



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA KIRILGANLIK
SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ
VE
KIRILGANLIĞIN DİYABETLE İLİŞKİSİ**

Dr. Betül ALACA

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanları

Doç. Dr. Mehmet Zahid KOÇAK

ve

Dr. Öğr. Üyesi Müjgan GÜRLER

Bolu-2020

ETİK KURUL ONAY SAYFASI

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 121
Konu: Klinik Araştırma hk.

16.11.2020

Sayın Doç.Dr.Mehmet Zahid KOÇAK

Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna başvurusu yapıp onay almış olan 2019/02 nolu "Tip 2 Diyabet Mellituslu Hastalarda Kırılganlık (Frailty) Sıklığının Değerlendirilmesi" Arş.Gör.Dr.Betül ALACA'nın tez çalışmasına Dr.Öğr Üyesi Müjgan GÜRLERİN 2.Danışman Öğretim Üyesi olarak eklenilmesi talebiniz etik olarak uygun olduğuna mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanı

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Erkan KILINÇ (Başkan Yardımcısı)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Üye)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Akif Hakan KURT (Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (Bildirimden Sorumlu Üye)	Biyoistatistik	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Makbule TOKUR KESGIN (Üye)	Hemşirelik	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet YÜKSEL (Üye)	Kalp Damar Cerrahisi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Abdülkani KAYMAZ (Üye)	Göz Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Hukukçu	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim başta Anabilim Dalı başkanı çok kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV'a Asistanlık eğitimimde ve bu zorlu tez çalışmalarım süresince her türlü bilimsel, manevi desteği sağlayan tecrübesiyle hoş görüşü ve özverisiyle bana yardımcı olan, değerli tez danışmanlarımdan Bolu Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim görevlisi Doç. Dr. Öğ. Üyesi Mehmet Zahid KOÇAK ve özverili çabasıyla zorlu tez sürecimde yanımda olarak desteğini benden esirgemeyen değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Müjgan GÜRLER'e bana verdiği destekten ötürü saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca bana hayatım boyunca verdikleri maddi ve manevi desteğin yanı sıra, benim bu günlere ulaşmamda her türlü katkılarından dolayı, çok kıymetli öğretmen annem Fadime ALACA ve çok kıymetli öğretmen babam Muhammet Mustafa ALACA, çok değerli abim, meslektaşım Zonguldak Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroşirurji Dr. Öğ. Üyesi İlker ALACA'ya ve Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Öğ. Üyesi Duygu ALACA'ya her türlü desteği ve katkılarından ötürü sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Betül ALACA

ÖZET

Amaç: Kırılganlık, geriatric popülasyonda görülen bir sendromdur ve artan yaşla birlikte birçok organ ve sistem fonksiyonlarının fizyolojik rezervin azalması ile fiziksel veya fizyolojik stresörlere karşı artan savunmasızlık durumu olarak tanımlanır. Diyabetin; tekrarlayan hiperglisemi, hipoglisemi, insülin direnci, artmış oksidatif stres ve inflamasyona bağlı olarak kırılganlık riskini artırdığı bildirilmiştir. Diyabete bağlı makrovasküler komplikasyon varlığı, kırılganlığı artıran önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) hastalarında kırılganlıkla ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızda, diyabetin hastalarda kırılganlık durumunun daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına sebep olabileceği ve tüm bu bilgiler ışığında diyabetlilerde kırılganlık oranının değerlendirilmesi ve kırılganlığın diyabetle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran T2DM tanılı 125 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, rutin laboratuvar parametreleri ve Fried's Kırılganlık Skalası kullanılarak yapılan değerlendirmeye ait bilgileri kaydedildi. Hastalar kırılğan, pre-kırılğan ve kırılğan değil şeklinde 3 grubu ayrıldı. İstatistiksel analizler SPSS programı ile gerçekleştirildi. Tek yönlü ANOVA ve Kruskal-Wallis testi kullanılarak kırılğanlık grupları arasında karşılaştırmalar yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda Kırılğan olan grubun açlık kan şekeri (AKŞ) 255 [158 - 471] mg/dl, Pre-kırılğan olan grubun AKŞ'i 204 [84 - 536] ve Kırılğan olmayan grubun AKŞ'i 151 [87 - 336] mg/dl olarak bulundu ($p<0.001$). HbA1c düzeyleri Kırılğan grupta %11.7 [8.4 – 14.2], Pre-kırılğan grupta % 9.5 [6.3–14.2] ve Kırılğan olmayan grupta %7.6 [5.9 – 11.9] olarak tespit edildi ($p<0.001$). El Kavrama Gücü (kg) Kırılğan grupta 21.8 kg (10.6-73.1), Pre-kırılğan grupta 24.3 kg (10.3-78.7) ve Kırılğan olmayan grupta ise 36.7 kg (12.4-68.1) tespit edildi ($p=0.017$). Yürüme hızı (sn) Kırılğan grupta 12 sn (7.5-20), Pre-kırılğan grupta 10 sn (6.6-20) ve Kırılğan olmayan grupta ise 9 sn (7-14) tespit edildi ($p=0.002$).

Sonuç: Çalışmamızda, T2DM'li hastaların çoğunun pre-kırılğan olduğu ve diyabetli hastaların kırılğan olmaya yatkın olduğu bulundu. Ayrıca, kan şekeri regüle olmayan T2DM'lilerde daha fazla kırılğan olduğu bulundu. Sonuç olarak, T2DM'lu hastalar

daha erken yaşlarda kırılganlık açısından değerlendirilmeli ve gerekli önlemler alınmasıyla mortalite ve morbitidenin önüne geçilmesi sağlanabilir.

Anahtar kelimler: Fried Kırılganlık Skalası, Kırılganlık, Tip 2 Diyabetes mellitus.



ABSTRACT

Aim: Fragility is a syndrome in the geriatric population and is defined as a state of increased vulnerability to physical or physiological stressors with increasing age and decreased physiological reserve of many organ and system functions. Diabetes has been reported to increase the risk of fragility due to recurrent hyperglycemia, hypoglycemia, insulin resistance, increased oxidative stress and inflammation. The presence of macrovascular complications due to diabetes has been reported to be an important factor that increases fragility. Studies on fragility in patients with diabetes are limited. In our study, diabetes may lead to the occurrence of fragility in patients at an earlier age and in the light of all this information, we aimed to evaluate the fragility rate in diabetics and to investigate the relationship between fragility and diabetes.

Methods: 125 patients with T2DM admitted to Abant İzzet Baysal University Medical Faculty Internal Medicine outpatient clinic were included in the study. Demographic characteristics and routine laboratory parameters of the patients included in the study, the information of the assessment using the Fried's Fragility Scale was recorded. Patients were divided into 3 groups in the form of fragile, pre-fragile and non-fragile. Statistical analysis was carried out with the Statistical Package for the Social Sciences program. Comparisons were made between the fragility groups between Anova and the Kruskal-Wallis test.

Results: The glucose of the fragile group was 255 [158- 471] mg/dl, the glucose of the pre-fragile group was 204 [84- 536] and the glucose of the non-fragile group was 151 [87-336] mg/dl ($p<0.001$). HbA1c levels were found to be 11.7% [8.4-14.2] in fragile, 9.5% [6.3-14.2] in pre fragile, and 7.6% [5.9-11.9] in non-fragile ($p<0.001$). When evaluated in terms of hand muscle strength (kg) was detected 21.8 kg (10.6-73.1) in the fragile group, 24.3 kg (10.3-78.7) in the pre-fragile group, and 36.7 kg (12.4-68,1) in the non-fragile group ($p=0.017$). Walking speed (sec) was found to be 12 s (7.5-20) in the fragile group, 10 sn (6.6-20) in the pre-fragile group, and 9 sn (7-14) in the non-fragile group ($p=0.002$).

Conclusion: In our study, it was found that most of the patients with T2DM were pre-fragile and patients with diabetes tended to be fragile. It was also found that

T2DM patients with impaired glucose regulation were more fragile. As a result, patients with T2DM should be evaluated for fragility at an earlier age and necessary precautions can be taken to prevent mortality and morbidity.

Key words: Fragility, Fried Fragility Scale, Type 2 Diabetes Mellitus.



İÇİNDEKİLER

• ONAY SAYFASI	ii
• TEŞEKKÜR.....	iii
• ÖZET	iv
• ABSTRACT	vi
• İÇİNDEKİLER.....	viii
• TABLOLAR.....	x
• ŞEKİLLER.....	xi
• KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitusun Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Etiyoloji ve Patogenez	5
2.1.3. Diyabetes Mellitus	7
2.1.3.1. Tanı Kriterleri.....	7
2.1.3.2. Tanı testi olarak Hemogloblin A1c (HbA1c).....	8
2.1.4. Klinik Bulgu ve Belirtiler	9
2.1.5. Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması	9
2.1.6. Diyabetin Komplikasyonları	10
2.1.6.1. Akut Komplikasyonları.....	11
2.1.6.1.1 Hipoglisemi.....	11
2.1.6.1.2. Diyabetik Ketoasidoz.....	11
2.1.6.1.3. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum	11
2.1.6.1.4. Laktik Asidoz.....	12
2.1.6.2. Kronik Komplikasyonları	12
2.1.6.2.1. Kronik Mikrovasküler Komplikasyonlar	12
2.1.6.2.1.1. Diyabetik Nefropati.....	12
2.1.6.2.1.2. Diyabetik Retinopati	13
2.1.6.2.1.3. Diyabetik Nöropati.....	14
2.1.6.2.2 Kronik Makrovasküler Komplikasyonlar	14
2.1.7. Tip 2 DM Tedavisi.....	16

2.1.7.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT)	16
2.1.7.2. Fiziksel Aktivite	16
2.1.7.3. İlaç Tedavisi	17
2.1.7.3.1. Biguanid Grubu İlaçlar.....	17
2.1.7.3.2. İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar.....	17
2.1.7.3.3. Tiazolidindionlar	17
2.1.7.3.4. Alfa Glukozidaz İnhibitörü Grubu İlaçlar	18
2.1.7.3.5. İncretin Bazlı İlaçlar	18
2.1.7.3.5.1. Glukagon Benzeri Peptid -1 Reseptör Agonistleri (GLP1-A).....	18
2.1.7.3.5.2. Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (DPP4- İ, Gliptinler) ..	18
2.1.7.3.6. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri (SGLT 2-İ; Glukoretikler; Gliflozinler)	19
2.1.7.3.7. İnsülinler	19
2.2. Yaşlanma ve Nüfus Yapısındaki Değişim.....	20
2.2.1. Kırılğanlığın Tanımı	21
2.2.2. Kırılğanlığın Epidemiyolojisi	22
2.2.3 Kırılğanlığın Patofizyolojisi.....	22
2.2.4. Kırılğanlık Ölçüm Yöntemleri	24
2.2.4.1. FRAIL Skalası.....	24
2.2.5. Diyabetes Mellitus ve Kırılğanlık İlişkisi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
3.1. Hastaların Seçilmesi	28
3.2. Kırılğanlık Durumun Değerlendirilmesi.....	29
3.3. Laboratuvar Analizleri.....	31
3.4. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR	51

TABLÖLAR

Tablo-2.1. HbA1c'ye karşılık gelen ortalama glukoz düzeyleri	8
Tablo-2.2. Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması	9
Tablo-2.3. Akut Komplikasyonlar	10
Tablo-2.4. Kronik Komplikasyonlar	10
Tablo-2.5. Albumin atılımıyla ilgili tanımlamalar	13
Tablo-2.6. Frailty fenotip skalası	26
Tablo-3.1. Yürüme hızını değerlendirme	29
Tablo-4.1. Hastalara İlişkin Demografik ve Klinik Özellikler	32
Tablo-4.2. Hastaların Ek Hastalıklarının Dağılımı	32
Tablo-4.3. Hastaların Kullandığı İlaçlarının Dağılımı	33
Tablo-4.4. Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Tanımlayıcı İstatistikleri	33
Tablo-4.5. Hastaların Antropometrik Ölçümlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri	34
Tablo-4.6. Hastaların Fried's Kırılganlık Skalası'na Göre Değerlendirme Sonuçlarının Dağılımı	34
Tablo-4.7. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri ile Fried's Kırılganlık Skala Gruplarının Dağılımı	35
Tablo-4.8. Hastaların Ek Hastalıkları ile Kırılganlık Skala Gruplarının Dağılımı	36
Tablo-4.9. Hastaların Kullandıkları İlaçlar ile Kırılganlık Skala Gruplarının Dağılımı	37
Tablo-4.10. Hastaların Laboratuvar Parametreleri ile Fried's Kırılganlık Skalasının Dağılımı	37
Tablo-4.11. Hastaların Antropometrik Ölçümleri ile Fried's Kırılganlık Skalasının Dağılımı	40
Tablo-4.12. Bağımlı değişkenlerin Kırılganlık durumuna göre ilişkileri	41

ŞEKİLLER

Şekil-1. Kırılglanlık gelişiminde etyolojide ve patogeneizde etkili olduğu düşünölen faktörler şeması	24
---	----



KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
ADAG	: A1c-derived average glucose study group
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DPP-4 i	: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü
EAG	: Tahmini ortalama açlık glukoz
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HDL	: High Density Lipoprotein
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HHH	: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
HT	: Hipertansiyon
İAKO	: İdrar Albumin/Kreatinin Oranı
İPKO	: İdrar Protein/Kreatinin Oranı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Low Density Lipoprotein
LADA	: Latent Autoimmune Diabetes in Adults
NGT	: Normal Glukoz Toleransı
NPH	: Nötral Protamin Hagedorn
OAD	: Oral Antidiyabetik
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PPG	: Post Prandial Glukoz
PURE	: The Prospective Urban Rural Epidemiology

SGLT-2	: Sodyum Glukoz Kotransporter 2
SU	: Sülfonilüre
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
SVO	: Serebrovasküler Olay
SYA	: Serbest Yağ Asitleri
T1DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TKŞ	: Tokluk Kan Şekeri
TEMD	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TPG	: Tokluk Plazma Glukozu
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
TZD	: Tiazolidindion
UCP2	: Uncoupling Protein 2
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Lökosit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kırılgnlık, geriatrik popölasyonda görölen bir sendromdur ve önemi son yıllarda giderek artmaktadır. Literatürde kırılgnlık için çok çeşitli tanımlar yapılmıştır, fakat bu konuda tam bir fikir birliğı sağılanamamıştır. Kırılgnlık kavramı ve onun pratik tanımı tam olarak örtüşmese de, kırılgnlık genellikle iki şekilde tanımlanmıştır, ya fiziksel ya da fiziksel ve bilişsel ve psikososyal yönlerin kombinasyonu şeklinde tanımlar yapılmış ve tarama skalaları oluşturulmuştur. En popüler tanımlar arasında Fried'in kırılgnlık modeli ve kırılgnlık endeksi bulunmaktadır. Buna göre kırılgnlık artan yaşla birlikte birçok organ ve sistem fonksiyonlarının fizyolojik rezervin azalması ile fiziksel veya fizyolojik stresörlere karşı artan savunmasızlık durumu olarak tanımlanır. (1) Kırılgn yaşlılar, akut hastalık ya da travma gibi stresörlere, genç ya da kırılgn olmayan yaşlılara göre daha az uyum sağılamaktadır. Bu artan savunmasızlık durumu, düşmeler, sakatlık ve ölüm olmak üzere çok sayıda olumsuz sonuç için riski artırmaktadır.

Kırılgnlık prevalansı yaşlanma ile artmaktadır. 65 yaş ve üstü bireylerde %4-16 arasında olduğı bildirilmiştir. Bu oran kanserli yaşlı hastalarda yaklaşık %43 olarak bulunmuştur (2). Pre-kırılgnlık olarak adlandırılan kırılgnlık öncesi durum ise %28-44 arasında olduğı bildirilmiştir (3). Diyabetin, tekrarlayan hiperglisemi, hipoglisemi, insülin direnci, artmış oksidatif stres ve inflamasyona bağılı olarak kırılgnlık riskini artırdığı bildirilmiştir (4). Kırılgnlık, geriatrik bir sendromdur. Artmış oksidatif stres nedeniyle diyabet, hızlanmış bir yaşlanma süreciyle ilişkilidir (5). Yaşlanmanın hızlanması tip 2 diyabetes mellituslu (T2DM) hastalarda katabolik sürecin daha erken yaşlarda başlaması olarak düşünölebilir ve T2DM'li hastalarda daha erken yaşlarda prekırılgn veya kırılgnlık durumları ortaya çıkabileceğı düşünölmüştür. Kırılgnlık prevelansı yaşlı T2DM'li hastalarda T2DM olmayanlara göre 3-5 kat daha yüksek bulunmuştur (6). Diyabete bağılı makrovasküler komplikasyon varlığı, kırılgnlığı artıran önemli bir faktör olduğı bildirilmiştir. Aynı zamanda kırılgn T2DM'li hastaların kırılgn olmayan T2DM hastalarına göre daha yüksek ölüm oranlarına sahip olduğı, kırılgnlık varlığının mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğı çalışmalarda bildirmiştir (7).

Diyabet hastalığı kırılgnlık için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Diyabetli hastalarda kırılgnlıkla ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızda, diyabetin hastalarda kırılgnlık durumunun daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına sebep olabileceğı ve tüm bu bilgiler ışığında diyabetlilerde kırılgnlık riskinin değerdendirilmesi ve kırılgnlığın diyabetle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitusun Tanımı ve Tarihçesi

Diyabetes eski Yunanca'da "sifon" anlamında olup aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise "bal" anlamına gelen "mel" kelimesinden türetilmiştir (8).

Diabetes mellitus kan glikoz seviyesinin artması ve glikozüri ile karakterize kronik bir hastalıktır. Sebebi, pankreas beta hücrelerinden salınan insülin sekresyonunun tam ya da kısmi yetersizliği ve veya periferik hücrelere insülin etkisinde meydana gelen bozukluk sonucu ortaya çıkan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarını etkileyen hiperglisemi ile seyreden ağır komplikasyonlara neden olan bir grup metabolizma hastalığıdır.

Sıklıkla, tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) ve T2DM olarak sınıflandırılır. T1DM, insülin salgılayan pankreas beta hücrelerinde otoimmün hasar sonucu oluşmaktadır. T2DM'nin etyopatogenezinde ise obezite ve insülin direnci yer almaktadır. Özellikle T2DM, sağlıklı ve düzensiz beslenme, obezite ve sedanter yaşam sıklığında artış nedeniyle tüm dünyada en sık görülen kronik hastalıkların başında yer almaktadır. Görülme sıklığının hızla şekilde artması en önemli sağlık sorunları arasında yer almasına neden olmaktadır. 2014 yılında 422 milyon olan dünyadaki diyabetli sayısının 2025 yılında 1,5 katına artarak yaklaşık olarak 633 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Hastaların en özgün klinik semptomları polidipsi, polifaji ve poliüridir. Hiperglisemi ile ilişkili akut ve uzun vadede ortaya çıkan komplikasyonlar göz, renal, kardiyovasküler, sinirler ve periferik damar yapıları üzerinde organ hasarı, işlev bozukluğu gibi olumsuz sonuçlar ortaya çıkartmaktadır. Tekrarlayan hiperglisemi ve hipoglisemi atakları insülin direnci ve artmış oksidatif stresle giden diyabet hastanın yaşam kalitesini ve süresini bozduğu görülmüştür (9).

2.1.1 Epidemiyoloji

21. Yüzyılda gıdaya erişilebilirliğin kolaylaşması nedeni ile obezite ve DM temel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyada yaklaşık 347 milyon diyabetik hasta bulunmaktadır (10). DSÖ, 2014 yılında 18 yaş ve üzeri erişkinlerin %9'unda DM saptandığını ve 2012 yılında diyabetin 15 milyon ölümün direkt nedeni olduğunu belirtmektedir. DM'ye bağlı ölümlerin %80'inden fazlası az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır. DSÖ, DM'ye bağlı ölümlerin 2030'da ölüm sebepleri arasında 7. sırada olacağını öngörmektedir (11). Diyabetes mellitus prevalansını arttıran sebeplere bakıldığında ortalama yaşam süresinin uzaması, kentleşme, sağlıksız beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı değişikliği, fiziksel aktivitenin azalması ve obezite olmak üzere multifaktöriyel riskler sayılabilir. Diyabet mellitusun kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler olaylar enfeksiyon gelişimi üzerine etkisi düşünüldüğünde olumsuz sonuç için riski arttırmaktadır. Diyabet, komplikasyon açısından bakıldığında ciddi sağlık sorunları ortaya çıkarır. Örneğin; retinopatinin sebep olduğu körlük, nöropatiye bağlı gelişen yanıklar, pozisyon hissinin kaybı ve hipoglisemiye bağlı düşmeler bunlara örnek olarak gösterilebilir. Ayrıca, daha önceden yapılan çalışmalarda diyabetik popülasyonda osteoporotik kırık riskinin de arttığı gösterilmiştir (12). Diabetes mellitus vakalarının çoğunluğunu Tip 2 DM oluşturur. Bu prevalansta yaşam değişikliği ve çevresel faktör etkisi en önemli sebepler arasında olduğu görülür. Türkiyede ilk kez diyabet prevalansını belirlemek amacıyla 20 yaş üzerinde bireyleri kapsayan 1997-1998 yıllarında yapılmış 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I) yapılmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre, ülkemizde Tip 2 DM prevalansı %7.2 saptanmıştır. Bundan 12 yıl sonra 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında ise Tip 2 DM prevalansı %13.7 saptanmıştır (13). 12 yıllık zaman içerisinde bu iki çalışmanın sonuçları kıyaslandığında; 50 yaş üzerinde diyabet sıklığının arttığı ve diyabetin daha erken yaşta ortaya çıktığı gösterilmiştir (14). TURDEP-I çalışmasında bozulmuş glukoz toleransı sıklığı %6,7 saptanırken TURDEP-II çalışmasında prediyabet oranı %30 lara kadar yükselmiştir ve bu iki çalışma arasında geçen 12 yıl sürede obezite açısından anlamlı artmış risk olduğu ortaya koyulmuştur ki; ortalama vücut ağırlığında erkeklerde 6 kg, kadınlarda ise 8 kg 'lık artış olduğu görülmüştür. Bu veriler göz önüne alındığında, Türk

toplumunda diyabet sıklığı %90, obezite %44 artmış olup her 6 kişiden birinin diyabet ve her 4 kişiden birinin de prediyabet olduğu düşünüldüğünde diyabetin önemli bir toplum sağlığı sorunu olduğu gerçeği yadsınamaz olarak ortadadır (15).

2.1.2 Tip 2 Diabetes Mellitus'un Etyoloji ve Patogenez

T2DM toplumda en sık görülen diyabet formudur. Genellikle 45 yaş üzerinde şikâyetlerin başladığı multi-faktöriyel, sinsi gidişli ve kronik bir hastalıktır. Hasta ağız kuruluğu, polifaji polidipsi, poliüri, el ve ayakta uyuşma-karıncaalanma ve görmede azalma gibi yakınmalar ile başvurabilir.

Patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerle birlikte esas olarak üç mekanizma ile ortaya çıkar.

- 1-Periferik dokularda insülin direnci,
- 2-Pankreastan insülin salınım kusuru ve
- 3-Karaciğerde glukoz üretiminin artması ile ortaya çıkar (16).

Hastalarda, hücre içine glukoz alımı ve alımından sonraki aşamalarına karşı çizgili kas ve yağ dokuları gibi periferik dokularda insülin fizyolojik etkisine karşı direnç söz konusudur. İnsülin direncini; yaş, ırk, cinsiyet, vücut kitle indeksi obezite, metabolik sendrom, egzersiz durumu, yüksek kan basıncı, ailede diyabet öyküsü, sigara içimi ve mevcut kalp hastalıklığı gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. T2DM'de iskelet kasında insülin reseptör düzeylerinin ve tirozin kinaz aktivitesinin azaldığı düşünülmektedir (17). T2DM'de başlangıçta insülin direncine yanıt olarak plazma glukoz seviyesini dengede tutabilmek için insülin sekresyonu artmaktadır. Ancak, ilerleyen aşamalarda insülin sekresyonu azalmakta ve kan glukozu dengelenememektedir. Sedanter yaşam, obezite, psişik ve fiziksel stresler, glukokortikoid-seks hormonu yapısındaki ilaçların uzun süre kullanımı gibi faktörlerin varlığı insülin direnci riskini arttırmaktadır (18).

Tip 2 DM hastalarında hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak insülin üretiminin kullanılmasında bozukluk oluşur. Bu nedenle, hücre içine

yeterli glukoz alınamaz, enerji için kullanılamaz ve hücre içi hipoglisemi ortaya çıkar. Dolayısıyla, periferik dokular özellikle kas ve yağ dokusu insülin etkisini yeterince gösteremediği için bu dokuların hücrelerine yeterli glukoz girişi azalmaktadır.

T2DM patogenezinde diğer önemli bir faktör ise insülin sekresyonunda azalmadır. İnsülin direnci, genellikle aşikar diyabet gelişiminden önce başlar ve uzun yıllar devam eder.

İnsülin salgısındaki önemli azalma ise ileri dönemlerde veya araya giren hastalıklar esnasında oluşmaktadır. T2DM prevalansının yüksek olduğu popülasyonlarda pankreas beta hücre yanıtıslığına bağı olarak hafif derecede hiperinsülinemi saptanabilir (19).

Karaciğerden glikoz üretiminin artması, kısmen insülin eksikliğinden ve bunun neden olduğı glukagon gibi anti-insülin hormonlarının artışından, kısmen de insülinin periferik etkisizliğinden kaynaklanır. Bu bozukluk neticesinde, hiperglisemi karşımıza çıkar. Multifaktöryel mekanizma bu şekilde iken T2DM'nin evresi 3'e ayrılır. Preklinik dönem, bozulmuş glikoz toleransı ve aşikâr diyabet dönemidir. Bu evreleri şimdi açıklayalım.

1- Preklinik evre: Pankreas beta hücre fonksiyonları normaldir. Perifer insülin direncini aşabilmek için beta hücreleri daha fazla insülin salgılayarak hücre içine glikoz girişini sağlar. Bu aşamada kan glikozu normal seyrindedir.

2- Bozulmuş glikoz toleransı dönemi: Bu dönemde, beta hücreleri aşırı çalışarak tükenmeye ve salgısında yetersizlik süreciyle ile karşılaşılr. Bu dönemde, açlık plazma glukozu normal iken oral glukoz tolerans testi 2. saatteki kan şekeri değeri 140mg/dl'nin üstündedir. Bu dönemde, hiperinsülinemi periferik insülin direncini aşamamakta ve makrovasküler komplikasyonlar belirginleşmeye başlayabilmektedir.

Preklinik ve bozulmuş glukoz toleransı dönemleri, kompanse periferik insülin direnci sürecine girer. Bu dönemde, insülin direnciyle geliştiğı düşünölen faktörler ki

bunlar; hareketsiz yaşam, obezite, duygu durum ve fiziksel stresler vs. azaltılabilirse aşikar diabete geçilmesi süreci geciktirilebilir. Bu geçişin süresi ortalama 10-20 yıl olduğu düşünülmektedir.

3- Aşikâr diyabet: Bu dönemde, beta hücrelerinin sayı ve salgı fonksiyonunda azalma söz konusudur. Bu duruma genetik sebepler haricinde tekrarlayan hipergliseminin ve artmış yağ asiti oksidatif maddelerin toksik etkisi olduğu düşünülmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı döneminde, normal olan karaciğer glukoz üretimi bu evrede artmıştır ve bu evrede insülin direnci daha baskın kendisini göstermektedir. Bu dönemin başlangıcında, insülin salgı rezerv miktarı net bilinmemekle birlikte yeterli olduğu için diyet ve oral antidiyabetikler ile kan şekeri regülasyonu sağlanabilir. Ancak, zamanla beta hücre yedeğinin iyice azalmasından dolayı kan şekeri değişkenliği ile karşı karşıya kalınmakta olup insülin tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (20).

2.1.3. Diyabetes Mellitus

2.1.3.1. Tanı Kriterleri

ADA ve WHO tarafından belirlenen DM tanı kriterleri, ülkemizde TEMD tarafından revize edilmekte ve ülke genelinde standardizasyon sağlanmaya çalışılmaktadır. DM, tip1, tip2, gestasyonel ve diğer sebepler (MODY, LADA ve endokrinopatiler) olarak 4'e ayrılır. Tanı koymak için açlık plazma glukozu (APG), tokluk post prandial glikoz (PPG), glikozile hemoglobin 1c (HbA1c) ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) gibi ölçümler kullanılmaktadır. Bu 4 kriterden herhangi birinin varlığı ile aşikar DM tanısı konulabilir (21).

- Kan plazma glukozunun 8 saat açlık sonrasında bakılan en az iki değer 126 mg/dl veya üzerinde olması,
- 75 gr glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testinde 2. saatte bakılan kan plazma glukozunun 200 mg/dl veya üzerinde olması,
- Kan plazma glukozunun herhangi bir saatte ölçülen değerinin 200 mg/dl veya üzerinde olması ve ayrıca birlikte diyabet semptomlarının bulunması,

- Ulusal Glikohemoglobin Merkezi tarafından sertifikalandırılmış olarak bakılan HbA1c ölçümünde, bakılan değerin %6,5 (48 mmol/mol) ve üzerinde olması (22).

2.1.3.2. Tanı testi olarak Hemoglobin A1c (HbA1c)

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle glikozile hemoglobin A1c (HbA1c)'nin uzun yıllar diyabet tanı aracı olarak kullanılması önerilmemiştir. Son yıllarda prognostik önemine dair kanıtların ve standardizasyon üzerindeki çabaların artması sonucu HbA1c'nin, diyabet tanı testi olarak kullanılmasına karar verilmiştir (23). Glikozile hemoglobin, kan dolaşımındaki hemoglobini 120 gün süresince bağlayarak glikoziller. Kan şekeri yüksekliği ne kadar fazla ise HbA1c düzeyi de yükselir. Hastanın son 3 aylık dönemde HbA1c düzeyine bakarak kan şekeri seviyesinin nasıl olduğunu anlamamızı sağlar. Bu değerin %6,5 ve üzerinde ölçülmesi DM tanısını koydurur. Yaş, etnik köken ve hamilelik sonuçları etkileyebilir (24). ADA, HbA1c testi ile kan şekeri seviyesi arasında dengesizlik olduğunda açlık plazma glukozu veya oral glukoz tolerans testini yapılması gerektiğini vurgulamaktadır (25). T1DM insülin kullanan ya da T2DM'li glisemik kontrolü sağlanamamış hastalarda 3 ayda bir, kontrol altındaki T2DM'lilerde ise 6 ayda bir HbA1c ölçülmelidir.

HbA1c'den türetilen ortalama glukoz çalışması (eAG), ile HbA1c standardize edilmeye çalışılmıştır ki; bu çalışma ile HbA1c'ye karşılık gelen ortalama kan glukoz düzeyi şu formülle hesaplanmaktadır (26).

$$\text{Tahmini ortalama açlık glukozu (eAG)} = (28.7 \times \text{HbA1c}) - 46.7$$

Tablo-2.1. HbA1c'ye karşılık gelen ortalama glukoz düzeyleri

HbA1C(%)	Ortalama Glukoz (mg/dl)
5	97
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

2.1.4 Klinik Bulgu ve Belirtiler

Diyabet, genellikle sinsi gidiş göstermektedir. Asemptomatik sürecin yıllar sonrasında aşikar diyabet ortaya çıkar. T2DM hastaları genellikle obez veya fazla kiloludur (BMI>30 veya BMI>25-30). Kliniğinde sıklıkla ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi, polifaji, iştahsızlık, halsizlik ve çabuk yorulma görülür. Daha az sıklıkla ise noktüri, el ve ayakta uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, görmede bulanıklaşma, istemsiz kilo kaybı gibi şikâyetlerle ve idrar yolu enfeksiyonu, tekrarlayan mantar enfeksiyonları gibi dirençli enfeksiyonlar veya yara iyileşmesinde gecikme v.s gibi durumlarla hasta hekime başvurabilir (27).

2.1.5 Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması.

Tablo-2.2. Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması

1. T1DM	(Mutlak insülin noksanlığına sebep olan beta hücre hasarı)
2. T2DM	(İnsülin direncinin ön planda olduğu rölatif insülin eksikliği veya salınım defektinin ön planda olduğu insülin direnci)
3. Gestasyonel DM	(Gebelikte beliren ve sıklıkla doğum sonrası düzelen diyabet)
4. Diğer Spesifik	
A. Pankreas B-hücre işlevinin genetik defekti (MODY monogenik diyabet formları) bunlardan en sık görülenler;	
20.Kromozom, HNF-4a (MODY1)	
7.Kromozom, Glukokinaz (MODY2)	
12 Kromozom HNF-1a (MODY3)	
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler	
Lipoatrik diyabet, Tip A insülin direnci	
C. Pankreasın ekzokrin hastalıkları	
Pankreotektomi/Travma Pankreatit, Hemokromatozis, Neoplazi ve Fibrokalkülöz pankreatopati	
D. Endokrinopatiler	
Akromegali, Aldesteronoma, Cushing sendromu, Feokromasitoma ve Glukagonoma	
E. İlaç veya kimyasal ajanlar	
Atipik antipsikotikler, Anti viraller, Beta adrenerjik agonistler, Glukokortikoidler	
F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları	
G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar	
Down sendromu, Friedreich tipi ataksi, Huntinton korea	
H. Enfeksiyonlar	
CMV, Koksaki B, Diğerleri(adenovirus, kabakulak)	

Tip1 DM: Otoimmün ve immün aracıdır. İnsülin sekresyonu azalmış veya hiç olmadığı için insülin kullanımı gerektirir.

Tip2 DM: %80-90 en yaygın olan formdur ve insülin direnci ve/veya göreceli insülin eksikliği ile karakterizedir.

Gestasyonel DM: Gebelik sırasında fizyolojik olarak artan insülin direncinin, gebelerde yine fizyolojik olarak oluşan beta hücre hiperplazisi tarafından

karşılanamaması nedeni ile ortaya çıkar. Gebeliğin sonlanması ile düzelmesi beklenir (28).

Diğer Spesifik Diyabet Tipleri: Pankreas beta hücre disfonksiyonu ile meydana gelen monogenetik defektlerde erken yaşta gelişebilen diyabettir. Bu gruba ‘maturity-onset diabetes of the young (MODY)’ adı verilir. Bu hastalarda insülin direncinde defekt yok iken insülin salınımında bozulma vardır. En sık görülen tipi MODY 3’tür ve genellikle 12. kromozomdaki hepatosit nükleer faktör-1α adlı transkripsiyon faktörünün üzerindeki mutasyon neticesinde ortaya çıkar. Puberteden sonra bu hastalarda genellikle hiperglisemi tablosu ortaya çıkar. İkinci sık görülen form (MODY 2) dir. Çoğunlukla bu hastalar asemptomatiktir 7. kromozomun kısa kolundaki glukokinaz enzim genindeki mutasyon sonucu oluşur ve bu gen kusurunda insülin sekresyonun gerçekleşebilmesi için çok yüksek glukoz düzeylerine gereksinim duyulur (29).

Pankreas beta hücresi harabiyete sebep olan her tür durum diyabete yol açabilir. Ayrıca adenokarsinomlar endokrinopatiler (akromegali, cushing sendromu, feokromositoma, glukagonoma, aldosteronoma, hipertiroidi, somatostatinoma) daha önce insülin sekresyon defekti mevcut olan bireylerde diyabete yol açabilir (30).

2.1.6. Diyabetin Komplikasyonları

T2DM hastalığının akut ve kronik olmak üzere 2 ayrı komplikasyonu vardır.

Tablo-2.3. Akut Komplikasyonlar

Diyabetik Ketoasidoz (DKA)
Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD)
Laktik Asidoz
Hipoglisemi

Tablo-2.4. Kronik Komplikasyonlar

Mikrovasküler Komplikasyonlar	Makrovasküler Komplikasyonlar
Diyabetik Nöropati	Koroner Arter Hastalığı ve Ateroskleroz
Diyabetik Nefropati	Serebrovasküler Olay
Diyabetik Retinopati	Periferik Vasküler Hastalık

2.1.6.1. Akut Komplikasyonları

2.1.6.1.1. Hipoglisemi

Hipoglisemi, plazma glukozun seviyesinin normalin altında olması olarak tanımlanır fakat optimal bir kestirim değeri bildirmek doğru değildir. Ancak DM hastalarında plazma glukoz düzeylerinin <70 mg/dl olması optimal kestirim değeri olarak kabul edilir. Bu kestirim değeri, sağlıklı insanlarda kontregülatuar hormonal aktiviteyi tetikleyen değerdir (31).

2.1.6.1.2. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA), diyabetli hastalardaki insülin eksikliği ve artmış glukagon ve stresle ilişkili kontregülatör hormonların cevabında artış neticesinde ketoasidoz ve hiperglisemi ile karakterizedir. En sık nedenleri arasında yetersiz insülin yapılması ve araya giren enfeksiyonlar teşkil etmektedir. Poliüri, polidipsi, bulantı, kusma, karın ağrısı, bilinç düzeyinde bozulma, aseton kokusu, halsizlik ve iştahsızlık gibi klinik tablo gözlenmektedir. Laboratuvar bulgularında hiperglisemi (kan glukozu >250 mg/dl), ketonemi (> 3 mmol/L), asidoz (pH <7,30), plazma HCO₃ (<15 mEq/L), ketonüri ve glukozüri saptanır. (32). Tedavisinde; insülin uygulaması sıvı ve elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi ve altta yatan nedenin saptanmasını içermektedir.

2.1.6.1.3. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

Hiperosmolar Hiperglisemik (HHD) çoğunlukla sıvı alımı kısıtlı yaşlı T2DM hastalarda görülür ve aşikar hiperglisemi (>600 mg/dl), hiperosmolarite (>320 mOsm/kg), dehidratasyon olması ancak aşikar ketoasidoz olmaması ile karakterizedir. Ketoasidoza göre daha ileri yaşta, daha sık komorbiditeleri olan hasta gruplarında ve dehidratasyon kliniği daha ağır ve mortalite riski daha yüksektir. Laboratuvarında; ciddi hiperglisemi ve hiperosmolarite dışında ciddi dehidratasyon varken ketonüri yok ya da eser miktarda, pH > 7.3 ve HCO₃ > 18 mEq/L bulguları saptanır. HHD'de tedavi; başlıca intravenöz sıvı replasmanı, insülin uygulaması ve elektrolit replasmanından oluşur. Sıvı replasmanı %0,9'luk izotonik NaCl solüsyonu

ile yapılır ve volüm açığının derecesine, hastanın kardiyak-renal fonksiyonlarının durumuna göre ayarlanır (33).

2.1.6.1.4. Laktik Asidoz

Kanda laktat düzeyinin yükseldiği durumda görülen anyon açıklı bir asidoz tablosudur. Zemininde ciddi hastalığı bulunanlarda oksijenin dokulara dağılımı ve kullanımında yetersizlikten kaynaklanır. Tanı için kan laktat düzeyi >5 mmol/l (Normalde 0.4-1.2 mmol/l) ve pH <7.30 olmalıdır. Diyabetik hastalarda biguanid kullanımına bağlı gelişen laktik asidoz gelişimi nadir görülen bir durumdur fakat doku kanlanmasını azaltan patolojik durumlarda risk artmıştır. Bu nedenle özellikle yaşlı karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (34).

2.1.6.2. Kronik Komplikasyonlar

2.1.6.2.1. Kronik Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.6.2.1.1. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati son dönem böbrek hastalığı için tedavi edilen tüm hastaların yaklaşık üçte birini oluşturur. Önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Hiperglisemi intraglomerüler arterioller üzerindeki hasarına bağlı diyabetik nefropati başlangıçta proteinüri ile ortaya çıkar sonradan böbrek işlevleri kısıtlandıkça kanda üre ve kreatin artar. T2DM'li hastalara tanı konur konmaz, T1DM'li hastalara tanı anından 5 yıl sonra başlamak üzere yıllık albuminüri taraması yapılmalıdır. Minimal belirleme sınırı %0,3-0,5 olan daha az duyarlı dipstick striplerin aksine duyarlı radioimmünassay yöntemleri küçük miktardaki idrar albümini saptar. Geleneksel 24 s.lık idrar toplama hastalar için zahmetli olması yanında devamlı dik postürde kalma, diyetset protein ve egzersiz gibi birkaç faktör üriner albümin hızını artırma eğiliminde olduğundan albümin atılımında değişiklik gösterir. İdrar albumin atılımını bozabilecek bu değişiklikler tarama esnasında bulunmamalıdır. Bu nedenle, uyanmayı takiben alınan sabah erken spot idrarda albümin-kreatinin oranı tercih edilir. Bu koşullar sağlanmasıyla albüminüri tanısı üç idrar örneğinin en az ikisinde

artmış albumin atılımının gösterilmesiyle konur. Albümin mcg/L / Kreatinin mg/L oranı <30 mcg/mg ise normal, 30-300 mcg/mg anormal mikroalbuminüriyi gösterir. Mikroalbuminüri tanısı doğrulanmadan önce 3-6 ay arasında en az iki defa sabah erken spot idrarında albümin/kreatinin yüksek olmalıdır. Kısa dönem hiperglisemi, egzersiz, idrar yolu enfeksiyonu, kalp yetmezliği ve akut ateşli hastalık geçici albuminüriye neden olabilir ve mikroalbuminüri testi bu durumlar düzelinceye kadar ertelenmelidir. Sürekli 30 mcg/mg 'yi aşan normalin üstünde üriner albümin atılımıyla son dönem böbrek hastalığı gelişmesi öngörülebilir. Düşük proteinli diyet (0,8g/kg/gün) alınması ve glisemik kontrolün sağlanması ile erken evre diyabetik ve yeni başlayan diyabetik nefropatili hastalarda hem hiperfiltrasyonu hem de artmış mikroalbuminüriyi azaltabilir (35). Bazı çalışmaların kanıtları ACE inhibitörlerinin sistemik hipertansiyonu düşürmesi yanında intraglomerüler basıncı azaltmada spesifik bir rolü olduğunu desteklemektedir. ACE inhibitörü ilaçlar normotansif diyabetik hastalarda proteinüriye ilerlemeyi engeller ve albümin atılım hızında artışı önler. Mikroalbuminüri, yüksek nokturnel sistolik kan basıncı ile korele olduğu gösterildiği için, mikroalbuminüri normotansif diyabetik hastaların uykudaki hafif yüksek sistolik kan basınçları antihipertansif tedavi ile düşürülebilir. Bu etki normotansif hastalarda mikroalbuminüriyi azaltmada ACE inhibitörlerinin etkinliğini bildiren çalışmalara katkıda bulunabilir.

Tablo-2.5. Albumin atılımıyla ilgili tanımlamalar

Normal	Spot idrar <30 µg /mg kreatinin
Mikroalbuminüri	Spot idrar 30–299 µg /mg kreatinin
Makro (klinik) albuminüri	Spot idrar 300 µg /mg kreatinin

2.1.6.2.1.2. Diyabetik Retinopati

Diabetes mellitusun toplumumuzda sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Gelişmiş ülkelerde diyabetik retinopati (DRP), erişkinde körlük nedenlerinin başında gelir. Başlıca nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılabilir. Görme kaybının başlıca nedenleri diyabetik maküla ödemi ve proliferatif retinopatidir. Diyabetik retinopatinin patogenezi multifaktöryeldir. Kronik hipergliseminin neden olduğu vasküler değişiklikler, retina hasarı ve iskemiden kaynaklandığı gösterilmiştir. Diyabetik retinopatinin en önemli tedavisi korunmadır. Bu nedenle T2DM'lilerde tanıda retinopati taraması yapılmalıdır.

Başlangıçta retinopati bulgusu olmayan veya minimal retinopati bulgusu bulunan hastalarda takip süresi yılda bir iken, daha ileri evreli hastalarda takip süresi 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Tanıda muayene bulguları normalse 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normal retinopatisi yoksa takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir. Kötü kan şekeri regülasyonu, kontrolsüz diyabet ve hipertansiyon süreleri, dislipidemi ve anemi retinopatiyi hızlandıran risk faktörleridir. Yoğun glisemik kontrol retinopati gelişimini belirgin olarak geciktirir veya mevcut retinopatinin ilerlemesini yavaşlatır (36).

2.1.6.2.1.3. Diyabetik Nöropati

Semptomatik ve potansiyel özürlü bırakabilecek nöropati, diyabet hastaların yaklaşık %50'sini etkiler. Fokal, distal simetrik, proksimal motor ve otonom nöropati olmak üzere 4 tipi vardır. Diyabetik nöropati en sık olarak eldiven çorap tarzı periferik polinöropati şeklinde ortaya çıkmaktadır. Ayrıca iyileşmeyen deri ülserleri ile ekstremitte amputasyonlarının en sık nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde tanı anında taranmaya başlanmalıdır. Yılda bir kez taranması önerilir. Nöropati ayrıca genetik faktörler, yaş, hastalık süresi, sigara kullanımı, hipertansiyon, yüksek trigliserid düzeyi, obezite, alkol tüketimiyle ilişkilidir (37). Diyabetik nöropatinin erken tedavisi sıkı glikoz kontrolü gerektirir. Amitriptilin, nortriptilin, imipramin, gabapentin, karbamazepin, pregabalin, duloksetin, alfa-lipoik asit semptomatik diyabetik nöropati tedavisinde kullanılabilen ilaçlardır (38). Yoğun tedavinin nöropati başlangıcını %70, erken nöropati progresyonunu %57 yavaşlattığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

2.1.6.2.2. Kronik Makrovasküler Komplikasyonlar

Toplumdaki diyabetli hastalarda özellikle kardiyovasküler hastalık (KVH) esaslı morbidite ve mortalite nedenidir. T2DM'lilerde, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha artmıştır. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabetli hastalarda kötü kan şekeri regülasyonu, kontrolsüz hipertansiyon, dislipidemi ve obezite sonucu kardiyovasküler risk artmıştır. Diyabetli tüm hastalar kardiyovasküler riskler

açısından ki bunlar; hipertansiyon (HT), dislipidemi, sigara kullanımı, ailede erken KAH öyküsü ve albuminüri varlığı ile yılda bir kez değeriendirilerek, gerekiyorsa tedavi edilmelidir. Diyabetik hastalarda KAH için tarama istirahat elektrokardiyografisi ile yapılmalıdır. Semptomları veya diğeri eşlik eden hastalıkları olan kişilerde stres testi yapılmalıdır (39). Efor testi uygun olmayan hastalarda myokard perfüzyon sintigrafisi önerilir. İskemisi bulunan veya semptomları ortaya çıkmış hastalar kardiyoloğai yönlendirilmelidir. Tip 2 diyabetli bireylerin %60'ında mevcut olan hipertansiyon, diyabetli hastalarda kardiyovasküler olaylar açısından major risk faktörüdür. Ayrıca bu hastalarda retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların gelişimi ile de yakından ilişkilidir (40). Amerikan Diyabet Derneğii (ADA) 2019 kılavuzuna diyabetik hastalarda tedavide hedeflenen kan basıncı genel olarak <140/90 mmHg altında olmalıdır. Kardiyovasküler risk faktörü yüksek olan genç olgularda, tansiyon değeri <130/80 mmHg gibi daha aşağı hedefler düşünölebilir. Böbrek yetersizliğı varsa ve/veya idrar albümin atılımı 24 saatte >1 g'dan fazla ise hedef kan basıncı yine <130/80 mmHg ın altında olmalıdır. Ancak koroner arter hastalığı olanlarda veya yaşlılarda diastolik kan basıncının 60 mmHg'nın altına düşürölmemesi önerilir olarak rapor edilmiştir (41). Periferik arter hastalığı (PAH), diyabetiklerde normal popölasyona göre daha erken yaşlarda başlayıp daha hızlı progrese olur. Yine bacak ve ayak amputasyonları diyabetik hasta grubunda 5 kat daha fazladır. En belirgin semptomu alt ekstremitede ağrı olup, bu ağrı kullanım sonrası ortaya çıkıp istirahatle azalır ve intermittant kladikasyo olarak tanımlanır. Tanı Doppler ultrasonografi (USG) ile konabilirse de tıkanıklığın yeri ve derecesi için en iyi yöntem arteriografidir. Tedavide medikal tedavinin rolü yoktur, stent ve greft uygulamaları tercih edilir.

Diğeri kardiyovasküler patolojilerde olduğı gibi serebrovasküler hastalık (SVH) sıklığı ve görölmesi artmıştır. İleri yaş, ateroskleroz, dislipidemi, geçici iskemik atak öyküsü, kardiyak hastalık varlığı SVH riskini arttırmaktadır. Diyabetik hastalarda inme beklendiğı üzere daha sık görölür ve daha çok sekel bırakır. Mevcut hiperkoagölopati nedeniyle çoğunlukla trombotik nedenli olup kanamalar sık görölmez (42).

2.1.7. Tip 2 DM Tedavisi

Diyabetes mellitus tedavisinde glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Mikro ve makrovasküler komplikasyonları olan glisemik kontrolü uzun süredir kötü seyreden mortalite ve morbiditesi yüksek gidişli T2DM lilerde daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilmelidir. Hedef değerlere bakıldığında;

- 1- HbA1c için $\leq \%7$ (≤ 53 mmol/mol),
- 2- Açlık plazma glukoz (APG) ve öğün öncesi plazma glukoz (PG) 80-130 mg/dl ve
- 3- Öğün sonrası 2. saat postprandiyal glukoz (PPG) değeri <160 mg/dl'dir (43).

2.1.7.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT)

TBT, bireyden bireye değişen tedavi hedefleri içeren, pre-diyabet ve aşikar diyabet hastalarının olmazsa olmaz yardımcı tedavisidir. TBT başlanması için hasta diyetisyene yönlendirilmelidir. Yaş, sosya-kültürel ve komorbiditelerin ön planda tutularak kişiye özgü hazırlanan TBT programlarına hasta uyumu ne derece iyi olabilirse hastanın glisemik ve metabolik kontrolü de o derece başarılı olabilir. TBT desteğinin, HbA1c seviyesinde $\%0,5$ ile 2 arasında anlamlı düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca diyabet ilişkili komplikasyonları önleyerek tedavi etkinliğini arttırdığı gözlemlenmiştir. Geriatrik sendrom olan sarkopeni kırılabilirliği arttıran sebeplerden biri olduğu göz önünde tutulursa diyabet mellitusun kendisi de sarkopeni ve kırılabilirliği arttırdığı unutulmamalı fazla kilolu veya obez 65 yaş üstündeki diyabetik bireylerde protein ve enerji gereksinimi yeterli düzeyde sağlayacak önerilerde bulunulmalıdır (44).

2.1.7.2. Fiziksel Aktivite

Düzenli fiziksel aktivite, Tip 2 diyabet tedavisine önemli bir yardımcıdır. Uzun çalışmalara bakıldığında düzenli egzersizin insulin direnci ve karbonhidrat metabolizması üzerinde yararlı faydalarının olduğunu göstermiştir. Bu olumlu etkiler kilo kaybından bağımsızdır. Tip 2 DM li hastalara daha çok haftada en az 3 gün orta düzeyde yürüyüş gibi fiziksel aktivite önerilmektedir. Fiziksel aktivitenin devamlılığı sadece glisemik hedef kontrolünü değil aynı zamanda yüksek kan basıncını ve dislipidemiye kontrol altına alarak kardiyovasküler risk faktörlerinde anlamlı azalma olduğunu göstermiştir (45).

2.1.7.3. İlaç Tedavisi

Ülkemizde başlıca diyabet ilaçları şunlardır: Biguanidler, insülin salgılatıcı (sekretogoglar), tiazolidindionlar, insülinmimetikler (inkretin-bazlı ilaçlar), alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (glukoretikler; gliflozinler) ve insülinlerdir.

2.1.7.3.1. Biguanid Grubu İlaçlar

Biguanid grubundaki tek ilaç metformindir. Etki mekanizması çeşitli olmakla birlikte hala net değildir. Ancak hücresel düzeyde 5'AMPK enzim aktivasyonu ile kısmen mGDP enzim inhibisyonu sonucunda etki gösterir. Asıl etkisi karaciğerdeki glukoneogenezi inhibe eder ve glukoz bağımlı barsak emilimini azaltır. Çalışmalarda iştahı kısmen baskılayarak hafif kilo verilmesinde faydalı olduğu ve kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir (46).

2.1.7.3.2. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar (Sekretogoglar)

Sülfonilüreler ve glinidler bu grupta yer alır. Etki mekanizmaları beta hücreesindeki K-ATP kanallarını glukozdan bağımsız şekilde kapatarak insulin salınımını arttırmalarıdır. Yemeklerden 30-60 dk önce verilir. Etki süreleri kısadır. Açlık durumlarında asla verilmez. En düşük dozdan başlanır ve optimal doza ulaşana kadar günler ve haftalar içinde arttırılır. Post-prandiyal kan şekerini daha iyi düşürdükleri için mikrovasküler komplikasyon riskini azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (47).

2.1.7.3.3. Tiazolidindionlar

Hücreseel düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR-gama'yı aktive ederek etki gösterir. Periferik dokularda (kas, karaciğer ve yağ dokusunda) glukoz çıkışını arttırır, hepatik glukoz üretimini bir miktar düşürür. İnsülin direncini azaltır. HbA1c'yi düşürür. Dislipidemi ve yüksek kan basıncını düzenlemede katkısı olduğu gösterilmiştir. Ancak ödem, anemi, konjestif kalp yetersizliğinde, kardiyovasküler olay riskinde artışa ve kemik kitlesinde azalma ile kırık riskinde artışa yol açması gibi yan etkilerinden dolayı doğru kişilerde tercih edilmesini gerektirir (48).

2.1.7.3.4. Alfa Glukozidaz İnhibitörü Grubu İlaçlar

Türkiye'deki tek preparatı akarbozdur. Tokluk hiperglisemisinde etkilidir. İntestinal a-glukozidaz enzim inhibisyonuylaa karbonhidrat emilimini geciktirirler ve post-prandiyal kan şekerini düşürürler. HbA1c düşüşü (%0,5-0,7) az olmakta iken, gaz, şişkinlik, abdominal ağrı ve diyare v.s yan etkilerinden dolayı uzun süreçte tolere edilmeleri zordur (49).

2.1.7.3.5. İnkretin Bazlı İlaçlar

Bu grupta Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 analogları) ve Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri olmak üzere 2 çeşit ilacı vardır.

2.1.7.3.5.1. Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri (GLP1-A)

GLP 1 analogları, inkretinmimetik sınıfına girer. Glukoz bağımlı olarak insulin sekresyonunu uyarır. Hipoglisemi riski düşüktür. Glukagon sekresyonunu baskılar ve gastrik boşalımı yavaşlatır santral tokluk hissi oluşturabilir. Eksenatid ve liksisenatid gibi kısa etkili ajanlar PPG üzerine daha etkili olup günde iki doz gerektirirken; günde bir kez (liraglutid) veya haftada bir kez uygulanan ilaçlar (eksenatid XR, dulaglutid, semaglutid) etkinlik bakımından daha güçlüdür. En sık yan etkisi bulantı kusma iken en önemli yan etkisi pankreatit ve pankreas neoplazmda artışa neden olur (50).

2.1.7.3.5.2. Dipeptidil Peptidaz4 İnhibitörleri (DPP4-İ, Gliptinler)

DPP-4 enzim aktivasyonunu inhibe eder. İncretin salgılatan oral etkili ilaçlardır. Bu enzim GLP-1 ve GIP gibi doğal oluşan inkretinlerin yıkımından sorumludur. İnsülin salgılanması barsaktan glukoz absorpsiyonuna ikincil olarak artırır, postprandiyal glukoz seviyesini ılımlı şekilde düşürür ve glukagon salgılanmasını baskırlar. Bu grupta DPP4İ ilaçları sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin olup oral kullanılmaktadır (51).

2.1.7.3.6. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri

(SGLT2-İ; Glukoretikler; Gliflozinler)

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), oral antidiyabetik olup yeni geliştirilmiş ajanlardır. T2DM hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. ‘Glukoretikler’ veya ‘gliflozinler’ diye de adlandırılan bu grup ilaçlar, renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu artırır. İnsülin bağımsız olarak etki gösterdiklerinden diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler. Başlıca avantajları, kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) sağlamaları, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmeleridir. Klasik OAD'lere göre daha pahalı ilaçlardır. Yan etki olarak özellikle kadınlarda üriner infeksiyon riski, öglisemik ketoasidoz, hipotansiyon ve serum kreatinin düzeyini bir miktar yükseltmeleri yönünden dikkatli olunmalıdır (52).

2.1.7.3.7. İnsülinler

İnsülin, T2DM hastalarda kan şekeri regülasyonunu sağlayan mevcut tedaviler içerisinde en etkili ajandır. Uygun şekilde kullanıldığında, yüksek HbA1c'yi istenen hedef değere düşürebilir. T1DM'li tüm hastalara insulin tedavisi gerekli iken, T2DM'lilerde insulin tedavisinin başlanma endikasyonları o kadar açık değildir. Belirgin kilo kaybı ve zayıflama, ciddi kan şekeri yüksekliği veya ketosis durumlarında insulin başlanmasına acele edilmelidir. Bu durumlar haricinde T2DMli hastalarda insulin dışındaki tedavilerle veya bir veya daha fazla non-insülin ajanlarla kan şekeri regülasyonuna ulaşılamıyorsa insülin tedavisi eklenmelidir.

Glisemik kontrol sağlandıktan şikayet ve semptomlar geriledikten sonra insulin tedavisi kesilebilir veya sşrdşrşlebilir (53).

2.2. Yaşlanma ve Nşfus Yapısındaki Değişim

Yaşlanma; doğumla başlayan şlşme kadar devam eden şzellikle genetik ve çevresel etkenleri içeren kompleks bir sşreştir. Yaşlanma ile fizyolojik ve çevresel kabiliyette uyum azalarak beraberinde pek çok kronik hastalık eşlik etmeye başlar (54). Yaşlılığın genetik, fizyolojik, psikolojik ve sosyal gibi çok boyutlu yşnleri mevcuttur. Yaşlılık tanımlanmasında pek çok veri mevcuttur. Ancak kırılğanlık tanımında hangi yaşın sınır kabul edilebileceği hususunda ortak bir gşrşş bulunmamaktadır. Ancak Dşnya Sağlık şrgştş, ‘yaşlı’ tanımını 75 yaş ve şzerindeki kişiler için kullanmaktadır (55). şlkemizde genel olarak 65 yaş ve şzerindeki bireyler için yaşlı tanımlaması kullanılmaktadır. Genetik yatkınlık ve fonksiyonel kapasite farklılığından dolayı aynı yaş bireylerde bile sağlık sisteminden yararlanma ihtiyaçı farklıdır. Bu durum kronolojik ve biyolojik yaş kavramlarını ortaya ııkarmaktadır. Kronolojik yaş; insanın doğumu ile başlayan sşreci işermekte iken, biyolojik yaş; vşcudun yaşını tanımlar. O yşzden kronolojik yaş tek başına yaşlı olan ve olmayan ayırımında yeterli olmamaktadır. Biyolojik yaş yaşam kalitesini şmşr beklentisini ve mevcut sağlık durumunun tanımlanmasını daha iyi gşsterir (56). Tşm dşnyada yaşlı nşfus popşlasyonu giderek artmaktadır. 2020 yılında 60 yaş ve şzerindeki birey sayısı 1,6 milyar iken 2050 yılında bu sayının 2,5 milyara ulaşması beklenilmektedir.

Tşrkiye yaşlı popşlasyona bakıldığında 2016 yılında 65 yaş ve şzerinde birey sayısı tşm nşfusun %8,3 ‘i iken 2023 yılında %10,2 ve 2050 yılında ise %20,8 ‘e ulaşması beklenilmektedir (57). Yaşlı popşlasyon nşfusunun artması ile gşnşmşzde yaşlı sorunları ve gelişebilecek komplikasyonlar aıısından şngşrş bilgilerimizin elde edilebilirliği artmıştır. Buna bağlı olarak şlkeler sağlık bştşeleri ve hşkşmet politikaları şzerinde şeşitli dşenlemelere gitmektedir. Bu da yaşlı hastanın çok yşnlş değerlendirilmesini, geriatrik sendromların kştşleşmesini

önlenmesi, komorbiditelerin azaltılmasına yönelik müdahale arayışlarının önemini gerekliliğini giderek arttırmıştır.

2.2.1. Kırılğanlığın Tanımı

Kırılğanlık yaşlanma süreci ile vücut organ ve sistemlerin eski fonksiyonlarını tam olarak yerine getirememesi sonucu bozulması, günlük aktivitelerin devamı ve stresörler karşısında vermeleri gereken yanıtta fizyolojik tepkilerde yetersizlik ve buna bağlı istenmeyen sonuçların ortaya çıkmasına yatkınlık olarak tanımlanan bir sendromdur (58). Hem fiziksel, hem psikososyal çok yönlü risk faktörleri içermektedir. Yaşın ilerlemesi ile kırılğanlık sıklığı artmaktadır ancak yaşlılığın kendisi kırılğan olarak değerlendirilmemelidir. Kırılğan yaşlı günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak gerçekleştiremeyen, farklı vücut sistemlerinde (renal hepatik kardiyak solunum, metabolik) bozuklukları olan kronik ve geçirdiği hastalıklarla da ilişkisi olan 65 yaş üzeri bireyleri kapsamaktadır (59). Ancak başka bir tanımlamada ise kırılğanlık yaşa bağlı fizyolojik kapasitede, kas-iskelet, metabolik, hormon ve immün sistemde fonksiyon kaybı sonucunda dış stres faktörlerine artmış hassasiyet durumu olarak belirtilmiştir (60). Kırılğanlığın fiziksel boyutunun yanında psikolojik, kognitif ve sosyal yönünü de değerlendirmeye katarak çok boyutlu bir sendrom olarak tanımlarda mevcuttur (61). Ancak kırılğanlık teriminin komponentleri fazla olduğundan ve henüz standardize edilemediğinden üzerinde karar verilmiş uluslararası geçerliliği olan ortak bir tanımlaması mevcut değildir (62).

Kırılğan bireylerin, travma veya akut hastalık gibi stresörler karşısında kırılğan olmayanlara göre tolerasyonu az olmakla birlikte, iyileşme süreçleri daha uzun seyretmektedir. Kırılğan hasta grubunda sık rastlanılan sorunların başında polifarmasi, yetersiz tedavi, aşırı tedavi, ilaç-ilaç etkileşimleri ve tedaviye uyum güçlüğü gelmektedir. Yaşlı hastaların kırılğanlık durumları da ön planda düşünülerek tedavileri planlanmalıdır (63). Çünkü kırılğan yaşlılar stres

durumlarıyla karşı karşıya kaldığında istenmeyen sonuçlara karşı daha savunmasız hale gelmektedir. Bu olumsuz sonuçlar arasında, düşmeler, sakatlıklar, hastaneye yatış, uzamış yatış süreleri, post-operatif komplikasyonlar ve mortalite riskinde artış gibi durumlar sayılabilir (64). Dolayısıyla yaşlılarda kırılgnlık durumun önlenmesi, geciktirilmesi için sağlığın korunması ve geliştirilmesi yaklaşımlarına gereksinim bulunmaktadır (65).

2.2.2. Kırılgnlığın Epidemiyolojisi

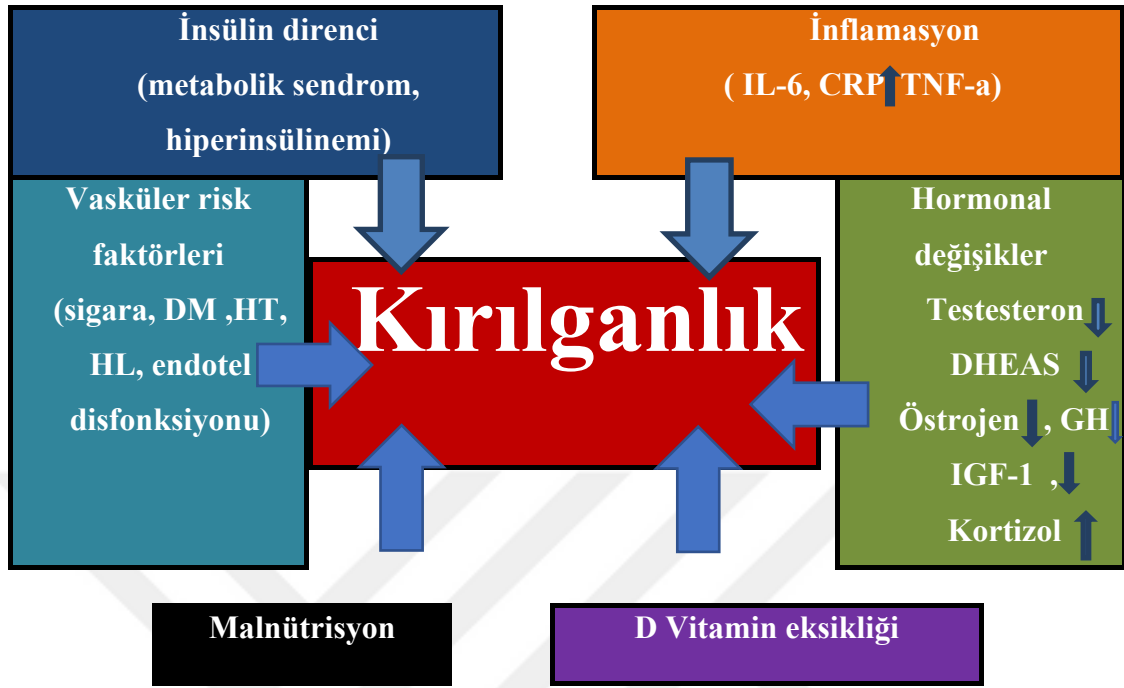
Kırılgnlık ile ilgili çeşitli epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. 754 yaşlı hastada 10 yıllık prospektif sonuçlarına bakıldığında ölüm nedenleri arasında ilk sırada %27,9 ile kırılgnlık saptanmıştır (66). Farklı Avrupa ülkelerinden 65 yaş üzerindeki hastaların dahil edildiği bir sistematik derlemede, kırılgnlık oranı %4 ile %59,1 arasında değiştiği saptanmıştır. Türkiye de yapılan FrailTÜRK çalışmasında kırılgnlık saptanmasında Fried kriterleri kullanılmış olup, 13 farklı merkezden alınan 1126 hasta değerlendirilmiştir. Sonuçlarda; kırılgnlık oranı %39,2 ve pre-kırılgn oranı % 43,3 olarak saptanmıştır (67). Bu çalışmanın sonucunda kadın cinsiyet, mobilite azalması, çoklu komorbiditelerin olması, çoklu ilaç kullanımı, son bir yıl içerisinde en az bir kez acile başvuru bulunması ve hastane yatış öyküsü olması ve malnutrisyon varlığı kırılgnlık ile ilişkili olduğu saptanmıştır (68). Kırılgnlık prevalansının belirlenmesi için birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen kırılgnlık ölçekleri çeşitli olduğundan ve farklı popülasyonlar üzerinde yapıldığından ayrıntılı ortak bir görüş birliği elde edilmesi zordur (69). Ancak, kırılgnlık önemli bir toplum sağlığı olduğu için günümüzde geniş çaplı çalışmalar devam etmektedir.

2.2.3 Kırılgnlığın Patofizyolojisi

Yaşlanmayla beraber vücudun birçok fizyolojik sistem rezervinde azalma olmaktadır. Kırılgn yaşlılarda bu rezervlerin azalma hızı artmaktadır. Dolayısıyla kırılgn bireylerde karşılaştıkları stresörlere karşı adaptasyon yeteneğinde azalma ve homeostaz mekanizmalarında bozulma ile sonuçlanmaktadır (70). Kırılgn yaşlı sendromunun gelişmesindeki önemli sebeplerden bazıları; immün sistemde bozulma, endokrin sistemde bozulma, enerjide azalma, sarkopeni ve stres faktörlerinin ortaya

çıkması olarak tarif edilmektedir. Bu sistemlerdeki bozulmaların temel nedenleri ise yaşlanma, genetik ve özel hastalıklardır. Bunların sonucunda ise fizyolojik bozukluk ve klinik kırılabilirlik ortaya çıkmaktadır (71). Kırılabilirliğin patofizyolojisinde çok sayıda hormon değişikliği olmaktadır. Bunlardan bazıları Growth hormon (GH), İnsülin like growth faktör-1 (IGF-1), Dihidroepiandrosteron -Sülfat (DHEA-S) ve seks steroidleri azalması ile kortizol artışı olmaktadır. Yaşlı popülasyonda GH azalması ile güçsüzlük, kortizol artması ile de iskelet kasının azalması ve immün sistemin zayıflaması meydana gelmektedir. Ayrıca yaşlılarda D vitamini azalması da ortaya çıkmaktadır (72). Kırılabilir yaşlı sendromunda immün sistemin yetmezliğine bağlı olarak hafıza hücrelerinin sayısında artma, inflamasyona neden olan interleükin 6 (IL6) ve IL1 b artma olurken, naif hücrelerde, IL2, immünglobin A (IgA) ve IgG'de azalma ve mitojen cevapta azalma meydana gelir (73). Toplum içinde yaşayan yaşlı kırılabilir hastalarda serumda IL-6, CRP ve beyaz küre gibi proinflamatuvar sitokin seviyeleri artmıştır. Bu sitokinlerin artması anemi, bilişsel işlevde azalma, kas gücünde azalma ve immün sistemde değişime yol açar. İmmün sistem aktivasyonu pıhtılaşma kaskadını tetiklemekte bu da kırılabilirlik ve pıhtılaşma faktörleri arasında ilişki olduğunu göstermektedir (74). Sarkopeni iskelet kasında azalma ve güçsüzlük olarak ifade edilir. Bundan dolayı kırılabilirliğin patofizyolojisinde en önemli nedenlerden biridir. Kas kitlesinde ve fonksiyonda azalma, yaşla beraber ortaya çıkan hormonal değişiklikler, infamatuar yollardaki değişiklikler ve inflamatuvar sitokinlerin artması ile ortaya çıkan bir sonuçtur. Sarkopeninin oluşumunda kronik beslenme yetersizliği önemli yer tutmaktadır. Yaşlı hastalarda kötü ağız hijyeni, koku ile tat duyusunda azalma, demans, depresyon ve kronik hastalıklar kronik beslenme yetersizliğinin önemli nedenlerini oluşturmaktadır. Kronik beslenme yetersizliği sonrasında oluşan enerji ihtiyacının karşılanmaması ve negatif nitrojen dengesi hastada sarkopeniye yol açmaktadır. Sarkopeninin diğer nedenleri ise kronik inflamasyona bağlı katabolik süreçte artma, kullanılan ilaçlar, kilo kaybı ve kas kitlesinde azalma olarak sıralanmaktadır. Güç ve kuvvetteki azalma, dengenin bozulması, yaşlıda korkulan düşmeleri ve hareketsizliği kolaylaştırmaktadır. Total enerji harcamasındaki azalma, anoreksi nörolojik ve endokrinolojik düzensizlik, yeniden beslenme yetersizliğine dönüşmekte ve sarkopeni döngüsü yeniden oluşmaktadır (75).

Şekil.1 Kırılgnlık gelişiminde etyolojide ve patogeneizde etkili olduğu düşünölen faktörler şema (76).



2.2.4. Kırılgnlık Ölçüm Yöntemleri

2.2.4.1. FRAİL Skalası

Günümüzde yaşlı nüfusun artması ile popülerite kazanan ve toplumsal önemi artan kırılgnlık sendromunun tanısı amaçlı çok çeşitli kırılgnlık ölçüm metodu geliştirilmiştir. FRAİL kırılgnlık indeksi Morley ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Bu kırılgnlık indeksi FRAİL Ölçeğı olarak da isimlendirilmekte ve 5 maddeden oluşmaktadır (77). Pek çok ölkede FRAİL Ölçeğı'nin geçerlilik ve güvenilirliğı kanıtlanmış olup kırılgnlığın saptanılmasında etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir (78). FRAİL Ölçeğı ilk oluşturulduğunda üzerinde ilk uygulanan toplum orta yaşlı Afrika kökenli Amerikalılar olmuş ve bu popölasyonun kırılgnlık düzey sonuçları anlamlı çıkması üzerine daha sonraları çok çeşitli ölkelerdeki yaşlı popölasyon üzerinde uygulanmış ki; sonuçların güvenilir ve geçerliliğı yüksek bir kırılgnlık ölçeğı olduğu ispatlanmıştır. 2016 yılında Meksikalı 60 yaş ve üzerindeki yaşlı popölasyonun üzerinde uygulanan FRAİL Ölçeğinin sonuçlarında; düşme, hastanede uzun kalış süresi ve mortalite ile ilişkili olduğu geçerliliğı ve güvenilirliğı

saptanmıştır (79). 2015 yılında, Avustralyalı ileri yaşlı popülasyondaki 12.432 kadın birey üzerinde uygulanan FRAİL Ölçeğinin validasyon çalışmasında açık bir şekilde güvenilir bir kırılabilirlik ölçeği olduğu kanıtlanmıştır (80). 2017 yılında, Çinli yaşlı popülasyonda 1235 birey üzerinde uygulanan çalışmada FRAİL Ölçeğinin uluslararası geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (81). Fried ve arkadaşları “Kardiyovasküler Sağlık Çalışması (KSC)’nda elde edilen veri sonuçlarını değerlendirerek uygulanabilir bir kırılabilirlik fenotipi skalası oluşturmuşlardır. Beş değişkenden oluşan parametreyi inceleyecek olursak şu şekildedir:

1. Zayıflama (son 1 yıl içinde istemsiz ≥ 4.5 kg kaybı veya toplam vücut ağırlığının %5’den fazla kayıp).
2. El dinamometresi ile el kavrama gücü ölçümü (VKİ ve cinsiyete göre değerlendirilir).
3. Hastalara tükenmişliklerini belirlemek için Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) skalasındaki 7. ve 20. sorular sorulur. Bu sorular; Son bir haftadır “Yaptığım her şey için güç harcıyorum” ve “Hiçbir şey yapmak istemiyorum” soruları ile tükenmişlik durumlarını son 1 hf içerisinde ne kadar olduğu sorgulanmıştır.
4. Hastaların yürüme hızları tespit edilir boy ve cinsiyete göre belirlenmiş kriterlere bakılarak yavaş yürüyüp yürümedikleri belirlenir.
5. Fiziksel aktiviteleri belirlenir ve düşük fiziksel aktivite hastanın ifadesine göre belirlenmiş kriterlere bakılarak tespit edilir.

Hastanın yorgunluk hali, direnç ve dayanıklılığı, mobilitesinin durumu, son zamanlarda kilo kaybı yaşayıp yaşamadığı ve mevcut hastalıkların varlığını içerir. 5 maddeden oluşan FRAİL Ölçeği hastaların verdikleri cevaba göre 0 veya 1 puan almaktadır. Eğer toplamda birey 0 puan almışsa kırılabilir değil (olmayan), 1-2 puan almışsa pre-kırılabilir ve ≥ 3 üzerinde puan almışsa kırılabilir (frail) olarak nitelendirilmektedir (82). Sonuç olarak bu 5 kriter: istemsiz kilo kaybı, yorgunluk, güçsüzlük(el dinamometresi ile el kavrama gücü), yürüme hızında yavaşlama ve

fiziksel aktivitede azalma olarak belirlenmiştir. 65 yaş ve üstündeki kırılğan bireylerin 4 veya 7 yıllık takibinde; yeni gelişen hastalıklar, hastaneye yatış, düşme, engel gelişimi ve ölüm oranları ile ilişkinin yüksek olduğu gözlenmiştir (83).

Tablo-2.6. Frailty Fenotip Skalası

Kriter 1	Zayıflama (son 1 yıl içinde istemsiz 4,5 kg kaybı veya toplam vücut ağırlığının %5'den fazla kayıp)			
Kriter 2	El dinamometresi ile kavrama gücü ölçümü			
	Kadınlarda;		Erkeklerde;	
	VKİ ≤ 23 ≤ 17 kg		VKİ ≤ 24 ≤ 29 kg	
	23 < VKİ < 26 ≤ 17.3 kg		24 < VKİ < 26 ≤ 30 kg	
	26 < VKİ < 29 ≤ 18 kg		26 < VKİ < 28 ≤ 31 kg	
	> 29 VKİ ≤ 21kg		> 28 VKİ ≤ 32 kg	
Kriter 3	Hastalara tükenmişliklerini belirlemek için Center for Epidem Studies Depression (CES-D) skalasındaki 7. ve 20. sorular sorulacak sorular;			
	Son bir hafta boyunca kaç gün “Yaptığım her şey için güç harcıyorum” ve “Hiçbir şey istemiyorum” sorularıdır ve “Geçen hafta ne kadar sıklıkta hissettikleri” soruldu.			
	Haftada 1 günden		Skala 0	
	Haftada 1-2 gün		Skala 1	
	Haftada 3-4 gün		Skala 2	
	Haftada 5-7 gün		Skala 3	
	Her iki soruya da verilen cevap skala 2 veya 3 ise; hastalar kırılğan kabul edildi.			
Kriter 4	Hastaların yürüme hızları tespit edildi. Boy ve cinsiyet belirlenmiş kriterlere bakılarak yavaş yürüyüp yürüme belirlendi.			
	Erkeklerde: (4,57 metre)		Kadınlarda: (4,57 metre)	
	< 173 cm	> 7 sn	< 159 cm	> 7 sn
	> 173 cm	> 6 sn	> 159 cm	> 6 sn
Kriter 5	Düşük fiziksel aktivite seviyesine bakıldı.			
	Son 3 ayda efor gerektiren aktivite yapmadıysa, gününü 4 saatten fazla oturarak geçiriyorsa, bir veya daha az kısa yürüyüş aylık aktivite yapmadıysa kriter pozitif kabul edildi.			
	Total enerji tüketimi: Erkekler için <383 kkal/hf Kadınlar için <270 kkal/hf			

2.2.5. Diyabet Mellitus ve Kırılgnlık İlişkisi

Özellikle non-regüle kan şekerinin kronik seyri ile T2DM’li bireylerde kırılgnlık insidansının daha erken yaşlarda ortaya çıktığı ve yaşlanma sürecinin hızlandığı gözlemlenmiştir. Diyabette kas sentezini uyaran IGF-1 (insülin-benzeri büyüme faktör-1) ve testosteron seviyeleri belirgin azalmıştır. Diyabet mellitusda görülen insülin direnci, düşük seviyeli inflamasyon ve diyabetik anjiyopatilerin etkisi ile bozulmuş kas kasılma fonksiyonu, kas yapımının azalması, kas yıkımının artmasına ve sonuçta sarkopeni tablosunun geliştiğı gözlemlenmiştir (85). Diyabetik hastalarda klinik nöropati tablosu olmasa bile kas yıkımını arttıran sinir uç plak ve nöromusküler kavşak hasarı olduğu bulunmuştur (86). Sonuç olarak, diyabetik hastalarda kırılgnlık riski diyabetik olmayan kişilere göre artmıştır. 2009 yılında Meksika kökenli Amerikalı 2049 bireyde Fried Skalası uygulanarak 10 yıl süresince takip edilerek yayınlanan bu çalışmada diyabetin kırılgnlıkla anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır (87).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastaların Seçilmesi

Bu çalışma kesitsel olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniği'ne 15.02.2019 ile 01.06.2019 tarihleri arasında başvuran 50 yaş üstü Tip 2 DM tanılı hastalar dahil edildi. Güç (Power) analizi yapılarak örneklem belirlenmeye çalışılmıştır. Hata payı %5, kırılganlık oranı hipotetik olarak %40 ve etki büyüklüğü 0,10 olarak alınarak belirlenen örneklem sayısı yaklaşık 125 olarak bulundu. Hasta onam formları ve çalışma için izin alınarak rastgele yöntem ile çalışmaya dahil edilecek hastalar belirlendi. Çalışmada, Helsinki Bildirgesi'nde yer alan etik kurallara uyuldu. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.02.2019 tarihli (Karar no:2019/02) 46 sayı numarasıyla etik kurul onayı alındı. Çalışma için 50 yaş üzeri aktif enfeksiyon, kronik böbrek yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, SVO sekeli, ileri kalp yetmezliği ve malignitesi olmayan toplam 125 hasta belirlendi. Katılımcıların tamamına araştırmanın amacı, uygulamanın şekli, çalışmanın süreci ve bilgi alınacak formların içeriği hakkında ayrıntılı yazılı ve sözlü olarak bilgi verildi.

Çalışmaya alınacak hastaların dışlama kriteri olarak malignite, akut enfeksiyon, karaciğer ve böbrek yetmezliği, akut koroner sendrom, serebrovasküler olay, inme veya vasküler patolojiler olarak belirlenerek, bunlardan herhangi birisine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların rutin poliklinik muayeneleri ve izlemlerin yanı sıra form doldurma öncesi ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy uzunluğu ve ağırlık gibi demografik özellikleri alındı. VKİ değerleri, ağırlığın boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Sistolik ve diastolik kan basıncı gibi vital bulguları ile diyabet süresi kaydedildi. Ayrıca, hastaların ek hastalıkları (retinopati ve nöropati dahil) ve kullandıkları diyabet ilaçları hakkında bilgi alındı.

3.2. Kırılgnlık Durumun Değerlendirilmesi

Kırılgnlık, Türkiye’de geçerliliği ve güvenirliği kanıtlanmış, daha önce de kullanılmış olan Fried’s kırılgnlık skalası ile değerlendirildi. Hastaların rutin poliklinik muayeneleri sırasında antropometrik ölçümleri (boy, kilo, orta kol kas çevresi, baldır çevresi, kaliper ile cilt altı yağ kalınlık ölçümleri) alındı.

Kas gücünün değerlendirilmesi amacıyla Constant 200 Lbs / 90 Kgs Digital Hand Dynamometer markalı el dinamometresi ile el kavrama testleri uygulandı. Hastalara hangi elini aktif kullandığı sorularak dominant el belirlendi. Hastalar sandalyeye oturtulup dirsekleri masaya konarak, kolları yere paralel olacak şekilde 90° fleksiyona getirildi. Hem sağ hem de sol koldan 1 dakikalık dinlenme periyotları ile üçer kez ölçüm yapıldı.  ölçümün ortalaması alınarak hastaların VKİ’lerine göre belirlenen değerlerin altında olan ölçümler ‘‘kas gücü düşük’’ olarak kabul edildi. Hastalar, cinsiyetleri göz önüne alınarak kas gücü düşük ve normal olarak ikili gruplara ayrıldı.

Yürüme hızını değerlendirmek için 5 metre yürüme testi kullanıldı. Hastalardan başlangıç noktasından bitiş noktasına en hızlı şekilde yürümesi istendi. Yürüme hızları tespit edildi. Boya ve cinsiyete göre belirlenmiş kriterlere göre bakılarak yavaş yürüyüp yürümedikleri belirlendi.

Tablo-3.1. Yürüme hızın değerlendirmesi

ERKEKLERDE: (5 M)		KADINLARDA: (5 M)	
< 173 CM	> 7 SN	< 159 CM	> 7 SN
> 173 CM	> 6 SN	> 159 CM	> 6 SN

Bel evresi, en alt kosta ile SİAS arası bulunarak, orta noktadan geçen evre esnek olmayan mezur ile ölçülmüştür. Hastalar, WHO’nun belirlediği değerlere göre kadın için bel çevresi <88cm ve ≥88cm olarak, erkekler için bel çevresi <102cm ve ≥102cm olarak gruplara ayrılmıştır.

Orta kol çevresi; kol dirsekten 90° bükülüp, omuzda akromial çıkıntı ile dirsekte olekranon çıkıntı arası orta noktası işaretlenmiş ve mezuro ile evre ölçülmüştür. Baldır evresi ise, 31 cm’den az olanlar 0 puan, 31 cm veya daha fazla olanlar 1 puan olarak değerlendirildi.

Deri kıvrım kalınlıkları Body Fat Caliper ile ölçülmüştür. Ölçüm esnasında kişi ayakta dik dururken sol kol önce dirsekten 90° büküldükten sonra, akromion ve olekranon çıkıntıları arasındaki orta nokta bulunarak işaretlenmiştir, kol serbest bırakılarak, katman sol işaret ve başparmağı ile tutulup, sağ elle kaliperle işaretli yerden ölçüm yapılmıştır. Biseps DKK; Triseps DKK için konulan işaretin hizasında, orta kolun anterior bölümüne, kubital fossa üzerine işaret konularak ölçüm yapılmıştır.

Frieds Frailty Skalası'nda 5 bileşene bakılmaktadır. Bu skalada incelenecek olan 5 parametre şu şekildedir:

1. Zayıflama (son 1 yıl içinde istemsiz ≥ 4.5 kg kaybı ve ya toplam vücut ağırlığının %5 den fazla kayıp)
2. El dinamometresi ile el kavrama gücü ölçümü (VKİ ve cinsiyete göre değerlendirilir).
3. Hastalara tükenmişliklerini belirlemek için Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) skalasındaki 7. ve 20. sorular sorulur. Bu sorular;

Son bir hafta boyunca kaç gün “Yaptığım her şey için güç harcıyorum ve “Hiçbir şey istemiyorum” sorularıdır. “Geçen hafta ne kadar sıklıkta hissettikleri” soruldu.

4. Hastaların yürüme hızları tespit edilir. Boy ve cinsiyete göre belirlenmiş kriterlere bakılarak yavaş yürüyüp yürümedikleri belirlenir.
5. Fiziksel aktiviteleri belirlenir ve düşük fiziksel aktivite hastanın ifadesine göre belirlenmiş kriterlere bakılarak tespit edilir.

Hastada bu kriterlerden hiçbirisi yoksa “Kırılgan Değil”, 1-2 kriter varsa “Pre-kırılgan”, ≥ 3 kriter varsa “Kırılgan” olarak sınıflandırılır. Çalışmamız bu sınıflamaya göre 3 gruba ayrıldı.

3.3. Laboratuvar Analizleri

Hastaların rutin biyokimyasal parametreleri alınarak kırılganlık gruplarına göre karşılaştırılmak üzere kayıt edildi. Hemogram ve biyokimya parametrelerinden lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, trombosit, MPV, GFR, kreatinin, üre, sodyum, potasyum, ürik asit, glukoz, HbA1c LDL, HDL, trigliserid, total kolesterol, albümin, total protein, kalsiyum, vitamin D, AST, ALT, spot idrarda protein; mikroalbumin ve kreatinin bunlardan hesaplanan proteinüri değerleri alındı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler için sayısal değişkenlerde ortalama, ortanca, standart sapma, en küçük ve en büyük değerler kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Normallik varsayımı KolmogorovSmirnov testi ve grafikler ile incelenmiştir. Gruplar arası fark olup olmadığını incelemeye varsayımlar sağlandığı durumda tek yönlü varyans analizi, sağlanmadığı durumda ise KruskalWallis testi kullanılmıştır. Subgrupları değerlendirmek için PostHoc testinde normal dağılım gösteren veriler için Tukey HSD analizi yapıldı, normal dağılmayan veriler için Games-Howell analizi yapıldı. Gruplar arası farklılık bulunduğu durumda farklılık yaratan grup/grupları belirlemede ikili karşılaştırmalar testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Ki kare testi ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlenmiştir. Analizler SPSS v.21 kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, Tip 2 diyabetes mellitusu 125 hasta dahil edildi. Bunların 79 (%63)'u kadın, 46 (%36)'sı erkekti. Hasta grubumuzun ortalama yaşı 61.91 ± 7.67 idi. Vücut kitle indeksi ortalaması, 32.97 ± 7.30 kg/m^2 idi. Hasta grubumuzun 23 (%18)'ünde retinopati ve 85 (%68) inde nöropati mevcuttu. Hastalarımızın ortalama diyabet süresi 11.60 ± 6.94 yıldır (Tablo-4.1).

4.1. Demografik Özellikler ve Tanımlayıcı Ölçüler

Tablo-4.1. Hastalara İlişkin Demografik ve Klinik Özellikler

Özellikler		Sayı (n=125)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	79	63.2
	Erkek	46	36.8
Retinopati	Var	23	18.4
Nöropati	Var	85	68.0
		Ortalama $\pm$ Std. Sapma	Min – Maks
Yaş (yıl)		61.91 ± 7.67	50 – 88
Boy (cm)		162.29 ± 8.61	142 – 183
Kilo (kg)		86.50 ± 18.21	54 – 153
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)		32.97 ± 7.30	20.58 – 65.36
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		140.68 ± 19.57	100 – 190
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)		82.72 ± 10.39	60 – 110
Diyabet Süresi (yıl)		11.60 ± 6.94	0.50 – 35

Çalışmamızda, hasta grubumuzun 91'inde (9.61 ± 6.46) yıl Hipertansiyon, 25'inde (8.36 ± 6.20) yıl Hiperlipidemi ve 42'sinde (6.93 ± 6.36) yıl koroner arter hastalığı mevcuttu (Tablo-4.2).

Tablo-4.2. Hastaların Ek Hastalıklarının Dağılımı

Ek Hastalıklar	Sayı (Ortalama $\pm$ Std.Sapma)	Yüzde (En Küçük–En Büyük)
HT	91	72.8
Yıl	(9.61 ± 6.46)	(0.5–30)
HL	25	20.0
Yıl	(8.36 ± 6.20)	(1–25)
KAH	42	33.6
Yıl	(6.93 ± 6.36)	(0.5–30)
DİĞER	17	13.6

Çalışmamıza katılan hastaların 47 (%36.7)'si monoterapi, 61 (%48.8)'i kombinasyon olarak oral antidiyabetik tedavisi almaktaydı. 54 (%43.2)'si oral antidiyabetik ile insülin birlikte almaktaydı. 12 (%9.6)'sı insülin monoterapisi almakta ve 61 (%48.8)'i yoğun insülin almaktaydı (Tablo-4.3)

Tablo-4.3. Hastaların Kullandığı İlaçlarının Dağılımı

Kullanılan İlaçlar	Sayı	Yüzde (%)
OAD Mono	47	37.6
OAD Kombine	61	48.8
OAD ve İnsülin	54	43.2
İnsülin Mono	12	9.6
İnsülin Yoğun	61	48.8

Çalışmaya katılan hastaların ortalama glukoz değeri 192 mg/dl (84-536), ortalama HbA1c değeri %8.9 (5,9-14,2), ortalama kratinin değeri 0,82 mg/dl (0,16-1,24), ortalama LDL değeri 110,2 mg/dl (29,9-229,6), ortalama HDL değeri 44,2 mg/dl (18,9-76,9), ortalama Trigliserid değeri 142 mg/dl (44-429) ve ortalama Total kolesterol değeri 185 mg/dl (93-324) tespit edildi (Tablo-4.4).

Tablo-4.4. Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En küçük Değer	En Büyük Değer
Lökosit (K/ul)	7.97	2.10	7.77	3.94	14.80
Nötrofil (K/ul)	4.73	2.08	4.49	1.65	19.30
Lenfosit (K/ul)	2.61	1.50	2.47	0.60	16.70
Monosit (K/ul)	0.52	0.21	0.49	0.16	1.60
Hemoglobin (g/dl)	13.36	1.68	13.5	8.69	17.90
Trombosit (K/ul)	267.54	74.34	261	136	535
MVP (fl)	7.97	1.25	7.80	5.21	11.5
GFR (ml/dk/1.73)	82.06	12.78	84.70	60.30	108.30
Kratinin (mg/dL)	0.84	0.16	0.82	0.16	1.24
Üre (mg/dl)	32.80	10.79	30.0	15	83
Sodyum (mEq/L)	137.64	3.56	138	129	145
Potasyum (mEq/L)	4.51	0.44	4.50	3.10	6.10
Ürik Asit (mg/dl)	4.79	1.32	4.70	2.30	8.70
Glukoz (mg/dl)	208.35	93.49	192	84	536
HbA1c (%)	9.30	2.00	8.9	5.90	14.20
LDL (mg/dl)	113.58	34.63	110.20	29.9	229.6
HDL (mg/dl)	45.57	12.33	44.20	18.90	76.90
Trigliserid (mg/dl)	159.47	78.03	142	44	427
Total Kolesterol (mg/dl)	188.93	44.47	185	93	324
Albumin (g/dl)	4.27	0.36	4.30	2.80	5.00
Total Protein (g/dl)	7.21	0.55	7.30	5.40	8.60
Kalsiyum (mg/dl)	11.12	11.83	9.70	8.3	107
Vitamin D (ng/ml)	11.17	6.02	10.20	3	34.90
AST (u/l)	20.26	11.07	18	8	89
ALT (u/l)	20.18	10.07	18	7	64
Spot Protein (mg/L)	212.94	344.68	109.65	5	2210
Spot Mikroalbumin (mg/L)	59.65	110.20	15	2	534
Spot Kreatinin (mg/dL)	91.07	55.78	81.80	10.0	303
Spot İdrar Proteinüri MA/Kre (mg/gr)	78.81	198.09	19.70	1.23	1424.5

Çalışmamıza katılan hastaların ortalama Orta kol çevresi 30cm (21-41), Baldır çevresi 36cm (8-55), Bel çevresi 116cm (88-154), Biceps deri kıvrım kalınlığı 18mm (6-45), Triceps deri kalınlığı 16 mm (6-32), El kas gücü 26.3 kg (10.3-78.7) ve Yürüme hızı 10 sn (6.6-20) tespit edildi (Tablo-4.5).

Tablo-4.5. Hastaların Antropometrik Ölçümlerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	En Küçük Değer	En Büyük Değer
Orta kol çevresi (cm)	30.52	3.74	30	21	41
Baldır çevresi (cm)	34.29	9.42	36	8	55
Bel çevresi (cm)	115.16	13.50	116	88	154
Biceps deri kıvrım kalınlığı (mm)	20.04	9.25	18	6	45
Triceps deri kıvrım kalınlığı (mm)	16.20	5.15	16	6	32
El Kas gücü (kg)	29.43	12.85	26.30	10.30	78.70
Yürüme Hızı (sn)*	10.49	2.66	10	6.6	20

* Yürüme hızını değerlendirmek için 5 metre yürüme testi kullanıldı. Hastalardan başlangıç noktasından bitiş noktasına en hızlı şekilde yürümesi istendi. Yürüme hızları tespit edildi. Boya ve cinsiyete göre belirlenmiş kriterlere göre bakılarak yavaş yürüyüp yürümedikleri belirlendi.

Çalışmamızdaki kırılğan hasta grubunda 3 (%13), pre-kırılğan grupta 15 (%65.2) ve kırılğan olmayan grupta 5 (%21.7) hastada retinopati mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.709$) (Tablo-4.6).

Çalışmamızdaki kırılğan hasta grubunda 9 (%10.6), pre-kırılğan grupta 59 (%69.4) ve kırılğan olmayan grupta 17 (%20) hastada nöropati mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.150$) (Tablo-4.6).

Çalışmamızdaki kırılğan hasta grubunda 2 (%18.1), pre-kırılğan grupta 41 (%49.4) ve kırılğan olmayan grupta 6 (%19.4) hastada retinopati mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.209$) (Tablo-4.6).

Tablo-4.6. Hastaların Fried's Kırılğanlık Skalası'na Göre Değerlendirme Sonuçlarının Dağılımı

	Sayı	Yüzde (%)
Kırılğan	31	24.8
Pre-Kırılğan	83	66.4
Kırılğan Değil	11	8.8
Toplam	125	100.0

Çalışmamıza katılan 125 hastanın, 31 (%24.8)'i Kırılğan, 83 (%66.4) Pre-kırılğan ve 11 (%8.8) Kırılğan değil tespit edildi (Tablo-4.6).

Tablo-4.7. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri ile Fried's Kırılabilirlik Skala Gruplarının Dağılımı

		Fragilite Skoru			P
		Kırılabilir Değil (%)	Pre-kırılabilir (%)	Kırılabilir (%)	
Cinsiyet	Kadın	18 (22.8)	52 (65.8)	9 (11.4)	0.368***
	Erkek	13 (28.3)	31 (67.4)	2 (4.3)	
Retinopati	Var	5 (21.7)	15 (65.2)	3 (13.0)	0.709***
	Yok	26 (25.5)	68 (66.7)	8 (7.8)	
Nöropati	Var	17 (20.0)	59 (69.4)	9 (10.6)	0.150***
	Yok	14 (35.0)	24 (60.0)	2 (5.0)	
Nefropati	Var	6 (19.4)	41 (49.4)	2 (18.2)	0.209***
	Yok	25 (80.6)	42 (50.6)	9 (81.8)	
Yaş (yıl)		61.87 ± 6.78 61 [50 - 80]	61.37 ± 7.61 61 [50 - 78]	66.09 ± 9.72 65 [51 - 88]	0.159*
VKİ (kg/m ²)		31.49 ± 5.34 31.9 [24.8 – 48.5]	33.67 ± 7.80 32.9 [20.6 – 65.4]	31.84 ± 7.99 28.8 [22.9 – 46.3]	0.300**
Sistolik KB (mmHg)		140.97 ± 18.68 140 [100 - 180]	140.72 ± 19.97 140 [100 - 190]	139.55 ± 20.79 130 [120 - 190]	0.866**
Diastolik KB (mmHg)		83.06 ± 8.91 80 [70 - 110]	82.77 ± 10.68 80 [60 - 110]	81.36 ± 12.67 80 [60 - 100]	0.917**
Diyabet Süresi (yıl)		10.77 ± 6.68 10 [2 - 24]	11.63 ± 6.99 10 [0.5 - 35]	13.64 ± 7.47 15 [4 - 30]	0.546**

* Tek yönlü varyans analizi ** Kruskal-Wallis testi *** Ki kare testi

Çalışmamızdaki kırılabilir hasta grubunda 9 (%11.4) kadın, 2 (%4.3) erkek, pre-kırılabilir grupta 52 (%65.8) kadın, 31 (%67.4) erkek, kırılabilir olmayan grupta 18 (%22.8) kadın, 13 (%28.3) erkek mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p=0.368) (Tablo-4.7).

Yaş olarak bakıldığında kırılabilir hasta grubunda ortalama yaş 65 (51-88) idi. Pre-kırılabilir grupta ortalama yaş 61(50-78) ve kırılabilir olmayan grupta ortalama yaş 61 (50-80) tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p=0.159) (Tablo-4.7).

Vücut Kitle İndeksi açısından değerlendirildiğinde, kırılabilir hasta grubunda ortalama 28.8 (22.9-46.3) kg/m², pre-kırılabilir grupta ortalama 32.9 (20.6-65.4) kg/m² ve kırılabilir olmayan grupta ise VKİ ortalama 31.9 (24.8-48.5) kg/m² tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p=0.300) (Tablo-4.7).

Sistolik/diyastolik kan basınçları (mmHg) değerlendirildiğinde kırılabilir hasta grubunda 130 (120-190)/80 (60-100) mmHg idi. Pre-kırılabilir grupta 140 (100-

190)/80 (60-110) mmHg ve kırılğan olmayan grupta 140 (100-180)/80 (70-110) mmHg idi. ($p=0.866$), ($p=0.917$) (Tablo-4.7).

Diyabet süreleri değerlendirildiğinde, kırılğan grupta 15 [4-30] yıl, pre-kırılğan grupta 10 [0.5-35] yıl ve kırılğan olmayan grupta 10 [2-24] yıl olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.546$) (Tablo-4.7).

Tablo-4.8. Hastaların Ek Hastalıkları ile Kırılğanlık Skala Gruplarının Dağılımı

Ek Hastalık		Fragilite Skoru			P
		Kırılğan Değil	Pre-kırılğan	Kırılğan	
HT	Var	22 (24.2)	60 (65.9)	9 (9.9)	0.773*
	Yok	9 (26.5)	23 (67.6)	2 (5.9)	
KAH	Var	9 (21.4)	30 (71.4)	3 (7.1)	0.695*
	Yok	22 (26.5)	53 (63.9)	8 (9.6)	
HL	Var	7 (28.0)	14 (56.0)	4 (16.0)	0.290*
	Yok	24 (24.0)	69 (69.0)	7 (7.0)	

* Ki kare testi

Çalışmadaki grubumuzda, hipertansiyon açısından; kırılğan grupta 9, pre-kırılğan grupta 60 ve kırılğan olmayan grupta 22 hastada mevcuttu ($p=0.773$) (Tablo-4.8). Koroner arter hastalığı açısından bakıldığında kırılğan grupta 3, pre-kırılğan grupta 30 ve kırılğan olmayan grupta 9 hastada mevcuttu ($p=0.695$) (Tablo-4.8). Hiperlipidemi açısından ise kırılğan grupta 4, pre-kırılğan grupta 14 ve kırılğan olmayan grupta 7 hastada mevcuttu ($p=0.290$) (Tablo-4.8). Hastaların ek hastalıkları ile aldıkları Fragilite kırılğanlık skalası arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo-4.8).

Tablo-4.9. Hastaların Kullandıkları İlaçlar ile Kırılabilirlik Skala Gruplarının Dağılımı

Kullanılan İlaç		Fragilite Skoru			P
		Kırılabilir Değil	Pre-kırılabilir	Kırılabilir	
OAD Mono	Evet	13 (27.7)	31 (66.0)	3 (6.4)	0.687*
	Hayır	18 (23.1)	52 (66.7)	8 (10.3)	
OAD Kombine	Evet	16 (26.2)	38 (62.3)	7 (11.5)	0.504*
	Hayır	15 (23.4)	45 (70.3)	4 (6.3)	
OAD İnsülin	Evet	10 (18.5)	39 (72.2)	5 (9.3)	0.364*
	Hayır	21 (29.6)	44 (62.0)	6 (8.5)	
İnsülin Mono	Evet	3 (25.0)	7 (58.3)	2 (16.7)	0.639*
	Hayır	28 (24.8)	76 (67.3)	9 (8.0)	
İnsülin Yoğun	Evet	10 (16.4)	47 (77.0)	4 (6.6)	0.047*
	Hayır	21 (32.8)	36 (56.3)	7 (10.9)	

* ki-kare testi

***Yoğun insülin tedavisi alan hastaların 47 (%77)'si pre-kırılabilir gruptayken insülin yoğun tedaviyi almayanların 36 (%56)'sı pre-kırılabilir gruptadır ve hastaların kullandığı yoğun insülin tedavisi ile Fried kırılabilirlik skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/ilişki saptanmıştır (p=0.047) (Tablo-4.9).

***Kırılabilir olmayan ve kırılabilir grupta yoğun insülin tedavisi ile Fried kırılabilirlik skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/ilişki bulunmamıştır (Tablo-4.9).

***Hastaların kullandıkları diğer ilaçlar ile Fried kırılabilirlik skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/ilişki bulunmamıştır (Tablo-4.9).

Tablo-4.10. Hastaların Laboratuvar Parametreleri ile Fried's Kırılabilirlik Skalasının Dağılımı

	Fragilite Skoru			P
	Kırılabilir Değil	Pre-kırılabilir	Kırılabilir	
Lökosit (K/u)	7.68 ± 2.11 7.5 [3.9 – 12.9]	8.23 ± 2.14 8.1 [4.1 – 14.8]	6.84 ± 1.35 6.5 [3.9 – 8.4]	0.079*
Nötrofil (K/ul)	4.46 ± 1.65 4.3 [1.7 – 8.8]	4.94 ± 2.29 4.7 [1.8 – 19.3]	3.92 ± 1.03 3.9 [2.2 – 5.8]	0.225*
Lenfosit (K/ul)	2.73 ± 2.64 2.4 [0.3 – 16.7]	2.53 ± 0.82 2.5 [0.1 – 7.2]	2.19 ± 0.68 1.9 [1.2 – 3.2]	0.326**
Monosit (K/ul)	0.50 ± 0.17 0.5 [0.2 – 0.8]	0.53 ± 0.23 0.5 [0.2 – 1.6]	0.48 ± 0.16 0.4 [0.3 – 0.8]	0.670**
Hemoglobin (g/dl)	13.43 ± 1.68 13.5 [8.7 – 16.3]	13.36 ± 1.76 13.5 [8.8 – 17.9]	13.16 ± 1.09 13.4 [11.3 – 14.5]	0.902*
Trombosit (K/ul)	259.65 ± 65.80 263 [137 – 411]	271.48 ± 75.83 261 [147 – 535]	260 ± 89.48 243 [136 – 420]	0.793**
MVP (fl)	7.68 ± 0.91 7.6 [6 – 10.5]	8.11 ± 1.30 7.9 [5.2 – 11.5]	7.68 ± 1.62 7.2 [5.5 – 10.2]	0.195*
GFR (ml/dk/1.73)	82.84 ± 13.13 84.7 [61.9 – 101]	82.13 ± 12.95 85 [60.3 – 108.3]	79.33 ± 11.10 81.7 [63 – 95.7]	0.709**
Kreatinin (mg/dl)	0.85 ± 0.16 0.82 [0.6 – 1.2]	0.85 ± 0.16 0.82 [0.2 – 1.2]	0.79 ± 0.17 0.78 [0.5 – 1.1]	0.571**
Üre (mg/dl)	30.97 ± 8.13 30 [15 – 43]	33.54 ± 11.75 30 [17 – 83]	35.18 ± 8.92 34 [24 – 54]	0.295**
Sodyum (mEq/L)	137.94 ± 2.97 138 [131 – 145]	137.82 ± 3.57 138 [129 – 145]	135.46 ± 4.50 135 [129 – 144]	0.101*
Potasyum (mEq/L)	4.46 ± 0.37 4.4 [3.8 – 5.3]	4.52 ± 0.45 4.5 [3.1 – 6.1]	4.54 ± 0.53 4.4 [3.9 – 5.4]	0.809*
Ürik Asit (mg/dl)	4.66 ± 1.20 4.8 [2.3 – 6.7]	4.87 ± 1.34 4.8 [2.4 – 8.1]	4.61 ± 1.54 4.5 [3.2 – 8.7]	0.254*
AP Glukozu (mg/dl)	156.71 ± 57.02 ^a 151 [87 – 336]	218.12 ± 96.54 ^b 204 [84 – 536]	280.18 ± 86.49 ^b 255 [158 – 471]	<0.001 **

Tablo-4.10. Hastaların Laboratuvar Parametreleri ile Fried's Kırılğanlık Skalasının Dağılımı

	Fragilite Skoru			P
	Kırılğan Değil	Prekırılğan	Kırılğan	
HbA1c (%)	7.80 $\pm$ 1.35 7.6 [5.9 – 11.9]	9.58 $\pm$ 1.82 9.5 [6.3 – 14.2]	11.39 $\pm$ 2.11 11.7 [8.4 – 14.2]	<0.001**
LDL (mg/dl)	115.54 $\pm$ 27.54 110 [78.6 – 178]	115.35 $\pm$ 36.31 110.4 [29.9 – 229.6]	94.88 $\pm$ 37.01 88.6 [42.3 – 144.2]	0.182**
HDL (mg/dl)	44.28 $\pm$ 11.55 44.2 [27.5 – 69.3]	45.91 $\pm$ 12.57 44.2 [18.9 – 76.9]	46.7 $\pm$ 13.50 47.2 [28.4 – 73.8]	0.812**
Trigliserid (mg/dl)	144.19 $\pm$ 70.37 ^{a,b} 127 [44 – 300]	170.91 $\pm$ 80.93 ^a 154.5 [58 – 427]	117.27 $\pm$ 56.90 ^b 104 [64 – 280]	0.021**
Total Kolesterol (mg/dl)	188.71 $\pm$ 31.13 187 [144 – 260]	192.2 $\pm$ 48.11 187.5 [93 – 324]	165.18 $\pm$ 44.29 163 [98 – 238]	0.167**
Albumin (g/dl)	4.29 $\pm$ 0.31 ^{a,b} 4.3 [3.4 – 4.8]	4.30 $\pm$ 0.38 ^a 4.4 [2.8 – 5]	4.03 $\pm$ 0.32 ^b 4.2 [3.5 – 4.3]	0.065**
Total Protein (g/dl)	7.13 $\pm$ 0.57 7.2 [5.7 – 8.1]	7.24 $\pm$ 0.56 7.3 [5.4 – 8.6]	7.2 $\pm$ 0.49 7.3 [6.7 – 8.2]	0.654**
Kalsiyum (mg/dl)	6.64 $\pm$ 0.57 9.6 [8.3 – 10.7]	9.63 $\pm$ 0.48 9.7 [8.4 – 10.7]	9.55 $\pm$ 0.50 9.5 [8.6 – 10.4]	0.769**
Vitamin D (ng/ml)	11.84 $\pm$ 5.03 10.6 [4.2 – 23.6]	11.36 $\pm$ 6.54 10.2 [3 – 34.9]	7.80 $\pm$ 2.93 7.2 [3.4 – 13.4]	0.058**
AST (u/l)	21.06 $\pm$ 14.27 19 [8 – 89]	20.22 $\pm$ 10.39 17 [8 – 72]	18.27 $\pm$ 3.90 20 [10 – 23]	0.938**
ALT (u/l)	21.16 $\pm$ 11.05 19 [7 – 64]	20.29 $\pm$ 10.23 17 [7 – 53]	16.64 $\pm$ 4.03 16 [11 – 23]	0.538**
Spot idrar protein (mg/L)	102.98 $\pm$ 136.08 ^a 65 [5 – 690.5]	248.26 $\pm$ 368.19 ^b 125.8 [6 – 2210]	259.51 $\pm$ 507.50 ^{a,b} 92.5 [6 – 1760.4]	0.002**
Spot idrar MA (mg/L)	26.65 $\pm$ 64.78 ^a 5 [2 – 314]	71.16 $\pm$ 115.25 ^b 21 [2 – 500]	66.82 $\pm$ 157.07 ^{a,b} 5 [2 – 534]	0.002**
Spot idrar kreatinin (mg/dL)	73.38 $\pm$ 52.11 62.9 [10 – 226.9] ^a	95.87 $\pm$ 55.43 87.2 [24.4 – 303] ^b	105.08 $\pm$ 62.14 97.3 [29.8 – 237.2] ^b	0.043**
Proteinüri (mg/gr)	40.09 $\pm$ 84.85 11.12 [2.56 – 390.55]	99.04 $\pm$ 234.88 29.32 [1.23 – 1424.5]	37.16 $\pm$ 65.29 12.08 [2.34 – 225.13]	0.235**

* Tek yönlü varyans analizi ** Kruskal-Wallis testi

*** Çalışmamızı katılan hastaların açlık plazma glukoz değeri açısından bakıldığında kırılğan olan grubun glukozu 255 [158 – 471] mg/dl, pre-kırılğan olan grubun glukozu 204 [84 – 536] ve kırılğan olmayan grubun glukozu 151 [87 – 336] mg/dl olarak bulundu.

*** Çalışmamızı katılan hastaların hba1c yüzdeleri açısından bakıldığında kırılğan grup %11.7 [8.4 – 14.2], pre-kırılğan grup % 9.5[6.3 – 14.2] ve kırılğan olmayan grup %7.6 [5.9 – 11.9] olarak tespit edildi. (Tablo-4.10).

*** Çalışmamızı katılan hastaların trigliserid değerleri açısından bakıldığında kırılğan grupta 104 mg/dl [64 – 280], pre-kırılğan grupta 154.5 mg/dl [58-427] ve kırılğan olmayan grupta 127 mg/dl [44-300] olarak tespit edildi. (Tablo-4.10)

- ✓ İstatistik için Ortalama $\pm$ Standart sapma ve Ortanca [en küçük değer – en büyük değer] verilmiştir.
- ✓ Gruplar arasında farklılık bulundu ise harflendirmeler ile farklılık yaratan grup saptanmıştır. Aynı harfi alanlar arasında fark yok demektir.

Kırılğan olmayan grubun glukoz değ erleri daha d    kt r (Tablo-4.10).

Farklılık yaratan grup/gruplar incelendiğinde kırılğan olmayan grup ile pre-kırılğan ($p<0.001$) ve kırılğan ($p<0.002$) gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamsal farklılık/i i ki saptanmıştır.

Ancak pre-kırılğan grup ile kırılğan grup arasında ($p<0.106$) istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/i i ki bulunmamıştır (Tablo-4.11).

Farklılık yaratan grup/gruplar incelendiğinde kırılğan olmayan grup ile pre-kırılğan ($p<0.001$) ve kırılğan ($p<0.001$) gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/i i ki saptanmıştır. Ayrıca, pre-kırılğan ile kırılğan gruplar arasında ($p<0.046$) yine istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/i i ki saptanmıştır.

Böylece, tüm gruplar arasında HbA1c yüzdesi anlamlı saptanmıştır (Tablo-4.11).

Farklılık yaratan grup/gruplar incelendiğinde kırılğan olmayan grup ile pre-kırılğan ($p<0.204$) ve kırılğan ($p<0.430$) gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/i i ki bulunmamıştır.

Ancak, pre-kırılğan ile kırılğan gruplar arasında ($p<0.03$) istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/i i ki saptanmıştır (Tablo-4.11).

Tablo-4.11. Hastaların Antropometrik Ölçümleri ile Fried's Kırılabilirlik Skalası'nın Dağılımı

	Fragilité Skoru			P
	Kırılabilir Değil	Pre-kırılabilir	Kırılabilir	
Orta kol çevresi (cm)	30.58 ± 3.51 31 [24 – 41]	30.63 ± 3.81 31 [22 - 40]	29.55 ± 4.03 30 [21 – 36]	0.667*
Baldır çevresi (cm)	33.71 ± 9.05 36 [10 – 47]	34.57 ± 9.53 36 [8 – 55]	33.91 ± 10.32 35 [14 – 50]	0.774**
Bel çevresi (cm)	112.26 ± 12.03 114 [88 – 141]	116.36 ± 14.21 116 [88 – 154]	114.36 ± 11.36 113 [97 – 136]	0.528**
Biceps deri kıvrım kalınlığı (mm)	21.55 ± 8.76 18 [12 – 41]	19.46 ± 9.61 18 [6 – 45]	20.18 ± 8.02 18 [12 – 40]	0.284**
Triceps deri kıvrım kalınlığı (mm)	17.45 ± 5.81 18 [8 – 28]	15.83 ± 5.07 16 [6 – 32]	15.45 ± 3.36 16 [10 – 24]	0.360**
El kas gücü (kg)	34.21 ± 11.72 ^a 36.7 [12.4 – 68.1]	27.62 ± 12.09 ^b 24.3 [10.3 – 78.7]	29.67 ± 18.45 ^{a,b} 21.8 [10.6 – 73.10]	0.017**
Yürüme hızı (sn)	9.36 ± 1.67 ^a 9 [7 – 14]	10.58 ± 2.51 ^{a,b} 10 [6.6 – 20]	13.04 ± 4.07 ^b 12 [7.5 – 20]	0.002**

* tek yönlü varyans analizi

** Kruskal-Wallis testi

*** Çalışmamızı katılan hastaların El Kas Gücü (kg) açısından değerlendirildiğinde kırılabilir grupta 21.8kg (10,6-73,1), pre-kırılabilir grupta 24,3kg (10,3-78,7) ve kırılabilir olmayan grupta 36,7 kg (12,4-68,1) tespit edildi. (Tablo 11)

*** Çalışmamızı katılan hastaların Yürüme hızı (sn) açısından değerlendirildiğinde kırılabilir grupta 12sn (7,5-20), pre-kırılabilir grupta 10sn (6,6-20) ve kırılabilir olmayan grupta ise 9sn (7-14) tespit edildi.

Farklılık yaratan grup/gruplar incelendiğinde kırılabilir olmayan grup ile pre-kırılabilir grup arasında ($p<0.028$) istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/ilişki saptanmıştır. Fakat, kırılabilir olmayan grup ile kırılabilir grup arasında ($p<0.73$) istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/ilişki bulunmamıştır. Bunun nedeni, kırılabilir grubun sayısının az olması ile kaynaklanmıştır.

Pre-kırılabilir ile kırılabilir gruplar arasında ($p<0.93$) istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/ilişki bulunmamıştır (Tablo-4.12).

Farklılık yaratan grup /gruplar incelendiğinde kırılabilir olmayan grup ile pre-kırılabilir ($p<0.01$) ve kırılabilir ($p<0.034$) gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/ilişki saptanmıştır.

Ancak, pre-kırılabilir ile kırılabilir gruplar arasında ($p<0.17$) istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/ilişki bulunmamıştır (Tablo-4.12).

Tablo-4.12: Bağımlı değişkenlerin Kırılmanlık durumuna göre ilişkileri

	Kırılmanlık Durumu	Kırılmanlık Durumu	***p
APG (Açlık Plazma Glukozu)	Kırılman değil	prekırılman	0,000
		kırılman	0,002
	Prekırılman	kırılman değil	0,000
		kırılman	0,106
	Kırılman	kırılman değil	0,002
		prekırılman	0,106
HbA1c	Kırılman değil	prekırılman	0,000
		kırılman	0,000
	Prekırılman	kırılman değil	0,000
		kırılman	0,046
	Kırılman	kırılman değil	0,000
		prekırılman	0,046
El kavrama gücü	Kırılman değil	prekırılman	0,028
		kırılman	0,732
	Prekırılman	kırılman değil	0,028
		kırılman	0,932
	Kırılman	kırılman değil	0,732
		prekırılman	0,932
Yürüme hızı	Kırılman değil	prekırılman	0,010
		kırılman	0,034
	Prekırılman	kırılman değil	0,010
		kırılman	0,170
	Kırılman	kırılman değil	0,034
		prekırılman	0,170
Trigliserid	Kırılman değil	prekırılman	0,204
		kırılman	0,430
	Prekırılman	kırılman değil	0,204
		kırılman	0,034
	Kırılman	kırılman değil	0,430
		prekırılman	0,034

*****Post-Hoc Games Howel analizi**

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, 50 yaş üzeri diyabetli hastalarda kırılabilirlik durumunu araştırmak için hazırlanmıştır. Kırılabilirlik, ileri yaş hastalarda görülen önemli bir morbidite ve mortalite faktörü kabul edilir (89).

İleri yaşlarda görülen fizyolojik değişimler, ek hastalıklar, beslenme düzeninin bozulması veya yaşam süreci içerisindeki hareketliliğe bağlı ortaya çıkan bir güçsüzlük durumudur.

Diyabet, kişilerde yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli ve yaygın hastalıklardan birisidir. Özellikle yaşlılık döneminde diyabete bağlı risk faktörleri ve komplikasyonları artmaktadır. Bu durum, kırılabilirlik risk faktörleri ile de ilişkili bulunmaktadır. Diyabetik hastalarda gerek kırılabilirliğe yatkınlık gerekse kırılabilirliğin belirlenmesi, hastaların tedavilerini planlama ve kırılabilirlik için gerekli önlemleri alabilme adına önemlidir (90). Kırılabilirlik ile ilgili literatürde çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle, ileri yaşlardaki hastalar için yapılan çalışmalarda kırılabilirliğe yatkınlık araştırılmıştır. Spesifik hastalıklarda kırılabilirliğin oluşturduğu risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır. Diyabetli yaşlı hastalarda kırılabilirliğin etkileri ile ilgili hazırlanan bir derleme çalışması, bu konuda bize bazı bilgiler vermektedir. Çalışmada, kırılabilirliğin yaşlı hastalarda diyabet yönetimini etkilediği ve kırılabilirlikten şüpheleniliyorsa, yaşam beklentisinin dikkate alınmasını gerektiren kişiselleştirilmiş bir müdahale planı oluşturmak için hastanın tıbbi ve fonksiyonel yönlerini değerlendiren kapsamlı bir değerlendirme yapılması gerektiği belirtilmektedir. Hastaya girişim planı, beslenme, fiziksel aktivite, diyabet eğitimi, kişisel bakım önerileri ve yaşlı hastalarda polifarmasinin önlenmesi için özel önlemler içermelidir. Aşırı kilo kaybına ve hipoglisemi riskinin artmasına neden olabilecek hiperglisemiyi tedavi etmek için ilaç kullanırken önlem almanın önemi ifade edilmektedir (91). Tip 2 diyabetli yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada, metformin'in diyabetli yaşlılarda kırılabilirliğe karşı koruyucu özelliği olduğu gösterilmiştir. Çalışma, 60 yaş üzeri 236 Tip 2 DM hastası ile yapılmış ve metformin kullanımının kırılabilirliği azaltmada anlamlı faktör olduğu belirlenmiştir (92).

Kırılgnlık sendromu için yapılmış olan bir derleme çalışmasında, geriatric tıpta kırılgnlığın inflamasyon ve endokrin etkileri belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışmada, kırılgnlığın çok sistemli fizyolojik düzensizliği içerdiğinden, kronik inflamasyonun kas-iskelet sistemi ve endokrin sistemler, anemi, klinik ve subklinik kardiyovasküler hastalıklar ve beslenme bozukluğu gibi diğer fizyolojik organ sistemleri üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle kırılgnlığa katkıda bulunduğunun düşünölebileceğı ifade edilmektedir. Araştırmaların yüksek hücrese ve moleküler enflamatuvar mediatörlerin hemoglobin konsantrasyonları, insölin benzeri büyüme faktörü (IGF) -1 seviyeleri ve albumin, mikronötrientler ve vitamin seviyeleri ile ters yönlü korelasyona sahip olduğı söylenmektedir. Bu nedenle, egzersiz ve kapsamlı geriatric disiplinlerarası değeriendirme ve tedavilerin, kırılgnlık sendromunun kilit girişimleri olduğı iddia edilmektedir. Zayıf yaşlılar için potansiyel biyolojik, sosyo-davranışsal ve çevresel strese müdahale eden çok yönlü stratejilerin düşünölmesi gerektiğı önerilmektedir (93).

Yakın tarihli yayınlanan bir editöre mektup çalışmasında, Japonyadaki yaşlıların kırılgnlık ve sarkopeni sorunlarının DM ile ilişkileri açıklanmaya çalışılmıştır. Sarkopeni hastalarında düşme riski, OR değeriinin erkeklerde 4,42, kadınlarda ise 2,34 olduğı bildirilmiştir. Ayrıca, sarkopeni ile birlikte kırılgnlık riskinin diyabetli hastalarda üç kat daha fazla olduğı ifade edilmektedir. Küçük çaplı egzersizlerin ve yorucu olmayan fiziksel aktivitelerin faydalı olabileceğı, amino asit ve karbonhidrat karışımı beslenmenin günlük alımı ve D vitamini alımı önerilmektedir (94). Kırılgnlığın nedenleri ve etkisi ile ilgili diğer bir derleme çalışmasında hormonal değışim, inflamasyon, insölin direnci, D vitamininin etkileri açıklanmıştır. Hormonal düzeyde tek bir hormona bağlanamayacağını çok sayıda hormonal değışimin etkili olabileceğı ifade edilmektedir. Menopoz, andropoz, adenopoz veya somatopoz gibi sorunların, D vitamin eksikliğıinin, DM hastalığıının ve inflamatuvar ajanlar olan IL-6, TNF-alfa ve neopterin gibi sitokinlerin artışının kırılgnlık ve sarkopeniye neden olabileceğıine değinilmiştir. Çalışmada ayrıca, kırılgnlığın ve onun bir komponenti olan sarkopeninin ne şekilde tanılanacağı ile ilgili bilgiler verilmiştir. Fried ve Rockwood tarafından geliştirilen ölçekler ile kırılgnlığın tespit edilmesinde en yoğun kullanılan iki yaklaşım olduğı belirtilmektedir (95). Kırılgnlığın ölçölmesi ile ilgili diğer bir derleme çalışmasında,

literatürde kırılğanlığın ölçülmesi ile ilgili 29 farklı çalışma olduğu bildirilmektedir. Kırılğanlığın sağlıkta en yoğun araştırılan konulardan birisi olduğu, net bir tanımının yapılamadığı ve ölçüm çalışmalarının kalitesinin değişiklik gösterdiği bilgisi üzerinde durulmaktadır (96). Kırılğanlığın iki farklı skala ile ölçülerek 50 yaş üzeri kronik böbrek yetmezliği hastalarında araştırılması çalışması ülkemizde tez olarak yapılmıştır. Çalışma, 100 KBY hastası ile Edmonton Kırılğanlık Skalası ve Fried's Kırılğanlık Fenotip Ölçeği kullanılarak tamamlanmıştır. Hastaların biyokimya bulguları, nütrisyonel durumları ve andropometrik ölçüm sonuçları kullanılan ölçek puanları ile karşılaştırılmış ve ilişkileri analiz edilmiştir. Çalışmada kırılğanlık arttıkça malnütrisyon görülme oranlarının da arttığı, kırılğanlık ile andropometrik ölçüm sonuçları arasında anlamlı ilişkilerin bulunduğu gösterilmiştir (97). Sinclair ve ark. hazırlamış oldukları geniş bir çalışmada diyabet, kırılğanlık ve sarkopeni ile ilgili ilişkileri incelemişlerdir. Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan kırılğanlık ve sarkopeninin patogenezinin tanıya, tedaviden prognozuna kadar birçok konuyu ele almışlardır. Yaşlı kişilerde fiziksel kötüleşmenin direk olarak diyabet ile ilişkisi tam olarak açıklanamasa da diyabet ile ilişkili komplikasyonlar ve ortaya çıkan komorbid hastalıkların kırılğanlık ile sonuçlanmasında diyabetin mediyatörü olabileceği bildirilmektedir. Yeterli beslenme, egzersiz ve doğru glisemik kontrol içeren çok yönlü bir tedavinin diyabetli yaşlı hastalarda kırılğanlığı ve sarkopeniyi önlemede veya gecikmeyi sağlamada etkili olabileceği söylenmektedir (98). Batsis ve ark. tarafından yapılan bir kesitsel çalışmada ulusal düzeyde yapılan bir beslenme anketinde (National Health and Nutrition Survey) 38077 katılımcı içerisinde 60 yaş üzeri ve örnekleme ile seçilen 4984 katılımcı ile sarkopeni ve inflamasyon arasındaki ilişkileri araştırmışlardır. Demografik ve sosyoekonomik özellikler, VKİ ve kardiyometabolik değişkenler analiz edilmiştir. Diyabet veya kanser sonrasında seyreden sarkopenik obezite ile yüksek düzey fibrinojen ve CRP'nin güçlü düzeyde ilişkili oldukları bulunmuştur (99). Güney İtalya'da yapılan bir çalışmada, 65 yaş üzeri 1780 hasta ile klinik kırılğanlığın uzun dönem mortaliteyi tahmin etkisi araştırılmıştır. 12 yıllık takip sonunda diyabet olmayanlarda mortalite oranı %50,5 iken diyabetli yaşlılarda %66,5 oranında belirlenmiştir. İleri yaş diyabetli hastalarda, klinik kırılğanlığın mortaliteyi önemli düzeyde etkilediği söylenmektedir. Özellikle, erkek hastalarda mortalite riski üç kata kadar artmaktadır. Bu nedenle, kırılğanlık diyabet

hastalarında mortalite riskini belirlemede yeni bir prognostik faktör olarak düşünülebilir (100). Diğer bir kesitsel klinik çalışmada ise yaşlılarda kırılganlık ile diyabet ve hipertansiyon arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Meksika’da ulusal düzeyde yapılan bir sağlık ve beslenme anketinden elde edilen veri kümesi içerisinde 7164 ileri yaşta hasta seçilerek çalışma tamamlanmıştır. Herhangi bir hormonal veya inflamatuvar marker bilgisi olmadan yalnızca DM ve HT ile ilgili bilgiler ile tamamlanan çalışmada, DM ile HT’nin kırılganlık ile önemli düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur. Kırılganlığın, bu iki hastalığın prevalansını artırmada etkili olabileceği ifade edilmiştir (101). Perkias ve Vanderwoude hazırladıkları derleme çalışmasında kırılganlığın diyabet ile karşılaşması sonucu neler olabileceğini anlatmışlardır. Kilo kaybı ve kas kütlesi kaybı, kırılganlığın fiziksel fenotiplerinden birisidir. Kas kitlesi ve gücü kaybı, diyabet ile birlikte çok hızlı bir düşüş göstermektedir. Ayrıca, kırılganlık ile çoklu morbiditenin karıştırılmaması gerekmektedir. Kırılganlık yalnızca spesifik alana odaklanır, oysa çoklu morbidite çok farklı alanların her birisini ayrı yönetmek durumundadır. Ancak, çoklu komorbiditeli olanlarda kırılganlığın arttığı öngörülebilir. Yaşam tarzının değiştirilmesi, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve polifarmasinin azaltılması gibi önlemler kırılganlığın azaltılmasında etkin yöntemler olabilir (102). Diyabet tanısı alan yaşlı hastalarda kırılganlığın prognostik önemi ile ilgili kohort çalışmada, kırılgan yaşlıların diyabet komplikasyonlarını yaşama riski 2,62 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Diyabetli kırılgan yaşlılarda beklenen yaşam süresi medyan değeri 23 ay bulunmuştur (103).

Bu çalışmada, literatürde aktarılanlara benzer bulgulara ulaşılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 62 yıl civarında bulunmuştur. Boy uzunlukları genel olarak normalin altı, ağırlıkları ise kilolu sınıfında bulunmuştur. Bu nedenle, VKİ ortalama değeri obeziteyi göstermektedir. Bu hastaların kan basınçlarının da hafif düzeyde yüksek olduğu görülmektedir. Hastaların diyabet süresi on yılın üzerindedir. Demografik özellikler ile kırılganlık şiddeti grupları arasında ilişki bulunmamıştır. Hastaların büyük kısmında HT, HL ve KAH ek hastalık olarak bulunmaktadır. Bu durum, hastaların beslenme, fiziksel aktivite ve polifarmasi sorunları yaşayabileceğini göstermektedir. Diğer ek hastalıkların oranı

toplam %13 civarında bulunmuştur. Çalışmamızda, ek hastalıklar ve diyabet komplikasyonları kırılabilirlik şiddeti üzerinde anlamlı etkili bulunmadı.

Hastaların hemen hemen yarısı kombine oral anti-diyabetik ve yoğun insülin almaktadır. Bu durum, ileri yaşlarda diyabetin şiddetinin arttığını göstermektedir. Biyokimya sonuçları incelendiğinde, glukoz ortalama değerinin $208,35 \pm 93,49$ mg/dl olduğu görülmektedir. Alınan ilaçlar kırılabilirlik şiddeti ile ilgili bulunmamıştır. Yalnızca, yoğun insülin kullanımı pre-kırılabilirlik grupta anlamlı düzeyde daha yüksektir. Hastalarda, en büyük glukoz değerinin 536 mg/dl'ye kadar yükseldiği görülmüştür. Hemogram ve diğer biyokimya değerleri incelendiğinde ortalama olarak düşük veya yüksek bir parametre görülmemiştir. Hafif bir yükselme gösteren kolesterol düzeyleri dışında karaciğer, böbrek fonksiyonları ve diğer biyokimyasal parametreler normal değerlere sahip olduğu görülmüştür. Hastaların spot idrarda protein, mikroalbumin, kreatinin ve proteinüri değerleri de incelenmiştir. Proteinüri değerleri oldukça geniş bir aralıkta hesaplanırsa da, en büyük değerin normal üst sınırın altında kaldığı görülmüştür. Kırılabilirliğin bazı biyokimya ölçümleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Kırılabilirlik hasta grubunda glukoz değeri oldukça yüksek seyretmektedir ($280,18 \pm 86,49$ mg/dl). HbA1c değeri, kırılabilirlik olmayan ve pre-kırılabilirlik grupta %7,80 ve %9,58 olurken kırılabilirliğin yüksek olduğu hastalarda %11,39 oranına yükselmektedir. Lipid ölçümleri içerisinde yalnızca trigliserid düzeyinin kırılabilirlik grupta daha düşük seyrettiği izlenmektedir. Özellikle, kemikler ile ilgili olduğu düşünülen vitamin D düzeyi kırılabilirliği yüksek olan hasta grubunda diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur. Spot idrar protein, mikroalbumin ve kreatinin düzeylerindeki ölçümler hem pre-kırılabilirlik hem de kırılabilirlik hasta grubunda daha yüksek ölçülmektedir. Ancak, hesaplanan proteinüri pre-kırılabilirlik grupta daha yüksek ortalama değere sahipken standart sapmanın büyük olmasından dolayı anlamlı farklılığa sahip bulunmamaktadır.

Literatürde, antropometrik ölçümler ile kırılabilirlik ilişkili bulunmaktadır. Ancak bu çalışmada; orta kol çevresi, baldır çevresi, biceps ve triceps deri kıvrım kalınlığı kırılabilirlik olmayan hastalarda belirgin yükseklik göstermemiştir. Ancak, el kas gücü kırılabilirliği yüksek olan hastalarda 30 kg iken kırılabilirlik olmayan hastalarda 35 kg civarında olabilmektedir. Yürüme hızı, kırılabilirlik olmayan hastalarda 9 sn gibi

bir süre olurken pre-kırılğan hastalarda 10 sn, kırılğanlığı yüksek olan hastalarda ise 13 sn süreye kadar artmaktadır ve anlamlı bulunmuştur.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıklarından bir tanesi de, 3 grupta yeterli hasta dağılımı olmadığı için ek hastalıklar ve retinopati, nöropati gibi komplikasyonların kırılğanlık şiddeti üzerinde anlamlı etkililerinin olduğu ilişkisi saptanamadı. Bu çalışma, kesitsel bir çalışma olup ülkemizde bu konuyla ilgili yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, 50 yaş üzeri diyabet hastalığı (T2DM) olan yaşlılarda kırılgenlik düzeyi araştırıldı. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar içerisinde güç analizine göre gönüllü hastalar belirlendi. Hastalardan anamnez ve fiziksel muayene sonucunda demografik ve klinik bilgiler, laboratuvar tetkik bilgileri, antropometrik ölçüm değerleri ve Fried Kırılgenlik Skala sonuçları alındı. Toplam 125 hasta ile çalışma tamamlandı.

Diyabet, dünya genelinde mortalite nedenleri içerisinde altıncı sırayı almaktadır. Dünya Sağlık Örgütüne göre 2025 yılına kadar diyabetli hasta sayısının 300 milyona kadar yükseleceği tahmin edilmektedir. Diyabet, küçük yaşlardan itibaren görülse de yaşlılarda prevalansı çok daha yüksektir. Yaşlanma ile birlikte fizyolojik değişimler nedeniyle diyabetin çok sayıda olumsuz etkisi de beraberinde görülmektedir. Diyabetli yaşlı hastalarda görülen önemli komorbiditelerden birisi de kırılgenliktir. Net bir tanımı yapılmamış olmasına karşın kırılgenlik ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaya başlanmış ve literatürde önemli bir yer etmiştir. Kırılgenlik, kişilerde azalan yaşam gücünün geriatrik bir sendromu olarak kabul edilebilir. Birden fazla fizyolojik sistemde değişimlerin neden olduğu stresörlere karşı direnç, düşme, hastaneye yatış veya morbidite gibi olumsuz sağlık sonuçlarına karşı savunmasız kalan yaşlılar için olumsuz bir durum olarak düşünülebilir. Literatürde, iki ana kırılgenlik modeli tanımlanmıştır. Kırılgen fenotip, kırılgenliği beş fenotipik kriterin üç veya daha fazlasını karşılayan farklı bir klinik sendrom olarak tanımlar: zayıflık, yavaşlık, düşük fiziksel aktivite düzeyi, kendi kendine bildirilen yorgunluk ve kasıtsız kilo kaybı. Kırılgenlik endeksi, kırılgenliği kapsamlı bir geriatrik değerlendirmede tespit edilen kümülatif açıklama olarak tanımlar. Kırılgenliğin patogenezi anlamada son zamanlarda önemli ilerleme kaydedilmiştir. Kronik inflamasyon, kas-iskelet sistemi, endokrin ve hematolojik sistemler gibi diğer fizyolojik sistemler yoluyla doğrudan ve dolaylı olarak kırılgenlik sendromuna katkıda bulunan önemli bir patofizyolojik süreçtir.

Kırılğanlığın en önemli nedenleri; malnütrisyon, psikolojik faktörler, fiziksel hareketsizlik ve çeşitli komorbid hastalıklardır. Kırılğanlık, altın standart bir tanıma ve tanımlamaya sahip değildir. Fried's Kırılğanlık Skalası ile Rockwood ve Mitnitski tarafından geliştirilen Kırılğanlık İndeksi bu konuda yapılan çalışmalar içerisinde en güvenilir olanları gibi düşünülmektedir. Kırılğanlık, henüz primer bir sorun olarak görülmemekte ve preklitik düzeyde değerlendirilmektedir. Oysa kırılğanlık, artık klinik içerisinde primer olarak değerlendirilmesi gereken bir sorundur.

Diaybetli hastalarda kırılğanlıktan şüpheleniliyorsa veya çeşitli yöntemler ile kırılğanlık değerlendirmesi yapılmışsa, katı glisemik hedefler yerine daha hafif, komorbiditelerin daha sıkı kontrolü sağlanmalıdır. Yaşam beklentisi dikkate alınarak kişiselleştirilmiş bir girişim planı oluşturulması ve hastanın tıbbi ve fonksiyonel yönlerini değerlendiren kapsamlı ve çok disiplinli bir değerlendirme yapılmalıdır. Hastanın kişisel girişim planı beslenme, fiziksel aktivite, diyabet eğitimi ve kişisel bakım önerileri içermelidir. Hastalar yaşlı olduğundan polifarmasinin önlenmesi için özel önlemler alınmalıdır. Aşırı kilo kaybına veya hipoglisemi riskinin artmasına neden olabilecek hiperglisemiye tedavi etmek için ilaç kullanırken önlem almak önemlidir. Hastalar ile ilgilenen veya diyabet kliniğinde görev yapan sağlık çalışanlarının, kırılğanlık ve potansiyel sonuçlarını tespit etme, teşhis etme ve yönetebilmeme hakkında eğitilmeleri gerekir.

İleri yaşlardaki diyabet hastaları ile ilgilenen kliniklerde;

- Kırılğanlık ölçümü, yaşlı hastalar için bir rutin klinik pratiği haline getirilmelidir.
- Henüz uluslararası altın standart bir kırılğanlık ölçüm yöntemi olmadığı unutulmamalıdır.
- Çok sayıda kırılğanlık ölçüm yöntemi olduğu bilinmelidir.
- Hastanın klinik ve psikolojik yapısına uygun bir beslenme ve fiziksel egzersiz programları düzenlenmelidir.
- Hastaların rutin biyokimyasal parametreleri takip edilmelidir.
- Hastaların kullandıkları ilaç tedavileri uygun dozaj ve ilaç türü dikkate alınarak programlanmalıdır.

- Hastaların andropometrik ölçümleri belirli periyotlar ile takip edilmelidir.



7. KAYNAKLAR

- 1- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146–56
- 2- (Saum KU, Dieffenbach AK, Muller H, Holleczeck B, Hauer K, et al. (2014) Frailty prevalence and 10-year survival in community-dwelling older adults: results from the ESTHER cohort study. *Eur J Epidemiol* 29: 171–179.)
- 3- Saum KU, Dieffenbach AK, Muller H, Holleczeck B, Hauer K, et al. (2014) Frailty prevalence and 10-year survival in community-dwelling older adults: results from the ESTHER cohort study. *Eur J Epidemiol* 29: 171–179.)
- 4- (Morley JE, Malmstrom TK, Rodriguez-Manas L, Sinclair AJ. Frailty, sarcopenia and diabetes. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:853-9).
- 5- (Morley JE, Malmstrom TK, Rodriguez-Manas L, Sinclair AJ. Frailty, sarcopenia and diabetes. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:853-9).
- 6- Yanase, T., Yanagita, I., Muta, K., & Nawata, H. (2017). Frailty in elderly diabetes patients. *Endocrine journal*, EJ17-0390.)
- 7- (Morley, J. E., Malmstrom, T. K., Rodriguez-Mañas, L., & Sinclair, A. J. (2014). Frailty, sarcopenia and diabetes. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(12), 853-859.)
- 8- Yılmaz, T. (2003). Diabetes mellitusun tanı kriterleri ve sınıflaması. *Diabetes Mellitus’ un Modern Tedavisi*, birinci baskı, İstanbul, Türkiye Diyabet Vakfı.
- 9- American Diabetes Association. (2003). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 26(suppl 1), s5-s20.
- 10- World Health Organization. (2016). Diabetes. 2012. Disponibile al seguente indirizzo web: <http://www.who.int/diabetes/en/index.html>.
- 11- World Health Organization. (2016). Diabetes. 2012. Disponibile al seguente indirizzo web: <http://www.who.int/diabetes/en/index.html>.
- 12- De Liefde, I. I., Van der Klift, M., De Laet, C. E. D. H., Van Daele, P. L. A., Hofman, A., & Pols, H. A. P. (2005). Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporosis international*, 16(12), 1713-1720.) Giangregorio, L. M., Leslie, W. D., Lix, L. M., Johansson, H., Oden, A., McCloskey, E., & Kanis, J. A. (2012). FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *Journal of bone and mineral research*, 27(2), 301-308
- 13- Satman, I., Yılmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., & Karsidag, K. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*, 25(9), 1551-1556

- 14- Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., ... & Karsidag, K. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*, 25(9), 1551-1556.
- 15- Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., ... & Karsidag, K. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*, 25(9), 1551-1556.
- 16- Tanyeri, F. (1996). Diabetes Mellitusun sınıflandırılması ve prevalansı. *Aktüel tıp dergisi*, 7, 500-503. Gündoğdu, S., & Açbay, Ö. (1996). Tip 2 diabetin evreleri ve takip kriterleri. *Aktüel Tıp Dergisi*, 8, 557-559.
- 17- Braunwald, E., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Jameson, J. L. (2004). Harrison iç hastalıkları prensipleri. *Cilt, 1*, 90-94.
- 18- Braunwald, E., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Jameson, J. L. (2004). Harrison iç hastalıkları prensipleri. *Cilt, 1*, 90-94.
- 19- Robbins, S. L., & Robbins, K. V. (2010). *Cotran pathologic basis of disease*. Philadelphia, PA: Saunders.
- 20- Gündoğdu, S., & Açbay, Ö. (1996). Tip 2 diabetin evreleri ve takip kriterleri. *Aktüel Tıp Dergisi*, 8, 557-559.
- 21- Satman, İ., İmamoğlu, Ş., Yılmaz, C., Akalın, S., Salman, S., & Dinççağ, N. (2013). Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara. Erişim: http://www.turkendokrin.org/files/pdf/diabetes_klvz2011_web.pdf Erişim tarihi, 15, 2014.
- 22- Satman, İ., İmamoğlu, Ş., Yılmaz, C., Akalın, S., Salman, S., & Dinççağ, N. (2013). Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara. Erişim: http://www.turkendokrin.org/files/pdf/diabetes_klvz2011_web.pdf Erişim tarihi, 15, 2014.
- 23- Satman, İ., İmamoğlu, Ş., Yılmaz, C., Akalın, S., Salman, S., & Dinççağ, N. (2013). Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara. Erişim: http://www.turkendokrin.org/files/pdf/diabetes_klvz2011_web.pdf Erişim tarihi, 15, 2014.
- 24- EROĞLU, N. Diyabetin Komplikasyonlarından Korunmak için Tanı, Tedavi ve İzlem. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 4(1), 31-33.
- 25- Hager, K. K., Loprinzi, P., & Stone, D. (2013). Implementing diabetes care guidelines in long term care. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(11), 851-e7.
- 26- Uysal, Gülsüm Feyza Altaş Sezer. "Tahmini Ortalama Glukoz Değerinin (eAG)" Diabetes Mellitus" da Kullanımı."
- 27- Satman, İ., İmamoğlu, Ş., Yılmaz, C., Akalın, S., Salman, S., & Dinççağ, N. (2013). Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara. Erişim: http://www.turkendokrin.org/files/pdf/diabetes_klvz2011_web.pdf Erişim tarihi, 15, 2014.

- 28- Barbour, L. (2003). New concepts in insulin resistance of pregnancy and gestational diabetes: long-term implications for mother and offspring. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 23(5), 545-549.
- 29- Balasubramanyam, A., Nalini, R., Hampe, C. S., & Maldonado, M. (2008). Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocrine reviews*, 29(3), 292-302.
- 30- American Diabetes Association. (2013). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 36(Supplement 1), S67-S74.
- 31- Federation, I. D. (2013). IDF diabetes atlas. Brussels: International Diabetes Federation.
- 32- Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Murphy, M. B., Barrett, E. J., Kreisberg, R. A., Malone, J. I., & Wall, B. M. (2003). Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26, S109.
- 33- Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Murphy, M. B., Barrett, E. J., Kreisberg, R. A., Malone, J. I., & Wall, B. M. (2003). Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26, S109.
- 34- Dinççağ, N. (2011). Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. *İç Hastalıkları Dergisi*, 18(4), 181-223.
- 35- Bonakdaran, S., Hami, M., & Hatefi, A. (2012). The effects of calcitriol on albuminuria in patients with type-2 diabetes mellitus. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 23(6), 1215.
- 36- Nentwich, M. M., & Ulbig, M. W. (2015). Diabetic retinopathy-ocular complications of diabetes mellitus. *World journal of diabetes*, 6(3), 489.
- 37- Chawla, A., Chawla, R., & Jaggi, S. (2016). Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum?. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 20(4), 546.
- 38- Gökmen, S. (2016). Diyabetik nöropatik ağrının depresyon ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin incelenmesi (Master's thesis).
- 39- Satman, İ., Yılmaz, C., & İmamoğlu, Ş. (2008). Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlemi kılavuzu: Glisemik bozukluklarda tanı sınıflama ve tedavi. *Müka Yayıncılık*, 3, 11-3.
- 40- Satman, İ., Yılmaz, C., & İmamoğlu, Ş. (2008). Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlemi kılavuzu: Glisemik bozukluklarda tanı sınıflama ve tedavi. *Müka Yayıncılık*, 3, 11-3.
- 41- Association, A. D. (2014). Standards of medical care in diabetes–2014. *Diabetes Care*, 37(Supplement 1), S14-S80.
- 42- Satman, İ., Yılmaz, C., & İmamoğlu, Ş. (2008). Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlemi kılavuzu: Glisemik bozukluklarda tanı sınıflama ve tedavi. *Müka Yayıncılık*, 3, 11-3.,

- 43- Satman, İ., Yılmaz, C., & İmamoğlu, Ş. (2008). Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlemi kılavuzu: Glisemik bozukluklarda tanı sınıflama ve tedavi. *Müka Yayıncılık*, 3, 11-3.
- 44- Satman, İ., Yılmaz, C., & İmamoğlu, Ş. (2008). Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlemi kılavuzu: Glisemik bozukluklarda tanı sınıflama ve tedavi. *Müka Yayıncılık*, 3, 11-3.
- 45- Cecil medicane Türkçe 23. Baskı Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem, bölüm 248 sf.1752
- 46- Satman, İ., Yılmaz, C., & İmamoğlu, Ş. (2008). Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlemi kılavuzu: Glisemik bozukluklarda tanı sınıflama ve tedavi. *Müka Yayıncılık*, 3, 11-3.
- 47- Satman, İ., Yılmaz, C., & İmamoğlu, Ş. (2008). Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlemi kılavuzu: Glisemik bozukluklarda tanı sınıflama ve tedavi. *Müka Yayıncılık*, 3, 11-3.
- 48- Satman, İ., Yılmaz, C., & İmamoğlu, Ş. (2008). Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlemi kılavuzu: Glisemik bozukluklarda tanı sınıflama ve tedavi. *Müka Yayıncılık*, 3, 11-3.
- 49- Satman, İ., Yılmaz, C., & İmamoğlu, Ş. (2008). Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlemi kılavuzu: Glisemik bozukluklarda tanı sınıflama ve tedavi. *Müka Yayıncılık*, 3, 11-3.
- 50- Satman, İ., Yılmaz, C., & İmamoğlu, Ş. (2008). Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlemi kılavuzu: Glisemik bozukluklarda tanı sınıflama ve tedavi. *Müka Yayıncılık*, 3, 11-3.
- 51- Cecil medicane Türkçe 23. Baskı Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem, bölüm 248:1752-1755
- 52- SALMANOĞLU, M. Tip 2 Diyabetin Oral Antidiyabetik İlaçlarla Tedavisi. *Klinik Tıp Bilimleri*, 7(3), 20-23.
- 53- Satman, İ., Yılmaz, C., & İmamoğlu, Ş. (2008). Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlemi kılavuzu: Glisemik bozukluklarda tanı sınıflama ve tedavi. *Müka Yayıncılık*, 3, 11-3.
- 54- Fried, Linda P., et al. "Frailty in older adults: evidence for a phenotype." *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 56.3 (2001): M146-M157.
- 55- GÜRSOY ÇUHADAR, S., & Lordoğlu, K. (2016). DEMOGRAFİK DÖNÜŞÜM SÜRECİNDE TÜRKİYE'DE YAŞLANMA VE SORUNLAR. *Journal of Faculty of Political Science*
- 56- Searle, S. D., Mitnitski, A., Gahbauer, E. A., Gill, T. M., & Rockwood, K. (2008). A standard procedure for creating a frailty index. *BMC geriatrics*, 8(1), 24.,

- 57- TÜİK, A. Y. A. (2017). İstatistiklerle Yaşlılar, 2016. URL: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri>.
- 58- Afilalo, J., Karunanathan, S., Eisenberg, M. J., Alexander, K. P., & Bergman, H. (2009). Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*, 103(11), 1616-1621.
- 59- WOODHOUSE, K. W., WYNNE, H., BAILLIE, S., James, O. F. W., & Rawlins, M. D. (1988). Who are the frail elderly?
- 60- Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(6):991-1001.
- 61- Bauer J, Sieber C. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Experimental gerontology*. 2008;43(7):674-8.
- 62- Topinková E. Aging, disability and frailty. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2008;52(Suppl. 1):6-11.
- 63- Lee, L., Heckman, G., & Molnar, F. J. (2015). Frailty: Identifying elderly patients at high risk of poor outcomes. *Canadian family physician*, 61(3), 227-231.
- 64- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M146-M57
- 65- Aslan, D., & Keskin, C. "Kırılgan" Yaşlı Kavramının Halk Sağlığı Yönü. *2MART*, 73.
- 66- Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life.
- 67- Eyigor S, Kutsal Y, Duran E, Huner B, Paker N, Durmus B, et al. Frailty prevalence and related factors in the older adult—FrailTURK Project. *Age*. 2015;37(3):50.
- 68- Eyigor S, Kutsal YG, Duran E, Huner B, Paker N, Durmus B, et al. Frailty prevalence and related factors in the older adult-FrailTURK Project. *Age (Dordr)*. 2015;37(3):9791.
- 69- Manfredi, G., Midão, L., Paúl, C., Cena, C., Duarte, M., & Costa, E. (2019). Prevalence of frailty status among the European elderly population: Findings from the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe. *Geriatrics & Gerontology International*. doi: 10.1111/ggi.13689
- 70- Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752-62.
- 71- Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults. toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the american geriatrics society/ national institute on ageing research conference on frailty in older adults. *J Am Geriat Soc*. 2006;54:991-1001.

- 72- Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L, Guralnik JM, Volpato S, Fried LP. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2019. Puts MT, Visser M, Twisk JW, Deeg DJH, Lips P. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:403-411.
- 73- Fiatarone MA, O'Neil EF, Ryan ND, Meredith CN, Lipsitz LA, Evans WJ. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med.* 1994; 330:1769-1775. Shelley A, Sternberg, Andrea Wershof Schwartz, Sathya Karunanathan, Howard Bergman, A. Mark Clarfield. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:2129-2138
- 74- Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002; 162:2333-2341.
- 75- Fried PL, Walston J. Frailty and Failure to thrive. *Geriatric Syndromes. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology.* In: Hazzard W, Blass JP, Ouslander J, Ettinger W, Halter JB, editors. Mc. Graw-Hill. 1998;1:387-402. Laurence Z, Rubenstein MD. Comprehensive Geriatric Assessment In: Abrams WB, Beers MH, Berkow R, editors. Whitehouse Station NJ: The Merck Manual of Geriatrics Pub. By Merck Research Lab. Merck and Co. Inc. 1995:224-235.
- 76- Strandberg T, Pitkälä K, Tilvis R. Frailty in older people. *European geriatric medicine.* 2011;2(6):344-55.
- 77- Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(7):601-8.
- 78- Jung HW, Yoo HJ, Park SY, Kim SW, Choi JY, Yoon SJ, et al. The Korean version of the FRAIL scale: clinical feasibility and validity of assessing the frailty status of Korean elderly. *Korean J Intern Med.* 2016;31(3):594-600. Lopez D, Flicker L, Dobson A. Validation of the frail scale in a cohort of older Australian women. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(1):171-3. 24. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-62.
- 79- Diaz de Leon Gonzalez E, Gutierrez Hermosillo H, Martinez Beltran JA, Chavez JH, Palacios Corona R, Salinas Garza DP, et al. Validation of the FRAIL scale in Mexican elderly: results from the Mexican Health and Aging Study. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(5):901-8.
- 80- Gardiner PA, Mishra GD, Dobson AJ. Validity and responsiveness of the FRAIL scale in a longitudinal cohort study of older Australian women. *J Am Med Dir Assoc.* 2015; 16(9):7813.

- 81- Dong L, Qiao X, Tian X, Liu N, Jin Y, Si H, et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the FRAIL Scale in Chinese Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2017.
- 82- Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(7):601-8.
- 83- Ensrud, K. (2008). Comparison of 2 Frailty Indexes for Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Death in Older Women. *Archives Of Internal Medicine*, 168(4), 382. doi: 10.1001/archinternmed.2007.113
- 84- Fried L.P. Tangen C.M.Walston J.et al. Frailty in order adults:evidence for a phenotype.J Gerontol A Biol Sci Med Sci.2001;56:M146-M157
- 85- Fried, L., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J., & Anderson, G. (2004). Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *The Journals Of Gerontology Series A: Biological Sciences And Medical Sciences*, 59(3), M255-M263. doi: 10.1093/gerona/59.3.m255
- 86- Morley, J. (2001). Androgens and aging. *Maturitas*, 38(1), 61-71. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00192-4
- 87- Ottenbacher, K., Graham, J., Al Snih, S., Raji, M., Samper-Ternent, R., Ostir, G., & Markides, K. (2009). Mexican Americans and Frailty: Findings From the Hispanic Established Populations Epidemiologic Studies of the Elderly. *American Journal Of Public Health*, 99(4), 673-679. doi: 10.2105/ajph.2008.1439.
- 88- Fried L.P. Tangen C.M.Walston J.et al. Frailty in order adults:evidence for a phenotype.J Gerontol A Biol Sci Med Sci.2001;56:M146-M157.
- 89- Van Kan, G., Rolland, Y., Bergman, H., Morley, J., Kritchevsky, S., & Vellas, B.. The I.A.N.A. task force on frailty assessment of older people in clinical practice. *The Journal Of Nutrition Health And Aging*, 2008;12(1), 29-37. doi: 10.1007/bf02982161.
- 90- (Bouillon, K., Kivimäki, M., Hamer, M., Shipley, M. J., Akbaraly, T. N., Tabak, A., Batty, G. D. Diabetes risk factors, diabetes risk algorithms, and the prediction of future Association frailty: the Whitehall II prospective cohort study. *Journal of the American Medical Directors*, 2013; 14(11), 851.e1–851.e8516. doi:10.1016/j.jamda. 2013.08.016) (Li, Y., Zou, Y., Wang, S., Li, J., Jing, X., Yang, M., Wang, L., Cao, L., Yang, X., Xu, L. and Dong, B. A Pilot Study of the FRAIL Scale on Predicting Outcomes in Chinese Elderly People With Type 2 Diabetes. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2015; 16(8), pp.714.e7-714.e12).
- 91- Cobo A, Vazques LA, Reviriego J, Rodrigues-Manas L. Impact of frailty in older patients with diabetes mellitus: An overview, *Endocrinol Nutr*. 2016; 63(6):291-303.
- 92- Sumantri S, Setiati S, Purnamasari D, Dewiatsy E. Relationship between Metformin and Frailty Syndrome in Elderly People with Type 2 Diabetes, *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. 2014; 46(3):183-188.

- 93- Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clinical Interventions in Aging*, 2014, 9:433-441.
- 94- Lien AS, Hwang JS, Jiang YD. Diabetes Related Fatigue Sarcopenia, Frailty. *Journal of Diabetes Investigation*, 2018; 9(1):3-4.
- 95- Sieber CC. Frailty-From Concept to Clinical Practice. *Experimental Gerontology*, 2017; 87:160-167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2016.05.004>.
- 96- Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty Measurement in Research and Clinical Practice: A Review. *European Journal of Internal Medicine*, 2016; 31:3-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.03.007>.
- 97- Evcen R. (2016) Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Kırılabilirliğin Nutrisyonel Parametreler ile İlişkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi (Yayınlanmamış). İç Hastalıkları ABD, Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi.
- 98- Sinclair AJ, Abdelhafiz AH, Rodrigues-Manas L. Frailty and sarcopenia - newly emerging and high impact complications of diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2017; 31:1465-1473. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.05.003>.
- 99- Batsis JA, Mackenzie TA, Jones J, Jimenez FL, Bartels SJ. Sarcopenia, sarcopenic obesity and inflammation: Results from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Clinical Nutrition*, 2016; 35:1472-1483. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.028>.
- 100- Cacciatore F, Testa G, Galizia G, Della-Morte D, Mazzerella F, Langellotto A. et al. Clinical frailty and long-term mortality in elderly subjects with diabetes. *Acta Diabetol*. 2013; 50:251–260. DOI 10.1007/s00592-012-0413-2.
- 101- Castrejón-Pérez RC, Gutiérrez-Robledo LM, Cesari M, Pérez-Zepeda MU. Diabetes mellitus, hypertension and frailty: A population-based, cross-sectional study of Mexican older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17: 925–930. doi: 10.1111/ggi.12805.
- 102- Perkisas S, Vandewoude M. Where Frailty Meets Diabetes, *Diabetes Metab Res Rev*. 2016; 32 (Suppl. 1): 261–267. DOI: 10.1002/dmrr.2743.
- 103- Hubbard RE, Andrew MK, Fallah N, Rockwood K. Comparison of the prognostic importance of diagnosed diabetes, co-morbidity and frailty in older people. *Diabetic Medicine*, 2010; 27: 603–606. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.02977.x.

