücut ağırlığı kaybı, kas ve yağ dokusu kaybı ve iltihaplanma ile seyreden ve sıklıkla anoreksi ile ilişkili olan multisistemik sendromdur. Kaşektik hastanın iskelet kasında meydana gelen ana olay, iskelet

kası proteoliz oranındaki belirgin artmadır. Sarkopenik hastalarda kas proteolizi de artmış olsa da, temelde protein sentezinde azalma daha önemlidir(58) .

Kırılgnlık, bireyin artan yatağa bağımlılık ve/veya ölüm riskine karşı savunmasızlığını artıran, azalan güç, dayanıklılık ve azalmış fizyolojik işlev ile karakterize birçok nedeni ve eşlikçisi durumu olan tıbbi bir sendromdur(59) . Kırılgnlık, istemsiz kilo kaybı, düşük kavrama gücü, yavaş yürüme hızı ve düşük fiziksel aktivite içeren zayıf fenotip ile karakterizedir ve sarkopeni ile bu özellikleri bakımından benzeşmektedir(37, 60). Fiziksel kırılgnlık ve sarkopeni yakından ilişkilidir ve sarkopeni, fiziksel kırılgnlığın biyolojik alt tabakası olarak tanımlanmıştır.

B.Davies ve ark. 65 yaş üstü normal popülasyonda yaptığı kesitsel çalışmada, sarkopenik hastalarda kırılgnlık prevalansını %8.2; kırılgn hastalarda ise sarkopeni prevalansı %40.2 saptamıştır ve sarkopeninin kırılgnlık tanısı için duyarlılığının düşük ancak özgüllüğünün yüksek olduğunu belirtmiştir(61).

Şekil 3: Kırılgnlık ve sarkopeninin kesişim kümeleri



4.2.7. SARKOPENİ VE MALNÜTRİSYON

Malnütrisyon, bir veya birden daha fazla besin ögesinin eksikliği sonucu vücutta ortaya çıkan patolojik değişikliklerdir. Makro besin öğeleri (proteinler, karbonhidratlar ve lipitler) ve/veya mikro besin öğelerinin (eser elementler ve vitaminler) yetersiz alındığında vücutta bazı fiziksel ve metabolik değişiklikler oluşur. Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Birliği (ESPEN) malnütrisyonu, enerji, protein ve diğer besin öğelerinin az veya çok alımı sonucu vücut ölçüleri, kompozisyonu ve fonksiyonlarında fark edilir düzeyde bozulmaya yol açan ve bununla birlikte sağkalımı azaltan bir patolojik durum olarak nitelemiştir(62).

Sarkopeni kırılğanlığın bir alt tabakasıdır, malnütrisyon ile sarkopeni arasındaki yakın ilişki, malnütrisyon ile kırılğanlık arasında da bir bağlantı olduğunu düşündürür(63). Yetersiz beslenme ile gelişen istemsiz kilo kaybı, ileri yaş ile beraber daha da belirginleşen iskelet kas kütlesi kaybıyla ilişkilidir. Bu da hem kas kütlesi hem de kas gücü azalması ile gelişen sarkopeni riskini artırır. Bu iki antite sıklıkla birlikte görüldüğünden, bu da “sarkopeni malnütrisyon sendromu” terimini ortaya çıkarmıştır(64).

2016 yılındaki 240 çalışmanın incelendiği meta-analizde malnütrisyon oranı toplumda %3.1, poliklinik hastalarında %6, yatan hastalarda ise %22 oranında hesaplanmıştır(65). İstanbul Tıp Fakültesi geriatri polikliniğinde takipli hastaların beslenme durumları Mini Nutrisyonel Değerlendirme Anketi (MNA) ile taranmış malnütrisyon oranı %13, malnütrisyon riski oranıysa %31 olarak hesaplanmıştır(66).

Yaşlılarda, ayaktan poliklinik hastalarında malnütrisyon taramasında en sık olarak Mini Nutrisyonel Değerlendirme Anketi (MNA) kullanılır. MNA 15’i hastaya sorular yönelterek, 3’ü antropometrik ölçümle oluşan ve 30 puan üzerinden hesaplanan bir ankettir. İlk 6 sorudan oluşan ilk kısımda(MNA-sf= MNA kısa form) birey 14 puan üzerinden 12 ve üzeri puan aldıysa malnütrisyon riski düşük kabul edilip teste devam edilmez. 8-11 puan almışsa malnütrisyon riski olarak değerlendirilip, geri kalan 12 soruya geçilir. Testin tümüne göre <17 puan malnütrisyonu, 17-23 puan arası malnütrisyon riskini ve 23-30 puan arası ise normal

nütrisyon durumunu gösterir. Yine MNA-SF'ten 7 puan ve altı da direkt malnütrisyonu göstermektedir.

Tablo 3a: MNA-SF anketi

Son 3 ayda iştah azalması, sindirim sorunları, çiğneme ve yutma güçlüğü, nedeni ile besin tüketiminde azalma oldu mu? 0= Şiddetli iştah kaybı 1=Orta derecede iştah kaybı 2=İştah kaybı yok	4. Son 3 ayda hastanın psikolojik stres ya da akut hastalık yakınması oldu mu? 0: Evet 2:Hayır
Son aylarda ağırlık kaybı var mı? 0= 3 kg den fazla 1= Bilinmiyor 2=1-3 kg 3= yok	5. Nöropsikolojik sorunları oldu mu? 0= Ciddi demans ya da depresyon 1=Hafif demans 2= Psikolojik sorun yok
Hareketlilik ? 0=Yatak ve sandalyeye bağımlı 1=Yatak ve sandalyeden kalkıyor fakat dışarı çıkamıyor 2=Dışarı çıkabiliyor	6. Beden kitle indeksi (ağırlık/(boy) ²) 0= 19 dan az 1= 19-21 2= 21-23 3= 23 den fazla
12-14 puan: Sarkopeni riski yok. 8-11 puan ve altı : Malnutrisyon riski <8 puan: Malnütrisyon var	

Tablo3b: MNA-SF anketi (testin ileri kısmı)

7. Bağımsız yaşama (Hastane ve bakımevi dışında) ? 0= Hayır 1= Evet	13. Yemek yeme şekli nasıl? 0= Yardımcı ile 1= Güçlkle kendi kendine 2=Hiç sorunsuz kendi kendine
8. Günde ≥ 3 ilaç alıyor mu? 0= Evet 1= Hayır	14. Beslenme sorunu var mı? (kendi görüşü) 0= Majör malnutrisyonlu 1= Bilmiyor veya orta düzeyde 2=Beslenme sorunu yok

9. Deride dokununca acıma veya deri yaralanmaları var mı? 0= Evet 1= Hayır	15. Protein alımı A)Günde 1 porsiyon süt ve süt ürünü tüketiyor mu? B) Haftada ≥ 2 porsiyon kurubaklagil veya yumurta tüketiyor mu? C) Her gün et-balık-tavuk tüketiyor mu? 0= 0-1 evet 0.5= 2 evet 1= 3 evet
10. Hasta günde tam olarak kaç öğün yemek yiyor? 0= 1 öğün 1= 2 öğün 2= 3 öğün	16. Aynı yaştaki insanlarla karşılaştırıldığında kendi sağlığı konusunda ne düşünüyor? 0= iyi değil 0.5= bilmiyor 1= iyi 2= çok iyi
11. Her gün 2 veya daha fazla porsiyon sebze-meyve tüketiyor mu? 0= Hayır 1= Evet	17. Üst orta kol çevresi? 0= <21 cm 0.5= 21-22 cm 1= >22 cm
12. Günde kaç bardak sıvı tüketiyor? (su, meyve suyu, çay, kahve, süt..) 0= <3 bardak 0.5= 3-5 bardak 1= >5 bardak	18. Baldır çevresi ? 0=<31 cm 1= ≥ 31 cm

İngiltere Parenteral ve Enteral Beslenme Birliği tarafından 2003'te geliştirilen 'Malnutrition Universal Screening Tool' (MUST), ESPEN tarafından 2002 yılında geliştirilen Nütrisyonel Risk Taraması (NRS-2002) diğer kapsamlı malnütrisyon tarama testleridir.

Nütrisyon desteği, sarkopeninin hem önlenmesinde hem de tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır . Yeterli protein sağlanması, D vitamini , antioksidanlar ve uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri içeren diyetler hasta bazında değerlendirilip önerilmelidir.(67)

4.2.8. SARKOPENİ TEDAVİSİ

4.2.8.1. EGZERSİZ YÖNTEMLERİ

Sarkopeninin patofizyolojisini anladıkça farklı tedavi modelleri geliştirilmeye başlanmıştır. Dirence dayalı kuvvet attırıcı egzersizlerle fiziksel aktivite, sarkopeniyi yönetmek için birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Direnç temelli egzersizler; aletli ağırlık, serbest ağırlık, elastik terapi bantlarına ve vücut ağırlığının kendisine karşı direnç kullanarak iskelet kası kasılmasını arttıran bir fiziksel aktiviteyi ifade eder(68). Aerobik egzersiz eğitiminin de ayrıca insülin direncini azalttığı düşünülmektedir(69). Direnç eğitiminin faydalarının çoğunun sarkopeni olup olmadığına bakılmaksızın tüm yaşlı yetişkinler için geçerli olduğunu belirtmekte de fayda var.

Kombine egzersiz; aerobik, direnç, esneklik ve/veya denge egzersizlerinin birleşimi ile açıklanabilir. Cruz-Jentoff ve ark. 2014 yılındaki sistemik derlemesinde çalışmada gelişmiş kas gücü ve fiziksel performans saptanmasına rağmen, yedi çalışmadan sadece üçünde kas kütlesinde artış saptanmış(70).

4.2.8.2. BESLENME ÖNERİLERİ

Nütrisyon desteğinin, kas gücü ve fiziksel aktivitede egzersiz müdahalelerine benzer katkıları olduğu düşünülmektedir. Sarkopenik hastalarda, önerilen günlük protein alımı, böbrek yetmezliği olan hastalar dışında >1.2 g/kg'dır. Protein ve esansiyel aminoasit (EAA) desteğinin katkı sağlayacağı her ne kadar düşünülse de bu konudaki klinik çalışmalarda net görüş birliği yoktur. E.L.Dillon ve arkadaşlarının çalışmasında egzersizle birleştirildiğinde, EAA desteği 3 aylık süreçte bacak kas kütlesini ve kas gücünü iyileştirdi, ancak fiziksel performansı iyileştirmedi(71). 5 ayrı çalışmayı değerlendiren bir meta analizde, protein desteğinin kas kütlesi ve fiziksel performansta anlamlı bir değişiklik saptanmadığı gösterilmiştir(70). Yine bu meta analizde, β -hidroksi- β -metilbutirat (β -HMG) desteğinin incelendiği 4 çalışmada örneklem sayısı düşük olmasına rağmen, hastalarda kas gücünü arttırdığı gösterilmiştir(70). β -HMG, arginin ve lizin takviyesi verilerek yapılan bir çalışmada hem kas gücü hem de fiziksel aktivitede artma saptanmıştır(72).

4.2.8.3. SARKOPENİYE FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR

Sarkopeninde henüz rutin olarak kullanılan farmakolojik bir tedavisi yoktur. Geliştirilmekte olan ilaçların çoğu, kas kütlesi ve miyofibril kaybına odaklıdır. Fakat sarkopeni tedavisi için kas kütlesinde artışa, kas gücü ve fiziksel performansın da eşlik etmesi gerekmektedir. Selektif androjen reseptör modölatörleri(SARM), anabolik etkiyle kas kütlesi ve kemik dokusunda artış sağlamaktadır. MK-0773, kas dokusunda seçici afinite göstererek kas fonksiyonlarına katkıda bulunan seçici bir androjen reseptör modölatörüdür. MK-0773 tedavisi alan sarkopenik hastalarda, kas kütlesinde artış saptanmasına rağmen, kas kuvveti ve fiziksel performansta düzelme saptanmamıştır(73).

Dikkat çekici yeni çalışmalar, miyostatin-aktivin yolağı üzerine yoğunlaşmıştır. Miyostatin, aktivin A olmak üzere kas içi protein sentezinin inhibe eden yolaklardır. Bu yolakların ligandları üzerinden anti myostatin antikor tedavileri domagrozumab ve özellikle myostatine bağlı bir human monoklonal antikor landogrozumab geliştirilmiştir. Her ikisinin de kas gücünde belirgin artışa rağmen kas gücünde belirgin değişiklik saptanmamıştır(74). Bimagrumab ise tip 2 aktivin reseptörlerinin monoklonal antikorudur. Randomize kontrollü bir çalışmada bimagrumab, kas kütlesinin yanı sıra kas gücü ve fiziksel performansta da artış sağlamıştır(75).

4.3. SARKOPENİDE TİP 2 DİYABET VE İNSÜLİN DİRENCİNİN ROLÜ

Sarkopeni gelişimine katkıda bulunan birçok mekanizma arasında insülin direnci ve diyabet önemli bir yer tutmaktadır. Tip 2 DM, hem insülin direnci ve uzun süreli hiperglisemi ile hem de hastalık süresi ile gelişen komplikasyonlarıyla sarkopeniye ciddi bir zemin hazırlamaktadır. Kore Sarkopenik Obezite Çalışmasında, Tip 2DM'li hastaların, kontrol grubuna göre üç kat daha düşük iskelet kası kütlesine sahip olduğu gösterilmiştir (76). Yine başka bir çalışmada, Tip 2 DM'si olan yaşlı kadınlarda, diyabetik olmayanlara göre 5 yıllık takiplerinde uyluk kası miktarında daha fazla azalma oldu (77). Kötü regüle diyabette sarkopeni riski ve sıklığını arttırmaktadır (78). Kötü regüle diyabette muhtemelen katabolik süreç ile ciddi protein yıkımı ile ilintilidir (79).

Yine DM komplikasyonları değerlendirildiğinde, diyabetik nöropatide iskelet kasını uyarıcı sinirlerdeki hasarlanma sarkopeni sıklığında artış ile karşımıza çıkabilmektedir(80). Kas gücündeki bozulmaya zamanla kas kütlesinde azalma ve ciddi otonom nöropati gelişmesi ile beraber fiziksel performansta azalma eşlik eder. Kronik böbrek hastalığına ilerleyici diyabetik nefropati de artmış katabolik süreç ve protein kaybı ile sarkopeniye eşlik eder(81). Kardiyovasküler(KV) hastalıklar, diyabette ateroskleroz zemininde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır ve morbidite ile mortalitenin en önemli nedenidir. Ateroskleroz, artmış oksidatif stres, ciddi inflamasyon yükü ile sarkopeniye katkıda bulunmaktadır. Periferik arter hastalıkları(PAH) özellikle gelişen ayak yaraları ile immobilitateye yol açması ile fiziksel performansta azalma ile başlayan süreç ile sarkopeniye katkıda bulunmaktadır(82).

İlerleyen yaşla birlikte cilt altı yağında azalma ve periferik insülin duyarlılığının azalmasında rol oynayabilecek visceral yağda artış olur. Kas kütlesi, 60 yaşından sonra yılda %1,5-%3, 75 yaşından sonra daha da hızlı bir şekilde azalır(83). Kas glukoz tüketen temel organlardan olup, azalan kas kütlesi, artan insülin direncine yol açar. Kas dokularında lipid birikimi ve mitokondriyal fonksiyonda azalma, kas dokusunda insülin duyarlılığının azalmasına neden olan diğer faktörlerdir(84). Yaşlanma ile pankreas β -hücre disfonksiyonu ve artan β -hücre apoptozunun bir kombinasyonu nedeniyle insülin sekresyonunda yılda %0.7'lik bir azalma gelişir ve glukoz intoleransı olan bireylerde β -hücre kütlesinde %50'ye varan azalma saptanmıştır(85).

İnsülinin kas içi protein sentezini teşvik eden bir anabolik etkisi vardır, bu nedenle yaşlanma ile ilişkili olarak azalan insülin sekresyonu ve artan insülin direnci, kas yapısı ve fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir(86).

4.3.1. SARKOPENİK OBEZİTE

Sarkopeni ve obezitenin patojenik mekanizmaları sinerjik olarak bağlantılı görünmektedir ve yaşlanan popülasyonlarda tüm nedenlere bağlı ölüm riskini artırmaktadır. Yaşlanma ile birlikte vücut kompozisyonunda değişiklikler meydana gelir. Vücut yağı, yedinci dekata kadar artar ve bundan sonra azalır. Vertebral kompresyonla boy kısalır ve VKİ gibi antropometrik ölçümleri etkiler. Dördüncü dekatta zirveye çıktıktan sonra kas kütlesi azalmaya başlar, çoğunlukla yağsız kütlenin yerini yağ dokusu alır. İleri yaşta dinlenme halindeki bazal enerji ihtiyacı azalır, bu da kilo alımına katkı sağlar. Tüm bu değişiklikler nedeniyle sarkopenik obezite sıklığı yaşla artar(87).

Azalmış kas kütlesi ve artmış yağ doku ile karakterize olan sarkopenik obezitenin tanısı antropometrik ölçümler yanıltıcı olabileceğinden zordur. Üst kol ve baldır çevresi ölçümleri genelde yanıltıcı olmaktadır Obez kişilerde sarkopeniyi tanımlayan iskelet kası kütlesi miktarı obez olmayan kişilere göre farklı olabileceğinden, hem kas hem de yağ kompartmanlarını içeren göreceli ölçümler sarkopenik obeziteyi daha iyi tanımlar(88). EWSGOP 2010 yılı konsensusunda obez hastalarda sarkopeni değerlendirilmesinde appendiküler kas kütlesi ölçümünde DXA'yı önermektedir(35).

4.4. PANKREAS EKZOKRİN YETMEZLİĞİ

Pankreas ekzokrin yetmezliği (PEY), normal sindirimi sağlayamama ile sonuçlanan ekzokrin pankreas enzimlerinin eksikliği ile tanımlanmaktadır. Besin maddelerinin ve de özellikle yağ emilim bozukluğu ile bu yetersiz sindirim, duodenuma salgılanan pankreas enzimleri(özellikle de lipaz ve tripsin) seviyeleri %5-10'unun altına düştüğünde belirginleşir(89).

Primer PEY, pankreasın fonksiyonel parenkim kaybı veya innervasyonundaki değişiklikler sebebiyle pankreas enzimlerinin yeterince sentezlenememesine, sekonder PEY ise, enzimlerin sentezlenmesine rağmen, postprandiyal besinler ile duodenumda uygun zamanda karşılaşmaması (by-pass ameliyatlarına bağlı) ya da gastrinoma gibi hiperasidite durumlarında inaktif olması gibi nedenlere bağlı gözlenir(15).

Tablo 4: PEY'in fizyopatolojik nedenleri(90)

I- Fonksiyonel parenkim kaybı • Kronik pankreatit • Kistik fibroz • Pankreas cerrahisi • Pankreatik tümörler
II-Sağlam parenkime rağmen sekresyonda azalma • Pankreatik kanal obstrüksiyonları(taş,kitle) • Endojen salgı uyarısında azalma (Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, DM) • İntraluminal inaktivasyon
III-Yemek sonrası asenkroni • Gastrik by-pass cerrahileri • Kısa barsak sendromu • Crohn hastalığı, Diyabetik gastroparezi

PEY belirtileri arasında steatore, ishal, karın ağrısı, şişkinlik yer almaktadır. PEY ayrıca yetersiz beslenme, kilo kaybı, yağda çözünen vitaminler(A,D,E,K) ve elementlerin(kalsiyum, folik asit, tiamin, çinko) eksiklikleri ile ortaya çıkan osteoporoz, osteomalazi, güçsüzlük gibi yaşam kalitesini bozan sonuçlar doğurmaktadır(91).

PEY'in en sık nedeni kronik pankreatitir. Özellikle alkole bağı kronik pankreatitte PEY daha sık gözükmemekte ve daha erken ortaya çıkmaktadır(92). Yine pankreas cerrahisi ve kanseri de hem sıklık hem de PEY gelişme yüzdesi açısından PEY etiyojijisinde önemli bir yer tutmaktadır. PEY nedenleri tabloda sıralanmıştır(93).

Tablo 5: PEY nedenleri

1. Kronik pankreatit	7. Diyabetes mellitus
2. Kistik Fibroz	8. Ciddi malnütrisyon
3. Pankreas cerrahisi	9. Zollinger Elinson Sendromu
4. Pankreas kanseri	10. Gastrik by-pass cerrahileri
5. Pankreas kanal obstrüksiyonları (taş, kitle)	11. İnce barsak hastalıkları (Çölyak, Crohn vb.)
6. Tekrarlayan akut pankreatit	12. Diğer (Kronik böbrek yetmezliği, HIV enfeksiyonu)

PEY, direkt ve indirekt yöntemlerle değerlendirilebilir. Direkt yöntemler ile ekzokrin pankreas değerlendirilmesi kolesistokinin-pankreoizimin ve sekretin injeksiyonu sonrası mide ve duodenum sıvılarının endoksopi ile çift lümenli tüp ile alınıp enzim konsantrasyonlarının ölçülmesi esasına dayanır. Direkt testlerin zorluğu ve ulaşma sorunu nedeniyle bugün PEY tanısı, hemen daima indirekt testlerle araştırılmaktadır. Altın standard dışkıda yağ katsayısını değerlendirmek olsa da uygulanabilirlik zorluğu nedeni ile hemen daima PEY tanısında sıklıkla tek dışkı örneğinin değerlendirmede etkin olduğu Fekal elastaz 1(FE 1) testi kullanılmaktadır. İndirekt testler avantaj ve dezavantajları ile tabloda belirtilmiştir.(94, 95)

Tablo 6: Pankreas enzim yetmezliği tanısında kullanılan indirekt testler

Test	Avantaj	Dezavantaj
CFA	Altın standart	72 saat gaita toplama; 5 gün boyunca 100 g/gün yağ diyeti; eş zamanlı PERT alamama
¹³ C-trigliserit (¹³ C-MTG) nefes testi	Duyarlılığı %90'dan fazla, Kolay uygulanabilirlik; hafif şiddetli PEY'de duyarlılık	Uygulanan Merkez azlığı

Fekal elastaz 1	Kolay uygulanabilirlik, Tek dışkı örneği; PERT ile eş zamanlı alınma	Hafif PEY, sulu dışkı örneği ve ince barsak hastalığında düşük duyarlılık
Fekal kimotripsin	Tek dışkı örneği	Düşük duyarlılık; eş zamanlı PERT alamama
Sekretin injeksiyonlu MRKP	Morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler	Uygulanan Merkez azlığı
Asit steatokrit	CFA ile tek örnekte lineer korelasyon; taramada iyi	Yoğun yağ içerikli diyet; 24-72 saat gaita toplama
CFA: Coefficient of fat absorption, PERT: Pankreatik enzim replasman tedavisi, MRKP: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi		

PEY tanısı alan hastalardan, kilo kaybı yaşayan, CFA testinde dışkı yağ atılımı 15 gr'dan fazla olanlar ve steatore semptomları olanlar pankreas enzim replasman tedavisi(PERT) için mutlak adaylardır(96). Daha hafif steatoresi olan, vitamin eksikliği olan ve malnütrisyon parametrelerinde(albumin, transferrin) düşüklük saptanan hastalarda PERT'in hastaların mevcut duruma katkısı gözlenmiştir(97). Bu açıdan klinik yakınması ve bulgusu olan hastalarda PERT önerilmektedir. Diyetten yağın azaltılması yağda çözünen vitaminlerin emiliminin azalmasına neden olacağından önerilmemektedir. Enzim preparatları yemeklerle birlikte alınmalı en az 30 000 IU aktif lipaz içerecek şekilde olmalıdır, etkinliği 20-60 dakikada maksimuma ulaşır. 3-4 saat etkinliği devam eder(90).

4.5. TİP 2 DİYABETES MELLİTUSTA PANKREAS EKZOKRİN YETMEZLİĞİ

Diyabette GİS semptomları (karın ağrısı, şişkinlik, ishal) sıkça olmaktadır. Bunların nedenleri arasında ilaç (metformin, GLP-1 agonistleri) yan etkileri, diyabetik gastroparezi, irritabl barsak hastalığı, bakteriyel aşırı çoğalma, çölyak hastalığı, atrofik gastrit gibi hastalıkların eşlik etmesi ve PEY yer almaktadır. Johnson ve ark. 2017 yılında PEY’i bu diğer kliniklerden ayırabilmek amacıyla hasta semptomları bazlı bir test geliştirmişlerdir(98).

Diyabetes mellitus, PEY’in önemli nedenleri arasında yer almaktadır. PEY diyabetiklerde yaygındır, farklı çalışmalarda tip 1 DM’de %25-74 tip 2 DM’de %28-54 oranlarında PEY saptanmıştır(95). Hastalık yaşı, yüksek A1C değerleri, mikrovasküler komplikasyon varlığı ve kötü glisemik kontrol PEY oluşumu için risk faktörleri gibi görünmektedir(99).

ADA 2021 Diyabet kılavuzunda 2. Bölümdeki diyabet sınıflamasında pankreatojenik diyabet(Tip 3c) adı altında kronik pankreatit başta olmak üzere pankreas hastalıkları zemininde gelişen diyabetler ayrı bir başlık olarak belirtilmektedir(21). Yine literatürde, bunun aksi olarak diyabet zemininde gelişen pankreatik ekzokrinopati yeni bir antite diyabetik ekzokrin pankreatopati (DEP) olarak tanımlanmıştır(100).

Diyabette PEY gelişim mekanizması multifaktöriyeldir. Bunlar içerisinde en yüksek risk özellikle Tip 1 DM’de görülen pankreas atrofisinin gelişimidir. İnsülin eksikliği ile insülinin asiner hücrelerde trofik etkisinin azalması ile pankreas atrofisi gelişir. Ayrıca akut hiperglisemi kolesistokinin yoluyla sentezlenen pankreas enzimlerinde azalmaya neden olmaktadır. Hiperglisemi yine pankreas stellat hücrelerinde kollajen üretimini uyarak fibroza yol açar. Glukagon ve somatostatin düzeylerinde azalma da pankreas enzim sentezinde düzensizliğe yol açar. Diyabetik mikroangiopati, yetersiz perfüzyon ile atrofiye yol açabilir. Nöropati gelişimi de bozulmuş otonomik uyarılar ile PEY gelişiminde rol oynayabilir. Otoimmünite ve genetik farklılıklar da PEY gelişiminde yer almaktadır(14). PEY gelişim mekanizmaları tabloda belirtilmiştir.

Tablo 7: PEY gelişim mekanizmaları

1-Tip 1 ve Tip 2 DM’de gelişen diyabetik ekzokrin pankreatopati • İnsülin eksikliği ile gelişen atrofi • Hiperinsülinizm ve insülin direnci sonucu pankreas asiner hücrelerde gelişen insülin reseptörleri down-regülasyonu • Hipergliseminin stellat hücrelerde kollajen üretimini uyarması • Vaskülopatiyeye bağlı gelişen atrofi • Diyabetik nöropati nedeniyle ekzokrin sekresyonda disregülasyon – enteropankreatik reflekslerde bozulma • β hücreleri ve ekzokrin doku antijenlerine karşı gelişen otoimmünite • Genetik defektler
2-Pankreatojenik diabetes mellitus

Diyabete bağlı PEY’de de PERT önerilmektedir. Enzim replasman tedavisinin diyabette glisemik kontrol üzerine etkisi henüz belirsizdir. Ewald ve ark. insülin tedavisi alan DM hastalarında yaptığı çalışmada PERT’in glisemik kontrol üzerine etkisi saptanmamıştır. Hafif-orta hipoglisemi ataklarını azalttığı belirtilmiştir(101). Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. PEY’i olan diyabetik hastaların D vitamini başta olmak üzere yağda çözünen vitaminler ve eser elementler açısından yakın takip edilmesi önerilmektedir.

4.6. SARKOPENİ VE PANKREAS EKZOKRİN YETMEZLİĞİ İLİŞKİSİ

Yaşlı popülasyon Dünya genelinde hızla artmaktadır. Hem sarkopeni, kırılabilirlik, malnütrisyon gibi geriatrik sendromlar hem de organların yaşlanmaya gösterdiği yanıtlar karşımıza daha sık olarak çıkmaktadır. Pankreasın yaşlanmaya yanıtını incelendiği çalışmalarda, 60 yaşından sonra perfüzyon bozukluğu ve mikrovasküler ateroskleroz, atrofi ve fibrozis ile pankreas parenkim kütlelerinde azalma başlamaktadır(102). 70 yaş üzeri sağlıklı geriatrik popülasyonda hafif PEY oranı %10, şiddetli PEY oranı ise %5 olarak bulunmuştur(103). Hastalar asemptomatik olabilse de klinik olarak yetersiz beslenme ve kilo kaybı ortaya çıkabilir. Eser elementler ve yağda çözünen vitaminlerdeki eksiklikler, özellikle D ve K vitamin eksiklikleri yaşlılarda daha sık görülmektedir. Bu da osteopeni, osteoporoz ve kırılabilirliğe yol açabilmektedir(102). Yalnızca yağda çözünen bir molekül olan Koenzim Q10 (ubikinon) da yaşlılıkla azalır ve koenzim Q10 desteği alan yaşlılarda, kardiyovasküler mortalitede önemli bir azalma gösterilmiştir(104). Vücut dengesindeki ve metabolik adaptasyondaki bu değişiklikler fiziksel aktivitenin azalmasına ve ilerleyici iskelet kası kütlesi ve gücü kaybına yol açabilir.

Pankreas hastalıkları zemininde gelişen sarkopeni ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Kronik pankreatit, pankreas karsinomu tanılı ya da pankreas cerrahisi geçirmiş hastaların incelendiği 6 ayrı çalışmanın derlemesinde bu hastalarda sarkopeni oranı %17-62 arasında bulunmuştur(105). Olesen ve ark. çalışmasında kronik pankreatitli hastalar sarkopeni açısından değerlendirilmiş. Sarkopeni; düşük yaşam kalitesi, daha fazla hastane yatışı ve mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir. Çoklu analizler sonucunda kronik pankreatitli hastalarda PEY'in sarkopeni için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir(17). Yine Shintakuya ve ark. pankreas malignitelerini de dahil ettiği çalışmada PEY ile sarkopeni arasında çoklu analizler sonucunda anlamlı bir ilişki bulunmuştur(16).

5. MATERİYAL VE METOT

5.1. HASTALAR VE TAKİP

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 65 yaş üstü Tip 2 DM tanılı 120 hasta 'bilgilendirilmiş onam formu' alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya, İleri demans, immobil, yatalak hastalar, akut tıbbi sorunları olan hastalar, kalp pili olan hastalar, kronik alkol kullanımı olanlar, aktif kanser öyküsü olan hastalar, bilinen pankreas hastalığı (kronik pankreatit, pankreas kanseri, geçirilmiş pankreas ameliyatı), inflamatuvar barsak hastalığı ve kronik diyare öyküsü olan hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 26.04.2021 tarihinde onay alındı. (Onay No:181035)

Çalışma grubuna alınan hastalarda, demografik (yaş) ve antropometrik (boy, ağırlık) ölçümler kaydedildi. Boy ve kiloları ile vücut kütle indeksi(VKİ) hesaplandı. DM süresi, DM için uygulanan güncel tedavi kaydedildi. Ağırlık tayini için en yakın kg, boy tayini için ölçüme en yakın cm kullanıldı. Ayrıca, hastalarda hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati, kardiyovasküler (KV) ve serebrovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı(KBH), periferik arter hastalığı (PAH), diyabetik ayak varlığı sorgulandı. Hipertansiyon(HT) varlığı anamnez ve hipertansiyon bulguları ile değerlendirildi. Hiperlipidemi, lipid profili ve anamnez ile beraber değerlendirildi. Nefropatisi idrar mikroalbuminürisi ile, nöropati varlığı ise hastaların varsa yakın zamanlı elektromyelografisindeki diyabetik nöropati bulguları ile değerlendirildi. KV komplikasyon varlığı koroner anjiyografi ya da miyokard perfüzyon sintigrafisi bulgularına dayanılarak, SV hastalık da inme anamnezi ile öğrenilmişti. KBH durumu GFR düzeyi ve mikroalbuminürisine göre değerlendirilmiştir. PAH; anamnez, fizik muayene ve arteriyel doppler ultrasonografi ya da periferik damar anjiyografisi bulgularına göre tespit edilmiştir.

Katılımcıların 12 saatlik açlık sonrasında verdikleri kanlardan İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarında çalışılan ve hasta dosyalarında kayıtlı biyokimyasal tetkikleri: hemogram, HbA1c, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı(GFR), C-

reaktif protein(CRP), albümin, transferrin saturasyonu, vitamin B12 ve 25-hidroksi Vitamin D3 (25OH VitD3) düzeyleri değerlendirildi.

GFR düzeyine göre hastalarda KBH evrelemesi yapıldı. GFR>90 ve proteinüri yada yapısal böbrek hasarı varsa evre 1, GFR 60-90 arası ve proteinüri yada yapısal böbrek hasarı varsa evre 2, GFR 30-60 arası ise evre 3, GFR 15-30 arası evre 4, GFR<15 ise evre 5 KBH olarak değerlendirilmiştir.

Öncelikle belirgin gastrointestinal (Gİ) yakınması olan hastalar dışlama kriteri açısından irritabl barsak hastalıkları (İBH) için Roma-4 kriterlerine göre değerlendirildi. Roma-4 kriterini karşılayan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Üst ve/veya alt Gİ semptomların varlığı ve detayları PEY testine göre değerlendirildi. Bu test anket yöntemi ile karın ağrısı ve ishal yönüne ayrı puanlama yapılarak şikayetlerin skalalandırıldığı bir testtir. Bu testte karın ağrısı için puan ortalaması>0.8, ishal ve benzeri dışkılama şikayetleri için >0.4, toplamda ise >0.6 ise PEY testi pozitif olarak değerlendirilmiştir(98).

Çalışmaya alınan hastalardan bir kez fekal elastaz (FE1) ölçümü için gaita örneği alındı, örnekler çalışılana kadar laboratuarda -80°C sıcaklıkta muhafaza edildi. FE1 düzeyleri, pankreatik elastaza spesifik iki monoklonal antikor kombinasyonu ile “sandviç” ELISA kitleri (*Bioserv Diagnostics GmbH*) kullanılarak ölçüldü. FE1>200 µg/g olanlar normal ekzokrin fonksiyonlu, 100-200 µg/g arasında olanlar da hafif-orta PEY, <100 µg/g olanlar ise şiddetli PEY olarak sınıflandırıldı.

MNA-SF ile malnütrisyon durumu, Jamar El Finamometresi ile el kavrama gücü, 4 metre yürüme testi ile yürüme hızı ve BİA cihazı ile vücut kitle indeksi (VKİ), apendiküler ve iskelet kas kütlesi (ASM, SMM) ölçülmüştür. İskelet ve apendiküler kas kütlesinin boyun metrekaresine bölünmesi ile ASMİ ve SMMİ hesaplanmıştır. Sarkopeni tanısı için EWGSOP2 de yer alan tanı kriterleri ve önerilen referans değerler kullanılmıştır. El kavrama gücü (hand-grip testi), 30 saniye ara ile 3 kez tekrarlatıldı ve en yüksek değer not edildi. Kadınlarda <16 kg ve erkeklerde <27kg olanlar düşük kas kuvveti olarak değerlendirildi. Çalışmada kullanılan BİA cihazı, TANITA MC 780'dir. Hastaların BİA ile ölçülen ASM kadınlarda <15kg; erkeklerde <20 kg olanlar düşük kas kütlesi; hesaplanan ASMİ için kadınlarda <5.5kg/m²; erkeklerde <7kg/m² olanlar da düşük ASMİ olarak sınıflandırılmıştır. SMMİ için kadınlarda <5.75 kg/m²; erkeklerde <8.5 kg/m² olanlar da düşük SMMİ olarak sınıflandırılmıştır. SMMİ

için Janssen ve arkadaşları tarafından geliştirilen formül kullanılıp, EWSGOP1 de yer alan kesme noktalarına göre değerlendirme yapılmıştır(106). Yalnızca kas kuvveti düşük olan hastalar olası sarkopeni, kas kuvveti ve kütlesi düşük olan hastalar ise kesin sarkopenik olarak değerlendirilmiştir. Hastaların her zamanki tempolarında 4 metre yürümesi istendi ve süre not alındı. 4 metre yürüme testinde yürüme hızı $\leq 0.8\text{m/s}$ olanlarda azalmış fiziksel aktivite ve kas fonksiyonu olarak değerlendirilmiştir. MNA-SF ile toplam 14 puan üzerinden 11 ve altı alanlar malnütrisyon riski var olarak değerlendirilmiştir. Obezite durumları DSÖ'nün VKİ sınıflamasına göre belirlenmiştir.

5.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler, SPSS 15.0 programı kullanılarak istatistiksel anlamlılık yönünden gerekli testler yardımıyla analiz edildi ve anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı, yüzde ve % 95 güven aralığı (CI), sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası aralık, minimum, maksimum ve yüzdelik değeri olarak ifade edildi. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

6.BULGULAR

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 65 yaş ve üstü 120 Tip 2 DM hastası alındı.

Tüm çalışma grubunun %64.2'si (n:77) kadın, %35.8'i (n:43) erkek olup ortalama yaşı 70,4±4,2 (65-82) yıl idi. Kadınlarda ortalama yaş 70.0±4.0, erkeklerde ise 71.1±4.5 idi. 65-74 yaş arası hastaların sıklığı %76.7 (n=92), 75 yaş ve üzeri hastaların sıklığı ise %23.3 (n=28) saptandı. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 29.6±4.3 (20.7-41) kg/m² idi. DSÖ VKİ sınıflamasına göre hastaların %14.8'i (n= 17) normal kiloda, %35'i (n=42) kilolu, %41.7'si (n=50) evre 1 obez, %5.8'i (n=7) evre 2 obez ve %3.3'ü (n=4) evre 3 obez idi. Obezite oranı tüm popülasyonda %50.8 (n=61) saptandı. Erkekler arasında obezite sıklığı %30.2 (n=13), kadınlar arasında obezite sıklığı %62.3 (n=48) olarak saptandı. Kadınlarda obezite sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0.001). (Tablo 8)

Tablo 8: Hastaların demografik ve antropometrik verileri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n%	p
Yaş(yıl)		65.0-82.0	69.0	70.4±4.2	
Yaş(yıl)	Kadın			70.0±4.0	
	Erkek			71.1±4.5	
Yaş(yıl)	65-74			92	%76.7
	>75			28	%23.3
Cinsiyet	Kadın			77	%64.2
	Erkek			43	%35.8
VKİ(kg/m2)		20.7-41.0	30.0	29.6±4.3	
VKİ(kg/m2)	<18.5			0	%0
	18.5-24.9			17	%14.2
	25.29.9			42	%35
	30-34.9			50	%41.7

		35-39.9	7	%5.8	
		>40	4	%3.3	
Obezite varlığı	Kadın	Var	48	%62.3	
		Yok	29	%37.6	
	Erkek	Var	13	%30.2	
		Yok	30	%69.7	<0.01*
	Toplam	Var	61	%50.8	
		Yok	59	%49.2	

x: ki-kare testi

Ortalama DM süresi (tanılı izlem süresi) 11.2±7.7 (0-35) yıl saptandı. Hastaların %32.5'inde (n=39) 10 yılı aşkın DM mevcuttu. %67.5'inde (n=81) ise DM süresi 10 yıldan azdı. Hastaların %11'i (n=13) ilaçsız takip edilmekteydi. Hastaların %86.7'si (n=104) oral anti diyabetik, %27.5'i (n=33) insülin tedavisi almaktaydı. Sadece oral anti diyabetik kullanların oranı %61.6 (n=74), insülin+OAD tedavisi alan hastaların oranı %25 (n=30) idi.

Hastalarda eşlik eden hipertansiyon varlığı %83.3 (n=100), hiperlipidemi oranı %42.5 (n=51) idi. Diyabet komplikasyonları açısından; diyabetik nefropati %46.7 (n=56), KV %36.7 (n=44), SV hastalık %10.8 (n=13), diyabetik nöropati %9.2 (n=11), PAH %4.2 (n=5), diyabetik ayak varlığı %2.5 (n=3) oranlarında saptandı.

HbA1C ortalaması %8.06± 2.09 olarak ölçüldü. Kadınlarda HbA1C ortalaması %7.81± 1.90, erkeklerde ise %8.51± 2.36 idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 9)

Tablo 9: Hastaların Tip 2 DM verileri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n%	p
Diyabet süresi(yıl)		0-35	10	11.2±7.7	
Diyabet süresi(yıl)	0-10			81	%67.5
	>10			39	%32.5
HbA1C (%)		5.1-13.8	7.25	8.06±2.09	

HbA1C(%)	Kadın	7.81±1.90	
	Erkek	8.51±2.36	0.20 ^x
Diyabet tedavisi	İlaçsız	13	%11
	OAD	104	%86.7
	Sadece OAD	74	%61.6
	İnsülin	33	%27.5
	İnsülin+OAD	25	%30
Diyabet komplikasyonları	Diyabetik nefropati	56	%46.7
	Diyabetik nöropati	11	%9.2
	KV hastalık	44	%36.7
	SV hastalık	13	%10.8
	PAH	5	%4.2
	Diyabetik ayak	3	%2.5
Hipertansiyon		100	%83.3
Hiperlipidemi		51	%42.5
X ² Ki-kare test			

Çalışmaya alınan 120 hastanın sarkopeni ve malnütrisyon verileri değerlendirildi.

El dinamometresi ile kas kuvveti ortalama 18.4±7.7 kg olarak hesaplandı. Kadınlarda ortalama 14.6±5.4 kg, erkeklerde ise 25.2±6.4 kg olarak hesaplandı. Alt gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı(p>0.05). EWGSOP2 kriterlerine göre hastaların %59.2'sinin (n=71) kas kuvveti düşük bulundu. Alt gruplara ayrı ayrı bakıldığında kadınlar arasında bu oran %62.3(n=48), erkekler arasında ise %53.4(n=23) olarak hesaplandı(p>0.05). Apendiküler iskelet kas kütleleri ortalama 18.6±3.3 kg olarak bulundu. Kadınlarda ortalama 17.0±2.5 kg, erkeklerde ise 21.4±2.4 kg olarak hesaplandı. Alt gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu(p<0.001). ASM'ye göre hastaların %81.7'sinin (n=98) kas kütlesi normalken, %18.3'ünün (n=22) düşüktü.

ASMI ortalama 7 ± 0.8 kg/m² olarak ölçüldü. Kadınlarda ortalama 6.8 ± 0.7 kg/ m², erkeklerde ise 7.4 ± 0.8 kg/ m² olarak hesaplandı. Alt gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu($p<0.001$). EWGSOP2 kriterlerine göre hastaların %85'inde ASMI (n=102) normalken %15'inde (n=18) düşüktü. Alt gruplara bakıldığında kadınlar arasında, %90.9(n=70) hastada ASMI normalken, %9.1(n=7) hastada ASMI düşüktü. Erkeklerde ise %74.4(n=32) hastada ASMI normalken %25.6(n=11) hastada ASMI düşük ölçüldü. Alt gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu($p=0.015$).

SMM ortalama 22.0 ± 4.9 kg olarak bulundu. Kadınlarda ortalama 19.2 ± 3.4 , erkeklerde ise 26.9 ± 2.9 kg olarak hesaplandı. Alt gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu($p<0.001$). SMMI ortalama 8.3 ± 1.3 kg/m² olarak ölçüldü. Kadınlarda ortalama 7.7 ± 1.1 , erkeklerde ise 9.3 ± 0.9 kg olarak hesaplandı. Alt gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu($p<0.001$). EWGSOP2 kriterlerine göre hastaların %91.7'sinde SMMI (n=110) normalken %8.3'ünde (n=10) düşüktü. Alt gruplara bakıldığında kadınlar arasında, %96.1(n=70) hastada SMMI normalken, %3.9(n=3) hastada SMMI düşüktü. Erkeklerde ise %80.6(n=32) hastada SMMI normalken %19.4(n=7) hastada SMMI düşük ölçüldü. Alt gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu($p=0.034$).

Hem kas kuvveti hem de kas kütlesi düşük olan hastalar kesin sarkopeni olarak değerlendirildi. Hastaların %10'unda (n=12) hem hand-grip ile bakılan kas kuvveti hem de ASMI ile ölçülen kas kütlesi birlikte düşük bulundu. Kadınlarda kesin sarkopeni oranı %6.5 (n=5), erkeklerde ise %16.3(n=7) olarak hesaplandı. Hastaların %5'inde (n=6) hem hand-grip ile bakılan kas kuvveti hem de SMMI ile ölçülen kas kütlesi birlikte düşük bulundu. Kadınlarda kesin sarkopeni oranı %2.6 (n=2), erkeklerde ise %9.3(n=4) olarak hesaplandı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı.

Yürüme hızı ortalama 0.86 ± 0.20 m/s ölçüldü. Hastaların %58.1'inde yürüme hızı normaldi. %40.9'ünün (n=47) 0.8m/s ve altında yürüyebildiği görüldü. Alt gruplara bakıldığında, kadınların yürüme hızı %45.2'sinde (n=33) düşük, %54.6'sında ise normaldi. Erkeklerde %33.3'ünde(n=14) yürüme hızı düşük, %66.7'sinde(n=29) normaldi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı.

MNA-SF skor ortalaması 12.8 ± 1.7 bulundu. Hastaların %84.2'si (n=101) MNA-SF anketinden 12 ve üzeri puan aldı, %15.8'inin (n=19) ise MNA-SF puanı 12'nin altındaydı ve

malnütrisyon riskleri olduğu saptandı. Hastaların %4.2'sinde(n=5) ciddi, %11.6'sında(n=14) orta derecede malnütrisyon riski mevcuttu. (Tablo 10)

Tablo 10: Hastaların sarkopeni ve MNA SF verilerinin kadın erkek alt grupları ile değerlendirilmesi

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n%	P değeri
Kas kuvveti(kg)	Toplam	4-38	18	18.4±7.7	
	Kadın			14.6±5.4	
	Erkek			25.2±6.4	<0.001^t
Hand-grip testi(kg)	Düşük			71	%59.2
	Normal			49	%40.8
Hand-grip testi(kg)	Kadın	Düşük		48	%62.3
		Normal		29	%37.7
	Erkek	Düşük		23	%53.4
		Normal		20	%46.6
					0.34^x
Kas kütlesi(kg)					
ASM(kg)	Toplam	12.1-30.7	18.6	18.6±3.3	
	Kadın			17.0±2.5	
	Erkek			21.4±2.4	<0.001^t
ASM(kg)	Düşük			22	%18.3
	Normal			98	%81.7
ASMI(kg/m2)	Toplam	5-9.7	7.1	7.0±0.8	<0.001^t
	Kadın			6.8±0.7	
	Erkek			7.4±0.8	
ASMI(kg/m2)	Toplam	Düşük		18	%15
		Normal		102	%85
	Kadın	Düşük		7	%9.1
		Normal		70	%90.9
	Erkek	Düşük		11	%25.6
		Normal		32	%74.4
					0.015^x

Kesin sarkopeni(ASMI ve hand-grip ile)	Toplam	Var	12	%10	
		Yok	108	%90	
	Erkek	Var	7	%16.3	
		Yok	36	%93.7	
	Kadın	Var	5	%6.5	
		Yok	72	%93.5	0.08^x
SMM(kg)	Toplam		22.0±4.9		
	Erkek		26.9±2.9		
	Kadın		19.2±3.4		<0.001^t
SMMİ(kg/m2)	Toplam	5.6-12	8.3±1.3		
	Kadın		7.7±1.1		
	Erkek		9.3±0.9		<0.001^t
SMMİ (kg/m2)	Toplam	Düşük	10	%8.3	
		Normal	110	%91.7	
	Erkek	Düşük	7	%19.4	
		Normal	36	%80.6	
	Kadın	Düşük	3	%3.9	
		Normal	74	%96.1	0.034^x
Kesin sarkopeni(SMMİ ve hand-grip ile)	Toplam	Var	6	%5	
		Yok	114	%95	
	Erkek	Var	4	%9.3	
		Yok	39	%90.7	
	Kadın	Var	2	%2.6	
		Yok	75	%97.4	0.106^x
Yürüme hızı(m/sn)		0.5-1.6	0.9	0.86±0.19	
Yürüme hızı(m/sn)	Düşük		47	%40.9	
	Normal		68	%59.1	
Yürüme hızı(m/sn)	Kadın	Düşük	33	%45.2	
		Normal	40	%54.8	
	Erkek	Düşük	14	%33.3	

	Normal		28	%66.7	0.212 ^x
MNA-SF	6-14	14		12.8±1.7	
Malnütrisyon riski	<12	Var	19	%15.8	
	≥ 12	Yok	101	%84.2	
Malnütrisyon riski	Yüksek (≤ 8)		5	%4.2	
	Orta(9-11)		14	%11.6	
	Yok(≥11)		101	%84.2	

X² Ki-kare test/ m Mann-whitney u test

Obezitesi mevcut hastalar alt grup analizleri yapılarak sarkopenik obezite açısından kas kütlesi ve kas kuvveti ölçümleri ile değerlendirildi. 61 obez hastanın %39.4'ünde (n=24) kas kuvveti normal %60.6'sında (n=37) kas kuvveti düşük saptandı. Kadınlarda %43.8'inde (n=21) kas kuvveti normal, %56.2'sinde (n=27) kas kuvveti düşüktü. Erkeklerde ise %23.1'inde (n=3) kas kuvveti normal, %76.9'unda (n=10) kas kuvveti düşüktü. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Kas kütlesi ölçümlerinde ASMİ ile obezite karşılaştırıldığında, hastaların sadece %1.6'sında (n=2) kas kütlesi düşük saptandı. Kadınlar arasında kas kütlesi düşük ölçülen hasta yoktu, erkeklerde ise %15.3 oranında (n=2) kas kütlesi düşüklüğü saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). SMMİ ile ölçüm yapıldığında ise yine sadece %1.6'sında(n=2) kas kütlesi düşük saptandı. Kadınlar arasında kas kütlesi düşük ölçülen hasta yoktu, erkeklerde ise %15.3 oranında (n=2) kas kütlesi düşüklüğü saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).(Tablo 11)

Tablo 11: Obezitesi mevcut hastalarda sarkopeni varlığının alt gruplar ile beraber karşılaştırılması

Obezite					
			Ort.±s.s./n%		P değeri
Kas kuvveti(kg)	Kadın	Düşük	27	%56.2	0.176 ^x
		Normal	21	%43.8	
	Erkek	Düşük	10	%76.9	

		Normal	3	%23.1	
		Toplam Düşük	37	%60.6	
		Normal	24	%39.4	
ASMI(kg)	Kadın	Var	0	%0	0.007^x
		Yok	48	%100	
	Erkek	Var	2	%15.3	
		Yok	11	%84.7	
	Toplam	Var	2	%1.6	
		Yok	59	%98.4	
SMMİ(kg)	Kadın	Var	0	%0	0.007^x
		Yok	48	%100	
	Erkek	Var	2	%15.3	
		Yok	11	%84.7	
	Toplam	Var	2	%1.6	
		Yok	59	%98.4	
x ² Ki-kare test					

Tüm hasta grubunda olası sarkopenik hastaların %19.7'sinde malnütrisyon riski mevcuttu, malnütrisyon riski olanların %73.6'sında olası sarkopeni mevcuttu (p>0.05). SMMİ ile bakılan kesin sarkopeni oranı %5 iken, malnütrisyon riski olanlarda %10.5 bulundu (p>0.05). Yine tüm hasta grubunda ASMI ile bakılan mutlak sarkopeni oranı %10 iken, malnütrisyon riski olanlarda %15.8 bulundu (p>0.05) (Tablo 12).

Tablo 12: Malnütrisyon riski ile sarkopenin karşılaştırılması

		Malnütrisyon riski		
		Var	Yok	<i>p değeri</i>
Olası sarkopeni	Var	14	57	0.16 ^x
	Yok	5	44	
Kesin sarkopeni(ASMI ile)	Var	3	9	0.35 ^x
	Yok	16	92	
Kesin sarkopeni(SMMİ ile)	Var	2	4	0.22 ^x
	Yok	17	97	
x² Ki-kare test				

Hastaların pankreatik ekzokrin yetmezlik yönünden PEY test ve pankreatik elastaz ELİSA ölçüm yöntemleri ile değerlendirmeleri yapıldı. PEY testte toplam oranlamaya göre, %37.5 hastada (n=45) PEY testi pozitif, %62.5 hastada (n=75) PEY testi negatifti. Kadınlarda PEY pozitiflik oranı %42.9(n=32), negatiflik oranı %57.1 (n=45); erkeklerde ise pozitiflik oranı %30.2 (n=12), negatiflik oranı %69.8 (n=30) saptandı. Gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$).

Pankreatik elastaz testi sonuçlarına göre elastaz düzeyi<100 µg/g olan şiddetli PEY %10 (n=12), elastaz düzeyi 100-200 µg/g olan hafif-orta PEY %12.5 (n=15) hastada olmak üzere PEY saptanan toplam hasta oranı %22.5 (n=27) idi. FE1 sonucu normal olan hastaların oranı %77.5'tü (n=93). Alt gruplara bakıldığında kadınlarda %22.1 oranında (n=17) PEY saptandı. %15.6 (n=12) hastada hafif-orta PEY, %6.5 (n=5) hastada şiddetli PEY mevcuttu. %77.9 hastada (n=60) FE1 sonucu normaldi, PEY yoktu. Erkeklerde %23.3 oranında (n=10) PEY saptandı. %7 (n=3) hastada hafif-orta PEY, %16.3 (n=7) hastada şiddetli PEY mevcuttu. %76.7 hastada (n=33) FE1 sonucu normaldi, PEY yoktu. Gruplar arasında PEY pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 13)

Tablo 13: PEY ve PEY test verileri

Ort.±s.s./n%					<i>p değeri</i>
PEY test total	Toplam	Pozitif	45	%37.5	0.21 ^x
		Negatif	75	%62.5	
	Kadın	Pozitif	32	%42.9	
		Negatif	45	%57.1	
	Erkek	Pozitif	13	%30.2	
		Negatif	30	%69.8	
PEY pozitifliği(<200 µg/g)	Toplam(n=120)		27	%22.5	0.88 ^x
	Erkek(n=43)		10	%23.3	
	Kadın(n=77)		17	%22.1	
Şiddetli PEY(<100 µg/g)	Toplam(n=120)		12	%6.5	
	Erkek(n=43)		7	%16.3	
	Kadın(n=77)		5	%10	

Orta-hafif PEY(100-200 µg/g)	Toplam(n=120)	15	%12.5
	Erkek(n=43)	3	%7
	Kadın(n=77)	12	%15.6
PEY yok(>200 µg/g)	Toplam(n=120)	93	%77.5
	Erkek(n=43)	33	%76.7
	Kadın(n=77)	60	%77.9

X² Ki-kare test

Olası sarkopenik olan ve olmayan grupta PEY testi ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Yine alt grup analizlerinde hem erkeklerde hem kadınlarda olası sarkopenik olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi ($p>0.05$). (Tablo 14)

Olası sarkopenik olan ve olmayan hastalar arasında tüm grupta PEY ile olası sarkopeni arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Alt grup analizleri yapıldığında yine kadınlarda PEY ile olası sarkopeni olan ve olmayan hastalar arasında hem PEY varlığı ile hem de PEY şiddeti ile anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). (Tablo 14)

Erkek alt grubunda ise PEY pozitif 10 hastanın 8'inde (%80) olası sarkopeni mevcuttu. PEY negatif 33 hastanın 15'inde (%45.5) olası sarkopeni mevcuttu. Bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Şiddetli PEY olan 7 erkek hastanın 5'inde kas kuvveti düşük (%71.4) orta şiddette PEY olan 3 erkek hastanın 3'ünde de kas kuvveti düşük (%100), PEY negatif olan 33 hastanın 15'inde kas kuvveti düşük (%45.5) saptandı. Bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). (Tablo 14)

Tablo 14: PEY ve olası sarkopeni arasında tüm grup karşılaştırması

		Olası sarkopeni		<i>p değeri</i>
		Var	Yok	
PEY Test	Pozitif	26	19	<i>0.81^x</i>
	Negatif	45	30	
PEY Test Kadın	Pozitif	21	11	<i>0.61^x</i>
	Negatif	27	18	

PEY test erkek	Pozitif	5	8	
	Negatif	18	12	0.19 ^x
PEY varlığı	Var	17	10	
	Yok	54	39	0.64 ^x
PEY varlığı	Şiddetli	7	5	
	Hafif	10	5	
	Yok	54	39	0.81 ^x
PEY varlığı kadın	Var	9	8	
	Yok	39	21	0.36 ^x
PEY varlığı kadın	Şiddetli	2	3	
	Hafif	7	5	
	Yok	39	21	0.52 ^x
PEY varlığı erkek	Var	8	2	
	Yok	15	18	0.05 ^x
PEY varlığı erkek	Şiddetli	5	2	
	Hafif	3	0	
	Yok	15	18	0.05 ^x

X² Ki-kare test

Çalışmamızda hastalarımızın komorbid ciddi hastalığı olmadığı için ve ortalama yaşam beklentileri de iyi olarak değerlendirildiğinden glisemik hedefin HbA1C'nin %7'nin altında olması kararlaştırılmıştır.

Olası sarkopenik hastalarda D vitamini eksikliği daha sıktır ($p < 0.05$). Olası sarkopenik olan ve olmayan grup arasında hasta yaşı, cinsiyeti, DM süresi, HbA1C glisemik hedefini sağlama, diyabet komplikasyonları, kullanılan diyabet ilaçları, KBH, obezite ve malnütrisyon riski açısından anlamlı bir fark sağlanmamıştır ($p > 0.05$). Yine olası sarkopenik olan ve olmayan grup arasında GFR düşüklüğü, hipoalbuminemi, CRP yüksekliği lenfopeni, B12 eksikliği, anemi, transferrin saturasyonunda düşüklük açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). (Tablo 15)

Tablo 15: Tüm grupta olası sarkopeni olan ve olmayan hastaların demografik, DM özellikleri, sarkopeniye eşlik eden diğer durumlar ile karşılaştırılması

		Olası Sarkopeni		p değeri
		Var	Yok	
Cinsiyet	Kadın	48	29	
	Erkek	23	20	0.34 ^x
Yaş	65-74	52	40	
	>75	19	9	0.28 ^x

DM süresi	>10	31	22	
	<10	39	26	0.86 ^x
HbA1C hedefine ulaşma	<%7	31	22	
	>%7	39	26	0.86 ^x
HT	Var	59	41	
	Yok	12	8	0.93 ^x
KV hastalık	Var	25	19	
	Yok	46	30	0.69 ^x
Hiperlipidemi	Var	29	22	
	Yok	42	27	0.66 ^x
Diyabetik Nefropati	Var	32	24	
	Yok	39	25	0.67 ^x
SV hastalık	Var	5	8	
	Yok	66	41	0.10 ^x
PAH	Var	2	3	
	Yok	69	46	0.19 ^x
Diyabetik Nöropati	Var	7	4	
	Yok	64	45	0.38 ^x
Diyabetik ayak	Var	3	0	
	Yok	68	49	0.14 ^x
Evre 3 ve üzeri KBH(GFR<60)	Var	13	5	
	Yok	58	44	0.22 ^x
Metformin kullanımı	Var	49	39	
	Yok	22	10	0.20 ^x
Sulfonilüre kullanımı	Var	9	13	
	Yok	62	36	0.054 ^x
Pioglitazon kullanımı	Var	5	1	
	Yok	66	48	0.21 ^x
DPP-4 antagonisti kullanımı	Var	27	13	
	Yok	44	36	0.19 ^x
GLP-1analoğu kullanımı	Var	2	1	
	Yok	69	48	0.79 ^x
SGLT-2inhibitörü kullanımı	Var	8	5	
	Yok	63	44	0.85 ^x
İnsülin kullanımı	Var	21	13	
	Yok	50	36	0.71 ^x
Hipoalbüminemi(<3.5 g/dL)	Var	1	1	
	Yok	69	49	0.40 ^x
Vitamin D eksikliği(<30 ng/mL)	Var	41	18	
	Yok	10	15	0.011 ^x

CRP yüksekliği (>5 mg/L)	Var	18	11	
	Yok	53	38	0.71 ^x
Transferrin saturasyonunda düşüklük(<%15)	Var	17	8	
	Yok	40	35	0.20 ^x
B12 düzeyi düşüklüğü(<400 pg/mL)	Var	30	23	
	Yok	36	25	0.79 ^x
Lenfopeni(<1500 10 ³ µg/L)	Var	8	4	
	Yok	62	44	0.58 ^x
Anemi (Erkeklerde <13g/dL, kadında <12g/dL)	Var	46	28	
	Yok	25	21	0.39 ^x
Malnütrisyon riski	Var	14	5	
	Yok	57	44	0.16 ^x
Obezite	Var	37	24	
	Yok	34	25	0.73 ^x

X² Ki-kare test

Kadın alt grubu incelendiğinde olası sarkopenik hastalarda D vitamini eksikliği daha sık görülmüştür (p<0.05). Olası sarkopenik olan ve olmayan kadın grupları arasında hasta yaşı, cinsiyeti, DM süresi, HbA1C glikemik hedefini sağlama, diyabet komplikasyonları, kullanılan diyabet ilaçları, obezite ve malnütrisyon riski açısından anlamlı bir fark sağlanmamıştır (p>0.05). Yine olası sarkopenik olan ve olmayan grup arasında GFR düşüklüğü, hipoalbuminemi, CRP yüksekliği lenfopeni, B12 eksikliği, anemi, transferrin saturasyonunda düşüklük açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05). (Tablo 16)

Tablo 16: Kadınlarda olası sarkopeni olan ve olmayan hastaların demografik, DM özellikleri, sarkopeniye eşlik eden diğer durumlar ile karşılaştırılması

		Olası Sarkopeni Kadın Hastalarda		<i>p değeri</i>
		Var	Yok	
Yaş	65-74	37	24	
	>75	11	5	0.55 ^x
DM süresi	>10	31	20	
	<10	17	9	0.69 ^x
HbA1C hedefine ulaşma	<%7	22	13	
	>%7	25	16	0.86 ^x
HT	Var	42	26	
	Yok	6	3	0.77 ^x

KV hastalık	Var	12	10	
	Yok	36	19	0.37 ^x
Hiperlipidemi	Var	19	13	
	Yok	29	16	0.65 ^x
Diyabetik Nefropati	Var	18	13	
	Yok	30	16	0.52 ^x
SV hastalık	Var	3	8	
	Yok	45	21	0.01 ^x
PAH	Var	0	1	
	Yok	48	28	0.19 ^x
Diyabetik Nöropati	Var	4	4	
	Yok	44	25	0.44 ^x
Diyabetik ayak	Var	1	0	
	Yok	47	29	0.43 ^x
Evre 3 ve üzeri KBH(GFR<60)	Var	6	1	
	Yok	42	28	0.18 ^x
Metformin kullanımı	Var	34	24	
	Yok	14	5	0.24 ^x
Sulfonilüre kullanımı	Var	7	10	
	Yok	41	19	0.04 ^x
Pioglitazon kullanımı	Var	4	1	
	Yok	44	28	0.40 ^x
DPP-4 antagonisti kullanımı	Var	15	9	
	Yok	33	20	0.98 ^x
GLP-1analoğu kullanımı	Var	1	1	
	Yok	47	28	0.71 ^x
SGLT-2inhibitörü kullanımı	Var	4	4	
	Yok	44	25	0.44 ^x
İnsülin kullanımı	Var	10	8	
	Yok	38	21	0.49 ^x
Hipoalbüminemi(<3.5g/dL)	Var	0	0	
	Yok	48	29	.
Vitamin D eksikliği(<30 ng/mL)	Var	27	10	
	Yok	8	12	0.015 ^x
CRP yüksekliği(>5mg/L)	Var	12	7	
	Yok	36	22	0.93 ^x
Transferrin saturasyonunda düşüklük(<%15)	Var	16	7	
	Yok	22	16	0.36 ^x
B12 düzeyi düşüklüğü (<400pg/mL)	Var	20	11	

	Yok	24	18	0.52 ^x
Lenfopeni(<1500 10³ µg/L)	Var	2	2	
	Yok	45	26	0.59 ^x
Anemi (<12g/dL) an	Var	32	18	
	Yok	16	11	0.68 ^x
Malnütrisyon riski	Var	11	3	
	Yok	37	26	0.16 ^x
Obezite	Var	27	21	
	Yok	21	8	0.15 ^x

X² Ki-kare test

Erkek alt grubu incelendiğinde olası sarkopenik hastalarda obezite daha sık görülmüştür. 13 obez erkek DM hastasının 10'unda kas kuvveti düşük (%76.9), 30 obez olmayan erkek DM hastanın 13'ünde kas kuvveti düşük (%43.3) saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Olası sarkopenik olan ve olmayan erkek gruplar arasında DPP-4 antagonisti kullananlar arasında istatistiksel fark görüldü (p<0.05). Hasta yaşı, cinsiyeti, DM süresi, HbA1C glisemik hedefini sağlama, diyabet komplikasyonları, kullanılan diyabet ilaçları ve malnütrisyon riski açısından anlamlı bir fark sağlanmamıştır (p>0.05). Yine olası sarkopenik olan ve olmayan erkek gruplar arasında GFR düşüklüğü, hipoalbuminemi, CRP yüksekliği, lenfopeni, D vitamini eksikliği, B12 eksikliği, anemi, transferrin saturasyonunda düşüklük açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05). (Tablo 17)

Tablo 17: Erkeklerde olası sarkopeni olan ve olmayan hastaların demografik, DM özellikleri, sarkopeniye eşlik eden diğer durumlar ile karşılaştırılması

		Olası Sarkopeni		<i>p değeri</i>
		Var	Yok	
Yaş	65-74	15	16	
	>75	8	4	0.28 ^x
DM süresi	>10	16	14	
	<10	7	6	0.97 ^x
HbA1C hedefine ulaşma	<%7	9	9	
	>%7	14	10	0.59 ^x
HT	Var	17	15	
	Yok	6	5	0.93 ^x
KV hastalık	Var	13	9	
	Yok	10	11	0.45 ^x
Hiperlipidemi	Var	10	9	
	Yok	13	11	0.92 ^x

Diyabetik Nefropati	Var	14	11	
	Yok	9	9	0.69 ^x
SV hastalık	Var	2	0	
	Yok	21	20	0.17 ^x
PAH	Var	2	2	
	Yok	21	18	0.88 ^x
Diyabetik Nöropati	Var	3	0	
	Yok	20	20	0.09 ^x
Diyabetik ayak	Var	2	0	
	Yok	21	20	0.17 ^x
Evre 3 ve üzeri KBH(GFR<60)	Var	7	4	
	Yok	16	16	0.45 ^x
Obezite	Var	10	3	
	Yok	13	17	0.043 ^x
Malnütrisyon riski	Var	3	2	
	Yok	20	18	0.75 ^x
Metformin kullanımı	Var	15	15	
	Yok	8	5	0.24 ^x
Sulfonilüre kullanımı	Var	2	3	
	Yok	21	17	0.52 ^x
Pioglitazon kullanımı	Var	1	0	
	Yok	22	20	0.34 ^x
DPP-4 antagonisti kullanımı	Var	12	4	
	Yok	11	16	0.03 ^x
GLP-1analoğu kullanımı	Var	1	0	
	Yok	22	20	0.34 ^x
SGLT-2inhibitörü kullanımı	Var	4	1	
	Yok	19	19	0.20 ^x
İnsülin kullanımı	Var	11	5	
	Yok	12	15	0.12 ^x
Hipoalbüminemi(<3.5g/dL)	Var	1	0	
	Yok	22	20	0.34 ^x
Vitamin D eksikliği(<30 ng/mL)	Var	14	8	
	Yok	2	3	0.33 ^x
CRP yüksekliği(>5mg/L)	Var	6	4	
	Yok	17	16	0.63 ^x
Transferrin düşüklüğü(<%15)	Var	1	1	
	Yok	18	19	0.97 ^x
B12 düzeyi düşüklüğü(<400pg/mL)	Var	10	12	

Lenfopeni(<1500 10³ µg/L)	Yok	12	7	0.25 ^x
	Var	6	2	
Anemi (<13 g/dL)	Yok	17	18	0.17 ^x
	Var	14	10	
	Yok	9	10	0.47 ^x

X² Ki-kare test

Olası sarkopenik olan ve olmayanlar arasında tüm hasta grubunda da, kadın alt grubunda da, erkek alt grubunda da hasta yaşları ile anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). (Tablo 18)

Tüm hastalar arasında olası sarkopeni olan ve olmayanlar arasında 25-OH VitD3 düzeyleri sırası ile 20.6±11.2 ng/mL(n=51) ve 30.2±16.4 ng/mL(n=33) idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.005). HbA1C, GFR, albümin, CRP, vitamin B12 düzeyleri, transferrin saturasyonu, hemoglobin düzeyi, lenfosit miktarı ile her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). (Tablo 18)

Kadın alt grubu incelendiğinde, olası sarkopeni olan ve olmayanlar arasında 25-OH VitD3 düzeyleri sırası ile 21.9±11.4 ng/mL(n=35) ve 32.3±14.2 ng/mL(n=22) idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.004). HbA1C, GFR, albümin, CRP, vitamin B12 düzeyleri, transferrin saturasyonu, hemoglobin düzeyi, lenfosit miktarı ile her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). (Tablo 18)

Erkek alt grubu incelendiğinde, HbA1C, GFR, albümin, CRP, 25-OH VitD3, vitamin B12 düzeyleri, transferrin saturasyonu, hemoglobin düzeyi, lenfosit miktarı ile olası sarkopenik olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). (Tablo 18)

Tüm hastalar arasında olası sarkopenik olanlarda FE1 düzeyi 376.7±209.7 µg/g, olmayanlarda 441.5±224.2 µg/g ölçüldü. Kadın hastalar arasında olası sarkopenik olanlarda FE1 düzeyi 388.1±188.1 µg/g, olmayanlarda 437.1±234.7 µg/g ölçüldü. Erkek hastalar arasında olası sarkopenik olanlarda FE1 352.8±252.1 µg/g, olmayanlarda 447.9±213.6 µg/g ölçüldü. Ancak bu değer farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı değildi(p>0.05). (Tablo 18)

Tablo 18: Olası sarkopeni ile biyokimyasal parametreler ve yaşı n istatistiksel karşılaştırılması

	Kadın		p	Erkek		p	Tüm hastalar		p
	Var	Yok		Var	Yok		Var	Yok	
	Ort.±s.s./ (n)	Ort.±s.s./ (n)		Ort.±s.s./ (n)	Ort.±s.s./ (n)		Ort.±s.s./ (n)	Ort.±s.s./ (n)	
Yaş	70±4(48)	69±4(29)	0.22 ^m	72±5(23)	70±4(20)	0.16 ^m	71±4.3(71)	69.6±3.8(49)	0.08 ^m
HbA1C(%)	7.7±1.9(47)	7.9±1.9(29)	0.57 ^m	8.8±2.5(23)	8.2±2.2(20)	0.35 ^m	8.0±2.1(70)	8.0±1.9(48)	0.90 ^m
GFR(ml/min/1.73 m2)	96.9±31.2(47)	90.4±23.6(29)	0.34 ^t	74.2±23.2(23)	79.9±27.2(20)	0.46 ^t	89.4±30.7(70)	86.2±25.4(49)	0.54 ^t
Albümin(g/dL)	4.5±0.2(47)	4.5±0.2(29)	0.58 ^t	4.4±0.4(23)	4.5±0.2(20)	0.21 ^t	4.9±0.3(70)	4.5±0.2(49)	0.24 ^t
25-OH VitD3(ng/mL)	21.9±11.4(35)	32.3±14.2(22)	0.004 ^t	17.7±10.2(16)	25.9±10.1(11)	0.17 ^t	20.6±11.2(51)	30.2±16.4(33)	0.005 ^t
Transferin (%)	18.1±7.8(44)	18.3±7.5(29)	0.91 ^t	26.8±8.9(21)	31.0±14.6(18)	0.27 ^t	20.9±9.1(65)	23.2±12.3(47)	0.26 ^t
Fekal elastaz (µg/g)	388.1±188.1(48)	437.1±234.7(29)	0.31 ^t	352.8±252.1(23)	447.9±213.6(20)	0.19 ^t	376.7±209.7(71)	441.5±224.2(49)	0.10 ^t
Hemoglobin(g/dL)	12.3±1.3(47)	12.2±1.6(28)	0.89 ^t	13.5±1.5(23)	13.5±2.0(20)	0.91 ^t	12.7±1.5(70)	12.8±1.9(48)	0.74 ^t
CRP(mg/L)	5.4±8.0(47)	4.0±3.7(29)	0.89 ^m	3.7±3.7(23)	4.9±6.1(19)	0.45 ^m	4.9±6.9(70)	4.3±4.7(48)	0.80 ^m
Vitamin B12(pg/mL)	448±179(44)	541±272(29)	0.19 ^m	512±418(22)	391±209(19)	0.44 ^m	466.7±279.8(66)	482.1±257.5(48)	0.67 ^m
Lenfosit(10 ³ µg/L)	2487±1146(47)	2457±795(28)	0.71 ^m	2209±928(23)	2400±1048(20)	0.67 ^m	2395±1080(70)	2433±898(48)	0.75 ^m

t t test / m Mann-whitney u test

PEY olan ve olmayan hastalar arasında hasta yaşı, cinsiyeti, DM süresi, HbA1C glisemik hedefini sağlama, diyabet komplikasyonları, kullanılan diyabet ilaçları, PEY test, malnütrisyon riski ve obezite açısından anlamlı bir fark sağlanmamıştır (p>0.05). Yine olası

sarkopenik olan ve olmayan grup arasında CRP yüksekliği, lenfopeni, B12 eksikliği, anemi, transferrin saturasyonunda düşüklük açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). (Tablo 19)

PEY ile parametrik değerler değerlendirildiğinde sadece KBH ile PEY arasında istatistiksel ilişki saptandı. Evre 3 ve üzeri KBH olan 11 hastanın 5'inde (%45.4) PEY mevcuttu. KBH'sı olmayan 32 hastanın ise 5'inde (%15.6) PEY mevcuttu ($p<0.05$). (Tablo 19)

Tablo 19: PEY olan ve olmayan erkek hastaların parametrik değerlerinin karşılaştırılması

		PEY		<i>p değeri</i>
		Var	Yok	
Yaş	65-74	9	21	
	>75	1	12	0.24 ^x
DM süresi	>10	6	25	
	<10	4	8	0.42 ^x
HbA1C hedefine ulaşma	<%7	3	15	
	>%7	7	17	0.47 ^x
HT	Var	6	26	
	Yok	4	7	0.25 ^x
KV hastalık	Var	6	16	
	Yok	4	17	0.72 ^x
Hiperlipidemi	Var	4	15	
	Yok	6	18	1.00 ^x
Diyabetik Nefropati	Var	8	17	
	Yok	2	16	0.15 ^x
SV hastalık	Var	1	1	
	Yok	9	32	0.41 ^x
PAH	Var	1	3	
	Yok	9	30	1.00 ^x
Diyabetik Nöropati	Var	2	1	
	Yok	8	32	0.13 ^x
Diyabetik ayak	Var	1	1	
	Yok	9	32	0.41 ^x
Evre 3 ve üzeri KBH(GFR<60)	Var	5	6	
	Yok	5	27	0.04 ^x
Metformin kullanımı	Var	6	24	
	Yok	4	9	0.45 ^x
Sulfonilüre kullanımı	Var	1	4	

	Yok	9	29	1.00 ^x
Pioglitazon kullanımı	Var	0	1	
	Yok	10	32	1.00 ^x
DPP-4 antagonisti kullanımı	Var	5	11	
	Yok	5	22	0.46 ^x
GLP-1analoğu kullanımı	Var	1	0	
	Yok	9	33	0.23 ^x
SGLT-2inhibitörü kullanımı	Var	1	4	
	Yok	9	29	1.00 ^x
İnsülin kullanımı	Var	4	12	
	Yok	6	21	1.00 ^x
PEY test	Pozitif	3	10	
	Negatif	7	23	0.98 ^x
Hipoalbüminemi(<3.5g/dL)	Var	1	0	
	Yok	9	33	0.23 ^x
Vitamin D eksiklikliği(<30 ng/mL)	Var	6	16	
	Yok	1	4	1.00 ^x
CRP yüksekliği(>5mg/L)	Var	3	7	
	Yok	7	26	0.67 ^x
Transferrin düşüklüğü(<%15)	Var	1	1	
	Yok	9	28	0.45 ^x
B12 düzeyi düşüklüğü(<400pg/mL)	Var	3	19	
	Yok	7	12	0.14 ^x
Lenfopeni(<1500 10 ³ µg/L)	Var	3	5	
	Yok	7	28	0.36 ^x
Anemi (erkeklerde<13 g/dL,kadınlarda<12g/dL)	Var	7	17	
	Yok	3	16	0.47 ^x
Obezite	Var	4	9	
	Yok	6	24	0.45 ^x
Malnütrisyon riski	Var	2	3	
	Yok	8	30	0.34 ^x

x²: Ki-kare test

GFR düzeyi ile kas kuvveti karşılaştırıldığında, evre 3 ve üzeri KBH ile olası sarkopeni arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı (p>0.05). (Tablo 19) GFR düzeyi 60 ml/min/1.73m² altında olan 11 hastanın hand-grip testinde kas kuvveti ortalaması 24.2±7.0 kg, GFR düzeyi 60 ml/min/1.73m² üzerinde olan 32 hastanın 25.5±6.3 kg ölçülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı(p>0.05). (Tablo 20). Yine Pearson

korelasyon analizi ile GFR düzeyi ve hand-grip test sonuçları değerlendirildiğinde bu iki test arasında korelasyon saptanmadı (p=0.999).

Tablo 20: Kas kuvveti ölçümü ile GFR düzeyi arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

		GFR düzeyi(ml/min/1.73m ²)		P değeri
		<60	>60	
		Ort.±s.s./(n)	Ort.±s.s./(n)	
Hand-grip testi(kg)		24.2±7.0(11)	25.5±6.3(32)	0.58 ^t
Kas kuvveti	Düşük	7	16	
	Normal	4	16	0.50 ^x

t t test / x Ki-kare test

Toplam hasta grubunda PEY pozitif olanlarda kas kuvveti 18.1±8.1kg negatif olanlarda 18.5±7.5 kg ölçüldü. İki grup istatistiksel olarak farklı değildi (p=0.74). Kadın grubunda PEY pozitif olanlarda kas kuvveti 14.6±3.7 kg negatif olanlarda 14.6±5.8 kg ölçüldü. İki grup arasında farklılık saptanmadı (p=0.99). Erkek grubunda ise PEY pozitif olanlarda kas kuvveti 21.1±6.8 kg negatif olanlarda 26.4±5.9 kg ölçüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı sonuçlandı (p=0.02). (Tablo 21)

Toplam hasta grubu karşılaştırmasında da, alt gruplar içinde ayrı ayrı karşılaştırma yapıldığında da PEY olan hastalarda PEY olmayanlara göre kas kütlesi tüm ölçümlerde daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p<0.05). Toplam hasta grubu karşılaştırmasında da, alt gruplar içinde ayrı ayrı karşılaştırma yapıldığında da yürüme hızı ile PEY arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (Tablo 21).

Tablo 21: PEY olan ve olmayan hastaların cinsiyet alt grup analizleri ile beraber sarkopeni ölçümleri ile karşılaştırılması

	Kadın			Erkek			Toplam		
	PEY(+)	PEY(-)		PEY(+)	PEY(-)		PEY(+)	PEY(-)	
	Ort.±s.s	Ort.±s.s	p	Ort.±s.s	Ort.±s.s	p	Ort.±s.s	Ort.±s.s	p
Kas kuvveti(kg)	14.6±3.7	14.6±5.8	0.99 ^t	21.1±6.8	26.4±5.9	0.02 ^t	18.1±8.1	18.5±7.5	0.74 ^t
SMM(kg)	18.6±3.0	19.3±3.5	0.43 ^t	26.0±3.2	27.2±2.8	0.27 ^t	21.3±4.7	22.1±4.0	0.47 ^t
SMMİ(kg/m ²)	7.5±1.0	7.7±1.1	0.48 ^t	9.1±1.2	9.4±0.9	0.41 ^t	8.1±1.3	8.3±1.3	0.45 ^t
ASM(kg)	16.7±2.3	17.1±2.6	0.56 ^t	20.9±2.1	21.6±2.5	0.44 ^t	18.3±3.0	18.7±3.3	0.54 ^t
ASMI(kg/m ²)	6.7±0.8	6.8±0.7	0.69 ^t	7.1±0.8	7.5±0.8	0.20 ^t	6.9±0.8	7.1±0.8	0.31 ^t
Yürüme hızı(m/sn)	0.79±0.19	0.95±0.2	0.67	0.89±0.1	0.90±0.1	0.62 ^m	0.83±0.15	0.87±0.20	0.48 ^m

t: t test / m: Mann-whitney u test

Hastalar PEY ve kesin sarkopeni açısından değerlendirildi. Tüm hasta grubunda hem SMMİ ile bakılan kas kütlesi ile saptanan kesin sarkopeni hem de ASMİ ile bakılan kas kütlesi ile saptanan kas kütlesi ile PEY arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 22)

Kadın alt grubunda da benzer şekilde hem SMMİ ile bakılan kas kütlesi ile saptanan kesin sarkopeni hem de ASMİ ile bakılan kas kütlesi ile saptanan kesin sarkopeni ile PEY arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 22)

Erkek alt grubunda ise PEY pozitif olan 10 hastanın 2'sinde (%20) SMMİ ile ölçülen kas kütlesi ile saptanan kesin sarkopeni mevcuttu. PEY negatif olan 33 hastanın 2'sinde (%6) bu ölçüm ile kesin sarkopeni mevcuttu. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.22$). PEY pozitif olan 10 hastanın 3'ünde (%30) ASMİ ile ölçülen kas kütlesi ile saptanan kesin sarkopeni mevcuttu. PEY negatif olan 33 hastanın 4'ünde (%12.1) bu ölçüm ile kesin sarkopeni mevcuttu. Ancak bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.32$). (Tablo 22)

Tablo 22: PEY olan ve olmayan hastaların kesin sarkopeni ile ilişkisi

		KADIN			ERKEK			TOPLAM		
		PEY (+)	PEY (-)	<i>p</i>	PEY (+)	PEY (-)	<i>p</i>	PEY (+)	PEY (-)	<i>p</i>
Kesin sarkopeni(SMMİ ile)	Var	0	2		2	2		2	4	
	Yok	17	58	<i>1.00^x</i>	8	31	<i>0.22^x</i>	25	89	<i>0.61^x</i>
Kesin sarkopeni(ASMİ ile)	Var	1	4		3	4		4	8	
	Yok	16	56	<i>1.00^x</i>	7	29	<i>0.32^x</i>	23	85	<i>0.46^x</i>

X² Ki-kare test

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sarkopeni, günümüzde farkındalığı giderek artan biçimde karşımıza çıkmaktadır. Kronik hastalıklar zemininde ya da yaşlılık ile beraber sarkopeni ile daha sık karşılaşmaktayız. Sarkopeninin ortaya çıkış nedenlerine göre koruyucu önlemler almak ve tedaviler uygulamak gerekmektedir. Bu çalışmada da İstanbul Tıp Fakültesi Genel Dahiliye Polikliniği'ne başvuran 65 yaş üstü Tip 2 DM tanılı popülasyonda, sarkopeni ile beraber pankreas ekzokrin yetmezliği araştırıldı.

Geçmiş çalışmalarda, Tip 2 DM'de sarkopeni prevalansı, farklı popülasyonlarda farklı ölçüm modaliteleri ile olmak üzere %7 ile %29.3 arasında değişen bir aralıkta hesaplanmıştır(107). de Freitas ve arkadaşları, 60 yaş üzeri Tip 2 DM tanılı hastalarda EWSGOP2 kriterlerine göre sarkopeni prevalansını %7 olarak saptamışlardır(9). Çalışmamızdaki olası sarkopeni oranımız %59.1 (n=71) idi. Kesin sarkopeni oranı, EWSGOP2 kriterlerine göre kas kuvveti ve ASMİ ile ölçülen kas kütlesi beraber değerlendirildiğinde %10 olarak hesaplandı. ASMİ ile ölçülen kas kütlesi ile kesin sarkopeni erkeklerde %16.3, kadınlarda ise %6.5 oranındaydı. Çalışmamızda hasta yaşı ile sarkopeni arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Cinsiyetler arasında kas kuvveti ve fiziksel performans arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, erkeklerde hem ASMİ ile hem de SMMİ ile bakılan kas kütlesinde azalma sıklığı daha fazla görülmüştür. Erkeklerde kas kütlesinde azalma sıklığı ASMİ ile %25.6, SMMİ ile %19.4 ölçülmüştür. Literatürde görüş birliği olmasa da bazı çalışmalarda erkeklerde sarkopeninin daha sık olduğu gösterilmiştir(9, 108, 109).

Çalışmadaki hastaların %50.8'inde (n=61) obezite mevcuttu ve sarkopenik obezite değerlendirildiğinde ise kadınlarda sarkopenik obezite görülmedi, obezitesi olanlarda olası sarkopenide artış yoktu ancak obez erkeklerde %15.3 (n=2) oranında kas kütlesinde düşüklük saptandı. Yine obez 13 erkek hastanın %76.9'unda (n=10) olası sarkopeni mevcuttu ve bu obez olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Scott ve arkadaşları, 70 yaş üzeri erkeklerde EWSGOP kriterlerine göre sarkopenik obezite prevalansını %7 olarak bulmuşlardır(110).

Sarkopeni ve diyabet özellikleri karşılaştırıldığında literatüre uygun olarak DM süresi ile sarkopeni arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yakın zamanlı bir meta-analizde DM süresinin kesme noktasının 9 yıl olarak değerlendirildiği bir çalışmada DM süresi ile sarkopeni arasında bir ilişki kurulamamıştır(111). Yine olası sarkopeni ile HbA1C hedefi ($\leq 7\%$) arasında bir ilişki saptanmadı. Literatürde HbA1C düzeyleri ile sarkopeni arasında genel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Ancak 2019 yılındaki Sugitamo ve ark. 726 Tip 2 DM hastası ile yaptığı çalışmada HbA1C düzeyleri sarkopeni ile ilişkilidi(112).

Kadın hasta grubunda sarkopeni riski oluşturabilecek diğer parametreler açısından değerlendirildiğinde sadece D vitamini eksikliği ile anlamlı bir ilişki mevcuttu. Literatürde vitamin D eksikliği, sarkopeniye sıklıkla eşlik etmektedir ve sarkopeni tedavisinde D vitamini desteği önerilmektedir(113, 114). Erkek alt grubunda bu ilişki mevcut değildi. Erkek alt grubunda ise obezitesi olanlarda ve DM tedavisinde DPP-4 antagonisti kullananlarda olası sarkopeni daha sık saptandı. Bu sıklık ilacın etkileri ve literatür bilgileri ile değerlendirildiğinde anlamlı olarak düşünülmedi(115).

Sarkopeni etiyolojisinde yetersiz protein alımı önemli yer tutmaktadır ve PEY nedenli malabsorbsiyon ve maldigesyon ile hastalarda sarkopeni geliştiği daha önceki çalışmalarda da gösterilmişti(16, 17). Ancak sıklıkla bu çalışmalarda hastaların kronik pankreatit, pankreas kanseri ya da pankreas cerrahisi geçirme öyküsü mevcuttu. Bu çalışmalarda sarkopeni pankreas malignitesi ya da cerrahisinin bir sonucu olarak değerlendirilmiştir(116). Bizim çalışmamızdaki ana amaç Tip 2 DM hastalarında parankim hasarı olmaksızın endojen pankreas enzim uyarısında azalma ile gelişen PEY'in sarkopeni sıklığında artışa neden olup olmayacağını ve de PEY'in sarkopeni gelişiminde bir sebep olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini araştırmaktı.

Literatürde, EUS görüntüleme ile yönlendirilen benign pankreas hastalıkları olan hastaların EUS ve BT bulgularına göre kronik pankreatit radyolojik bulgusu olan ve olmayanlar olarak ayrılıp PEY ile ilişkisini değerlendiren 2021 yılına ait bir çalışma mevcuttur. Jalal ve arkadaşlarının bu çalışmada kronik pankreatitin radyolojik bulgusu olmayan benign pankreas hastalığı tanı grubunda PEY ve sarkopeni arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Jalal ve arkadaşları bu çalışmada, sarkopeniyi bilgisayarlı tomografide lomber 3 vertebra ölçüm yöntemi ile hesaplamışlardır. Yine bu çalışmada kronik pankreatitin radyolojik bulgusu olmayan hastalar içinde PEY mevcudiyeti ile DM öyküsü arasında anlamlı bir korelasyon

saptanmıştır. Ancak bu çalışmada hem Tip 1 hem Tip 2 DM tanılı hastalar çalışmaya alınmış olup ayrıca pankreas atrofi bulgusu olanlar ve de alkol kullanımı olanlar bu grupta çalışmaya dahil edilmiştir. Yine bu çalışmadaki benign pankreas patolojilerinin sınıflandırılması da yapılmamıştır(19).

Çalışmamızda Tip 2 DM'li 120 hasta içinde, 12 hastada şiddetli PEY, 15 hastada orta-hafif PEY olmak üzere toplam 27 hastada PEY saptanmıştır. PEY görülme oranı %22.5 olarak hesaplanmıştır. Literatürde Tip 2 DM ve PEY arasında yapılan çalışmalarda ortalama olarak bu oran %27 (%10-56) olarak bulunmuştur (14). Çalışmamızdaki PEY sıklığı literatür ile uyumludur. Bu oranlar, özellikle geriatric popülasyondaki diyabetik hastaların PEY konusunda da taranmasında fayda vardır. Yine bu popülasyonda PEY görüldüğünde klinik şüpheli hastalarda(yeni başlangıçlı DM, hipoglisemi atakları, disregüle DM) kronik pankreatit ve pankreas maligniteleri ile gelişebilecek diyabet olasılığı nedeni ile görüntüleme modaliteleriyle ayrıca değerlendirilmesinde fayda vardır.

Olası sarkopeni ve PEY varlığı değerlendirildiğinde ise PEY mevcut hastaların %23.9'unda olası sarkopeni mevcuttu. Erkek ve kadın alt grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde kadınlarda bu oran %18.7, erkeklerde ise bu oran %34.7 olarak hesaplandı. PEY mevcut 8 erkek hastanın 5'inde de şiddetli PEY mevcuttu. Erkeklerde olası sarkopenisi olanlarda PEY ve şiddetli PEY görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0.05$).

PEY mevcudiyeti olan ve olmayanlar kas kuvveti miktarı ile değerlendirildiğinde erkek grupta PEY olanlarda kas kuvveti 21.1 ± 6.8 kg, olmayanlarda 26.4 ± 5.9 kg ölçüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0.02$). Daha önce Olesen ve arkadaşlarının PEY ve sarkopeniyi değerlendirdiği çalışmasında EWSGOP1 kriterleri kullanılmış ancak kas kuvveti ve kas kütlesi ile PEY istatistiksel olarak ayrıca değerlendirilmemiştir(17). Kadın alt grubunda ise PEY olan ve olmayanlar arasında kas kuvvetleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

PEY olan ve olmayan hastalar kas kütle ölçümleri açısından karşılaştırıldığında tüm ölçüm modalitelerinde PEY olanlarda kas kütlesi daha düşük ölçülmüştür ancak bu farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Yine fekal elastaz seviyeleri hem erkek ve kadın alt gruplarında hem tüm grupta olası sarkopeniklerde daha düşük ölçülmesine rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Olası sarkopenik 71 erkek hastanın FE 1 seviyeleri $376 \mu\text{g/g}$, sarkopenik olmayan hastaların ise $441 \mu\text{g/g}$ olarak hesaplandı. Hasta sayısı ve sarkopeni için

Avrupa popölasyonu için kullanılan sarkopeni kesme değerleri nedeni ile istatistiksel anlamlılık sağlanılmadığı düşünölmüştür.

Kesin sarkopeni ile PEY değerlendirildi. PEY mevcut bu 10 erkek hastanın %30'unda (n=3) ASMI ile kütle ölçümü yapılarak bakılan kesin sarkopeni mevcuttu, PEY olmayan 33 erkek hastada kesin sarkopeni oranı ise %12.1 olarak ölçöldü. Hasta sayısı ile ilişkili olarak istatistiksel olarak anlamlılık olmasa da bu ciddi oran farklılığına dikkat çekmekte fayda mevcuttur. Kas kütleğinde azalmanın sıklıkla kas kuvvetindeki azalma sonrasında ortaya çıktığını düşünürsek, prospektif ve daha fazla hasta ile yapılan çalışmalarıla daha kesin sonuçlar alınacaktır.

Çalışmamızda diyabet süresi ve PEY arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde bu konuda bir görüş birliği sağlanamamıştır. PEY sıklığıının cinsiyet ile ilişkisi araştırıldığında çalışmamızda, literatürdeki sonuçlara uygun olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Erkek hastalarda PEY ile HbA1C hedefine (<%7) ulaşma değerlendirildiğinde ise PEY pozitif ve negatif olanlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tip 2 DM'li hastaları kapsayan çalışmalarıla; PEY bazı çalışmalarıla zayıf glisemik kontrol ile koreleydi (11, 117, 118). Ancak sıklıkla ilişkili bulunmamıştır. Literatürde, kötü glisemik kontrolde PEY'in önemi ve pankreas enzim replasman tedavisi (PERT) ile glisemik kontrol değerlendirilmiştir. Ewald ve ark. bu çalışmasıında PERT ile glisemik kontrol sağlanamasa da hastalardaki hipoglisemik ataklarının azaldığı gösterilmiştir(119). Bu bilgi özellikle kırılğan geriatrik popölasyonda önemli ve faydalıdır

Erkek hastalarda PEY; DM regölasyonu, komplikasyonları, ilaçları ve diğer nütisyonel parametreler ile değerlendirildiğinde ise sadece Evre 3 ve üzeri KBH olanlarda istatistiksel anlamlılık mevcuttu. Fakat hastaların GFR düzeyleri ile hem olası sarkopeni sıklığı hem de kas kuvveti miktarları açısından farklılık saptanmadı. GFR hızı düşük olanlarda kas kuvvetinde düşöklük açısından farklılık görölmedi. Pearson analizinde de bu iki parametre arasında korelasyon görölmedi. Bu sonuçlar KBH'nın sarkopeni ve PEY arasındaki ilişkiyi etkilemediğini düşöndürmüştür. Philippi ve arkadaşlarının, Evre 5 KBH tanılı 50 hasta ile yaptığı çalışmasıında hiçbir hastada şiddetli PEY saptanmamış, %10 hastada hafif PEY saptanmış, bu çalışmasıında PEY ile KBH arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(120).

Yine erkek hastalarda diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonları ve yandaş hastalıkları (HT, HL) ile PEY arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Daha önceki çalışmalarda diyabetik nöropati ile PEY arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(121, 122). Ancak çalışmamızda diyabetik nöropati oranları düşüktü, bu durum da Covid-19 pandemisi nedeni ile hastaların elektromiyelografi ile takiplerinde ciddi aksamalar nedeni ile diyabetik nöropati verilerinin kısmen yetersiz olmasıyla değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastalar Gİ sistem yakınmaları açısından Johnson ve arkadaşlarının geliştirdiği PEY test ile sorgulanmıştı(98). Bu testte karın ağrısı, şişkinlik, gurultu, kötü kokulu gaz, bulantı, iştahsızlık, ishal, steatore, dışkıda yağ görülmesi, sık dışkılama ihtiyacı gibi majör PEY bulguları skalalandırma ile sorulup puanlandırılmıştır. Çalışmamızda PEY test oranları ile PEY gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yine de ilaç yan etkisi (özellikle metformin, GLP-1 agonisti), İBH, bakteriyel aşırı çoğalma gibi benzer yakınmalar yapabilecek durumların sıklığının da bu yaş grubunda fazlalığı düşünüldüğünde geriatrik popülasyonda bu Gİ yakınmalarının PEY test ile skalalandırılıp ayrımının sağlanmasında fayda vardır. Ancak yine de çalışmamızdaki gibi Gİ semptomları ve PEY test ile PEY saptanan hastalar arasında korelasyon olmadığı durumlar olabilmektedir. PEY mevcut hastalardaki sarkopeni sıklığındaki artış da göz önüne alındığında, DM gibi PEY sıklığı artmış durumlarda PEY test ile PEY risk değerlendirmesi yapılmasında fayda olabilir.

PEY ve sarkopeni arasındaki ilişkinin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. PEY'in protein emilimi üzerine etkisi daha az bilinmektedir, ancak proteaz enzimlerinin eksikliği ile protein malabsorbsiyonu geliştiği bilinmektedir. Özellikle süregelen bir kronik inflamatuvar durum ile birlikte gelişecek protein malabsorbsiyonu, yağsız vücut kütlesi kaybına yol açabilir(123).

PEY, sıklıkla yağ emilim bozukluğunu ile değerlendirilmektedir. Hayvan modellerinde yapılan bir çalışmada PEY geliştirilmiş deney domuzlarında protein malabsorbsiyonu da gösterilmiştir(124). Möbeler ve arkadaşlarının bir hayvan deneyinde PEY geliştirilmiş domuzlar ilio-çekal fistül uygulanarak protein, yağ ve karbonhidrat sindirimi açısından değerlendirilmiş. Sonuçlarında, yağın yanı sıra protein sindiriminin de önemli ölçüde bozulduğunu, olduğu gösterilmiş olup bunun da PEY'li deneklerde, çok daha düşük oranda enerji üretebildiğini belirtmişlerdir (125). Yine başka bir çalışmada, diyetle verilen işaretlenmiş azotun plazma proteinlerine bağlanma oranı, PERT verilmeyen PEY

domuzlarında çok daha düşük saptanmıştır (126). Protein malabsorbsiyonu ve maldigesyonu olan hastalarda daha yüksek dozlarda PERT önerilmiştir (125). Ancak insanlarda PEY'in protein sindirim bozukluklarına etkisini direkt gösteren çalışmalar henüz mevcut değildir.

Yine çalışmamız 120 hasta ile tamamlanmıştı, baktığımızda özellikle erkek hastalarda PEY olanlarda hem kas kuvvetinde hem kas kuvvetinde anlamlı düşüklük olmasına rağmen kesin sarkopenik hastalar arasında anlamlı farklılık olmaması daha fazla sayıda hasta içeren kohortlara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Hastalar çalışmamızda kesitsel olarak değerlendirilmişti. Nedensellik araştırılması bu nedenle kısıtlıydı. Kesitsel çalışma olması nedeni ile PEY benzeri yakınmaları olup PEY test sonucu pozitif olanlar ya da FE 1 düzeyi düşük saptanan hastalarda pankreas hastalıkları açısından ek görüntüleme yöntemleri uygulanmamıştır. Fakat çalışmamıza zaten bu riski teşkil edebilecek durumlar olan (aktif alkol kullanımı, geçmişte sık alkol kullanım öyküsü, pankreatit öyküsü, aile pankreas hastalığı öyküsü) hastalar alınmamıştı.

Sonuç olarak Tip 2 DM tanılı hastalarla yaptığımız bu kesitsel çalışmada; literatür ile benzer seviyelerde saptanan sarkopeni ve PEY oranları ile Tip 2 DM tanılı geriatrik hastalarda bu tanıların gözden kaçmaması gerektiğini bir kez daha göstermiş olduk. Yine sarkopeni ve PEY arasında bulduğumuz korelasyon; kronik pankreatit, pankreas adenokarsinomu ve benign neoplazileri gibi pankreas parankim hastalığı olmadan gelişen PEY'in de sarkopeni gelişmesine öncü olabileceğini düşündürmektedir. Tip 2 DM tanılı sarkopenik erkek geriatrik popülasyondaki hastaların PEY açısından araştırılmasını öneriyoruz.

8. KAYNAKÇA

1. American Diabetes A. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S168-S79.
2. Umegaki H. Sarcopenia and frailty in older patients with diabetes mellitus. *Geriatrics & Gerontology International*. 2016;16(3):293-9.
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2018;48(1):16-31.
4. Park MH, Kim DH, Lee EK, Kim ND, Im DS, Lee J, et al. Age-related inflammation and insulin resistance: a review of their intricate interdependency. *Arch Pharm Res*. 2014;37(12):1507-14.
5. Alemán-Mateo H, López Teros MT, Ramírez FA, Astiazarán-García H. Association between insulin resistance and low relative appendicular skeletal muscle mass: evidence from a cohort study in community-dwelling older men and women participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(7):871-7.
6. Goldspink G, Harridge SD. Growth factors and muscle ageing. *Exp Gerontol*. 2004;39(10):1433-8.
7. Horstman AM, Dillon EL, Urban RJ, Sheffield-Moore M. The role of androgens and estrogens on healthy aging and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(11):1140-52.
8. Calvani R, Joseph AM, Adihetty PJ, Miccheli A, Bossola M, Leeuwenburgh C, et al. Mitochondrial pathways in sarcopenia of aging and disuse muscle atrophy. *Biol Chem*. 2013;394(3):393-414.
9. de Freitas MM, de Oliveira VLP, Grassi T, Valduga K, Miller MEP, Schuchmann RA, et al. Difference in sarcopenia prevalence and associated factors according to 2010 and 2018 European consensus (EWGSOP) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Gerontol*. 2020;132:110835.
10. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, et al. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes*. 2006;55(6):1813-8.
11. Terzin V, Várkonyi T, Szabolcs A, Lengyel C, Takács T, Zsóri G, et al. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control. *Pancreatology*. 2014;14(5):356-60.

12. Yilmaztepe A, Ulukaya E, Ersoy C, Yilmaz M, Tokullugil HA. Investigation of fecal pancreatic elastase-1 levels in type 2 diabetic patients. *Turk J Gastroenterol.* 2005;16(2):75-80.
13. Cummings MH, Chong L, Hunter V, Kar PS, Meeking DR, Cranston IC. Gastrointestinal symptoms and pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and type 2 diabetes. *Practical Diabetes.* 2015;32(2):54-8.
14. Zsóri G, Illés D, Terzin V, Ivány E, Czakó L. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatology.* 2018;18(5):559-65.
15. Löhr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterology Journal.* 2013;1(2):79-83.
16. Shintakuya R, Uemura K, Murakami Y, Kondo N, Nakagawa N, Urabe K, et al. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatology.* 2017;17(1):70-5.
17. Olesen SS, Büyükuslu A, Køhler M, Rasmussen HH, Drewes AM. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2019;19(2):245-51.
18. Trikudanathan G, Feussom G, Teigen L, Munigala S, Price K, Dirweesh A, et al. Pre-operative sarcopenia predicts low islet cell yield following total pancreatectomy with islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2020;24(10):2423-30.
19. Jalal M, Rosendahl J, Campbell JA, Vinayagam R, Al-Mukhtar A, Hopper AD. Identification of "Digital Sarcopenia" Can Aid the Detection of Pancreatic Exocrine Insufficiency and Malnutrition Assessment in Patients with Suspected Pancreatic Pathology. *Dig Dis.* 2021.
20. SALMAN S. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2020. SALMAN S, editor. Ankara: TEMD Yayınları; 2019.
21. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S15-S33.
22. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S15-s33.
23. Gudipaty LR, Michael R. . Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. *Pancreapedia: Pancreapedia;* 2015. p. 1-10.

24. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology*. 2013;13(4):336-42.
25. Nyboe Andersen B, Krarup T, Thorsgaard Pedersen NT, Faber OK, Hagen C, Worning H. B cell function in patients with chronic pancreatitis and its relation to exocrine pancreatic function. *Diabetologia*. 1982;23(2):86-9.
26. Larsen S, Hilsted J, Tronier B, Worning H. Pancreatic hormone secretion in chronic pancreatitis without residual beta-cell function. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1988;118(3):357-64.
27. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *The Journal of Nutrition*. 1997;127(5):990S-1S.
28. Grimby G, Saltin B. The ageing muscle. *Clin Physiol*. 1983;3(3):209-18.
29. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, et al. The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006;61(10):1059-64.
30. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, But Not Muscle Mass, Is Associated With Mortality in the Health, Aging and Body Composition Study Cohort. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2006;61(1):72-7.
31. Kim YH, Kim K-I, Paik N-J, Kim K-W, Jang HC, Lim J-Y. Muscle strength: A better index of low physical performance than muscle mass in older adults. *Geriatrics & Gerontology International*. 2016;16(5):577-85.
32. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia $\neq$ dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(8):829-34.
33. Chuang SY, Chang HY, Lee MS, Chia-Yu Chen R, Pan WH. Skeletal muscle mass and risk of death in an elderly population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(7):784-91.
34. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(4):249-56.
35. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*. 2010;39(4):412-23.

36. Vellas B, Fielding RA, Bens C, Bernabei R, Cawthon PM, Cederholm T, et al. Implications of ICD-10 for Sarcopenia Clinical Practice and Clinical Trials: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *The Journal of Frailty & Aging*. 2018;7(1):2-9.
37. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393(10191):2636-46.
38. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(3):300-7.e2.
39. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(3):177-80.
40. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2017;16:21.
41. Lera L, Albala C, Sánchez H, Angel B, Hormazabal MJ, Márquez C, et al. Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling Chilean Elders According to an Adapted Version of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) Criteria. *J Frailty Aging*. 2017;6(1):12-7.
42. Rubio-Maicas C, Duarte-Alfonso E, Beseler-Soto MR, Moreno-Muñoz I, Moral-Moral P, Merino-Torres JF. Prevalence of sarcopenia in a media and long stay Unit. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2014;214(6):303-8.
43. Smoliner C, Sieber CC, Wirth R. Prevalence of sarcopenia in geriatric hospitalized patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(4):267-72.
44. Yu R, Wong M, Leung J, Lee J, Auyeung TW, Woo J. Incidence, reversibility, risk factors and the protective effect of high body mass index against sarcopenia in community-dwelling older Chinese adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14 Suppl 1:15-28.
45. ME K. Sarkopenik Yaşlı Hastalarda Ultrasonografik Olarak Kas Mimarisinin Değerlendirilmesi. *Tez Çalışması*. 2014.
46. Bahat G, Saka B, Tufan F, Akin S, Sivrikaya S, Yucel N, et al. Prevalence of sarcopenia and its association with functional and nutritional status among male residents in a nursing home in Turkey. *Aging Male*. 2010;13(3):211-4.
47. Verdijk LB, Snijders T, Drost M, Delhaas T, Kadi F, Van Loon LJC. Satellite cells in human skeletal muscle; from birth to old age. *AGE*. 2014;36(2):545-57.
48. Ciciliot S, Rossi AC, Dyar KA, Blaauw B, Schiaffino S. Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(10):2191-9.

49. Frontera WR, Rodriguez Zayas A, Rodriguez N. Aging of Human Muscle: Understanding Sarcopenia at the Single Muscle Cell Level. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2012;23(1):201-7.
50. Larsson L, Grimby G, Karlsson J. Muscle strength and speed of movement in relation to age and muscle morphology. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;46(3):451-6.
51. Ziaaldini MM, Marzetti E, Picca A, Murlasits Z. Biochemical Pathways of Sarcopenia and Their Modulation by Physical Exercise: A Narrative Review. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:167.
52. Romanick M, Thompson LV, Brown-Borg HM. Murine models of atrophy, cachexia, and sarcopenia in skeletal muscle. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2013;1832(9):1410-20.
53. Meng S-J, Yu L-J. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *International journal of molecular sciences*. 2010;11(4):1509-26.
54. Trendelenburg AU, Meyer A, Rohner D, Boyle J, Hatakeyama S, Glass DJ. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2009;296(6):C1258-C70.
55. Fanzani A, Conraads VM, Penna F, Martinet W. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2012;3(3):163-79.
56. Glass DJ. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2005;37(10):1974-84.
57. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*. 2019;38(1):1-9.
58. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. *Current Opinion in Pharmacology*. 2015;22:100-6.
59. Morley JE, Vellas B, Van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(6):392-7.
60. Cesari M, Landi F, Vellas B, Bernabei R, Marzetti E. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:192.

61. Davies B, García F, Ara I, Artalejo FR, Rodriguez-Mañas L, Walter S. Relationship Between Sarcopenia and Frailty in the Toledo Study of Healthy Aging: A Population Based Cross-Sectional Study. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2018;19(4):282-6.
62. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(1):49-64.
63. Norman K, Haß U, Pirlich M. Malnutrition in Older Adults-Recent Advances and Remaining Challenges. *Nutrients*. 2021;13(8).
64. Tan VMH, Pang BWJ, Lau LK, Jabbar KA, Seah WT, Chen KK, et al. Malnutrition and Sarcopenia in Community-Dwelling Adults in Singapore: Yishun Health Study. *The journal of nutrition, health & aging*. 2021;25(3):374-81.
65. Cereda E, Pedrolli C, Klersy C, Bonardi C, Quarleri L, Cappello S, et al. Nutritional status in older persons according to healthcare setting: A systematic review and meta-analysis of prevalence data using MNA®. *Clinical Nutrition*. 2016;35(6):1282-90.
66. Saka B, Kaya O, Ozturk GB, Erten N, Karan MA. Malnutrition in the elderly and its relationship with other geriatric syndromes. *Clinical nutrition*. 2010;29(6):745-8.
67. Robinson SM, Reginster JY, Rizzoli R, Shaw SC, Kanis JA, Bautmans I, et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clinical Nutrition*. 2018;37(4):1121-32.
68. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148-61.
69. Landi F, Onder G, Bernabei R. Sarcopenia and diabetes: two sides of the same coin. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(8):540-1.
70. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and Ageing*. 2014;43(6):748-59.
71. Dillon EL, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, Gilkison C, Sanford AP, Casperson SL, et al. Amino Acid Supplementation Increases Lean Body Mass, Basal Muscle Protein Synthesis, and Insulin-Like Growth Factor-I Expression in Older Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1630-7.

72. Flakoll P, Sharp R, Baier S, Levenhagen D, Carr C, Nissen S. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition*. 2004;20(5):445-51.
73. Papanicolaou DA, Ather SN, Zhu H, Zhou Y, Lutkiewicz J, Scott BB, et al. A phase IIA randomized, placebo-controlled clinical trial to study the efficacy and safety of the selective androgen receptor modulator (SARM), MK-0773 in female participants with sarcopenia. *The journal of nutrition, health & aging*. 2013;17(6):533-43.
74. Rooks D, Roubenoff R. DEVELOPMENT OF PHARMACOTHERAPIES FOR THE TREATMENT OF SARCOPENIA. *The Journal of Frailty & Aging*. 2019:1-11.
75. Rooks D, Praestgaard J, Hariry S, Laurent D, Petricoul O, Perry RG, et al. Treatment of Sarcopenia with Bimagrumab: Results from a Phase II, Randomized, Controlled, Proof-of-Concept Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(9):1988-95.
76. Kim TN, Park MS, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, et al. Prevalence and Determinant Factors of Sarcopenia in Patients With Type 2 Diabetes. *The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS)*. 2010;33(7):1497-9.
77. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, De Rekeneire N, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(11):1993-7.
78. Yoon JW, Ha Y-C, Kim KM, Moon JH, Choi SH, Lim S, et al. Hyperglycemia is associated with impaired muscle quality in older men with diabetes: the Korean longitudinal study on health and aging. *Diabetes & metabolism journal*. 2016;40(2):140-6.
79. Russell ST, Rajani S, Dhadda RS, Tisdale MJ. Mechanism of induction of muscle protein loss by hyperglycaemia. *Experimental cell research*. 2009;315(1):16-25.
80. Nomura T, Ishiguro T, Ohira M, Ikeda Y. Diabetic polyneuropathy is a risk factor for decline of lower extremity strength in patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes investigation*. 2018;9(1):186-92.
81. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2014;10(9):504-16.
82. Dziubek W, Bulińska K, Stefańska M, Woźniewski M, Kropielnicka K, Jasiński T, et al. Peripheral arterial disease decreases muscle torque and functional walking capacity in elderly. *Maturitas*. 2015;81(4):480-6.
83. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MAF. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;76(2):473-81.

84. Kim J-a, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circulation research*. 2008;102(4):401-14.
85. Szoke E, Shrayyef MZ, Messing S, Woerle HJ, Van Haeften TW, Meyer C, et al. Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of β -cell function in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes care*. 2008;31(3):539-43.
86. Tanaka K-i, Kanazawa I, Sugimoto T. Reduction in endogenous insulin secretion is a risk factor of sarcopenia in men with type 2 diabetes mellitus. *Calcified tissue international*. 2015;97(4):385-90.
87. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(9):513-37.
88. Donini LM, Busetto L, Bauer JM, Bischoff S, Boirie Y, Cederholm T, et al. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. *Clinical Nutrition*. 2020;39(8):2368-88.
89. DiMagno EP, Go VL, Summerskill W. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *New England Journal of Medicine*. 1973;288(16):813-5.
90. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005;54 Suppl 6(Suppl 6):vi1-vi28.
91. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, et al. Pancrelipase Delayed-Release Capsules (CREON) for Exocrine Pancreatic Insufficiency due to Chronic Pancreatitis or Pancreatic Surgery: A Double-Blind Randomized Trial. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2010;105(10):2276-86.
92. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early-and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994;107(5):1481-7.
93. Forsmark CE. Diagnosis and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2018;16(3):306-15.
94. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Diez PMQ. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(39):7059.
95. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Delle Fave G, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(44):7930-46.
96. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Current gastroenterology reports*. 2007;9(2):116-22.

97. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP Journal of the Pancreas*. 2010;11(2):158-62.
98. Johnson CD, Arbuckle R, Bonner N, Connett G, Dominguez-Munoz E, Levy P, et al. Qualitative Assessment of the Symptoms and Impact of Pancreatic Exocrine Insufficiency (PEI) to Inform the Development of a Patient-Reported Outcome (PRO) Instrument. *Patient*. 2017;10(5):615-28.
99. Piciucchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetic Patients: Prevalence, Mechanisms, and Treatment. *International Journal of Endocrinology*. 2015;2015:595649.
100. Mohapatra S, Majumder S, Smyrk TC, Zhang L, Matveyenko A, Kudva YC, et al. Diabetes Mellitus Is Associated With an Exocrine Pancreatopathy: Conclusions From a Review of Literature. *Pancreas*. 2016;45(8):1104-10.
101. Ewald N, Bretzel RG, Fantus IG, Hollenhorst M, Kloer HU, Hardt PD. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2007;23(5):386-91.
102. Löhr JM, Panic N, Vujasinovic M, Verbeke CS. The ageing pancreas: a systematic review of the evidence and analysis of the consequences. *J Intern Med*. 2018;283(5):446-60.
103. Hedström A, Haas SL, Berger B, Carlsson J, Löhr J-M. Frequency of exocrine pancreatic insufficiency in 1105 patients with gastrointestinal symptoms. *Pancreatology*. 2015;3(15):S74.
104. Alehagen U, Aaseth J, Johansson P. Reduced cardiovascular mortality 10 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly citizens. *PloS one*. 2015;10(12):e0141641.
105. Kuan LL, Dennison AR, Garcea G. Prevalence and Impact of Sarcopenia in Chronic Pancreatitis: A Review of the Literature. *World journal of surgery*. 2021;45(2):590-7.
106. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *Journal of applied physiology*. 2000;89(2):465-71.
107. Izzo A, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients*. 2021;13(1):183.
108. Fukuda T, Bouchi R, Takeuchi T, Tsujimoto K, Minami I, Yoshimoto T, et al. Sarcopenic obesity assessed using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) can predict

cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a retrospective observational study. *Cardiovascular diabetology*. 2018;17(1):1-12.

109. Sazlina S-G, Lee PY, Chan YM, A. Hamid MS, Tan NC. The prevalence and factors associated with sarcopenia among community living elderly with type 2 diabetes mellitus in primary care clinics in Malaysia. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233299.

110. Scott D, Seibel M, Cumming R, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, et al. Sarcopenic Obesity and Its Temporal Associations With Changes in Bone Mineral Density, Incident Falls, and Fractures in Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(3):575-83.

111. Anagnostis P, Gkekakos NK, Achilla C, Pananastasiou G, Taoukidou P, Mitsiou M, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risk of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Calcified tissue international*. 2020;107(5):453-63.

112. Sugimoto K, Tabara Y, Ikegami H, Takata Y, Kamide K, Ikezoe T, et al. Hyperglycemia in non-obese patients with type 2 diabetes is associated with low muscle mass: The Multicenter Study for Clarifying Evidence for Sarcopenia in Patients with Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*. 2019;10(6):1471-9.

113. Onder G, Della Vedova C, Landi F. Validated treatments and therapeutics perspectives regarding pharmacological products for sarcopenia. *JNHA-The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2009;13(8):746-56.

114. Lloyd BD, Williamson DA, Singh NA, Hansen RD, Diamond TH, Finnegan TP, et al. Recurrent and injurious falls in the year following hip fracture: a prospective study of incidence and risk factors from the Sarcopenia and Hip Fracture study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2009;64(5):599-609.

115. Rizzo MR, Barbieri M, Fava I, Desiderio M, Coppola C, Marfella R, et al. Sarcopenia in elderly diabetic patients: role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(10):896-901.

116. Molero X, Ayuso JR, Balsells J, Boadas J, Busquets J, Casteràs A, et al. Pancreatitis crónica para el clínico. Parte 1: etiología y diagnóstico. Documento de posicionamiento interdisciplinar de la Societat Catalana de Digestologia y la Societat Catalana de Pàncrees. *Gastroenterología y Hepatología*. 2022;45(3):231-48.

117. Ewald N, Raspe A, Kaufmann C, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus. *European Journal of Medical Research*. 2009;14(3):118.

118. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G, Hennings S, Mitchell J, et al. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2001;36(10):1056-61.
119. Ewald N, Bretzel RG, Fantus IG, Hollenhorst M, Kloer HU, Hardt PD. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(5):386-91.
120. Griesche-Philippi J, Otto J, Schwörer H, Maisonneuve P, Lankisch PG. Exocrine pancreatic function in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2010;74(6):457-64.
121. Larger E, Philippe M, Barbot-Trystram L, Radu A, Rotariu M, Nobécourt E, et al. Pancreatic exocrine function in patients with diabetes. *Diabetic Medicine*. 2012;29(8):1047-54.
122. Hardt PD, Ewald N. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: a complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes? *Experimental diabetes research*. 2011;2011.
123. Borowitz D, Konstan MW, O'Rourke A, Cohen M, Hendeles L, Murray FT. Coefficients of Fat and Nitrogen Absorption in Healthy Subjects and Individuals with Cystic Fibrosis. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2007;12(1):47-52.
124. Mößeler A, Gregory PC, Looock H, Beyerbach M, Kamphues J. Endogenous praecaecal and total tract losses of nitrogen in pancreatic duct-ligated minipigs. *Arch Anim Nutr*. 2015;69(2):98-112.
125. Mößeler A, Kamphues J. Black-Box Gastrointestinal Tract—Needs and Prospects of Gaining Insights of Fate of Fat, Protein, and Starch in Case of Exocrine Pancreatic Insufficiency by Using Fistulated Pigs. *Nutrients*. 2017;9(2):150.
126. Mary F, Moessler A, Khodorova N, Foucault-Simonin A, Benamouzig R, Tomé D, et al. Metabolic markers of protein maldigestion after a (15)N test meal in minipigs with pancreatic exocrine insufficiency. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;314(2):G223-g30.

