

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DM TANILI YAŞLILARDA DPP4
İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ SARKOPENİ
ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. CANBERK ŞENCAN

İZMİR – 2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GERİATRİ BİLİM DALI

TİP 2 DM TANILI YAŞLILARDA DPP4
İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ SARKOPENİ
ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. CANBERK ŞENCAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AHMET TURAN IŞIK

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMALAR.....	V
TEŞEKKÜR.....	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Sarkopeni	2
2.1.1 Sarkopeni Tanımı	2
2.1.2 Sarkopeni Epidemiyoloji	4
2.1.3 Sarkopeni Patofizyolojisi.....	4
2.1.4 Sarkopeni Klinik Değerlendirmesi.....	6
2.1.4.1 Kas Gücünün Değerlendirilmesi	6
2.1.4.2 Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi	7
2.1.4.3 Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi	7
2.1.5 Sarkopeni Klinik Önemi	11
2.1.6 Sarkopeni Tedavisi	11
2.2 Diabetes Mellitus.....	13
2.2.1 Yaşlı Bireylerde Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi ve Sınıflandırması	13
2.2.2 Diabetes Mellitus Tanısı.....	14
2.2.3 Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi	15
2.2.4 Diabetes Mellitus Komplikasyonları	16
2.2.5 Diabetes Mellitus ve Tedavisi	16

2. 3. İlaçların Sarkopeni Üzerindeki Etkisi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 Etik Kurul Onayı	23
3.2 Araştırmanın Tipi	23
3.3 Hasta Seçimi.....	23
3.4 Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme.....	23
3.5 Laboratuvar Bulguları	24
3.6 Sarkopeni Tanısı.....	25
3.7 Diabetes Mellitus Tanısı	25
3.8 İstatiksel Analiz	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	33
6. KAYNAKLAR	36

TABLO LİSTESİ:

Tablo.1 EWGSOP Sarkopeni Tipleri	3
Tablo.2 Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP 2) Sarkopeni Testleri.....	8
Tablo.3 Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP 2) Sarkopeni Eşik Değerleri	9
Tablo.4 Glukoz Metabolizma Hastalıkları Tanı Kriterleri	15
Tablo.5 Amerikan Diyabet Derneği DM Tedavi Hedefleri	19
Tablo.6 DM İlaçlarının Özellikleri	19
Tablo.7 Hastaların Demografik Verileri.....	29
Tablo.8 DPP4-İ Almayan Hastaların Kontrol Değerlendirme Sonuçları.....	30
Tablo.9 DPP4-İ Alan Hastaların Kontrol Değerlendirme Sonuçları	30
Tablo.10 DPP4-İ Yeni Başlanan Hastaların Kontrol Değerlendirme Sonuçları	31
Tablo.11 DPP4-İ Sürekli Almakta Olan Hastaların Kontrol Değerlendirme Sonuçları.....	31
Tablo.12 Hasta Gruplarının Kontrollerdeki Sarkopeni Parametrelerinin Delta Analizi ...	32
Tablo.13 DPP4-İ Alan ve Almayan Hasta Gruplarının İki Kontroldeki Sarkopeni Parametrelerinin Delta Analizi	32

ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil.1 EWGSOP Sarkopeni Tipleri	3
Şekil.2 EWGSOP 2 Sarkopeni Tanı Klavuzu.....	10



KISALTMALAR:

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

AGD: Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme

AKT: Protein Kinaz B

AMPK: 5'-adenozin monofosfat-aktive protein kinaz

APG: Açlık plazma glikozu

BAG: Bozulmuş açlık glikozu

BİA: Bioelektriksel impedans analizi

BGT: Bozulmuş glikoz toleransı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BNIP3: Bcl2/adenovirus E1B kDa protein interacting protein 3

CRP: C-reaktif protein

CKI: Charlson Komorbidite İndeksi

DM: Diabetes Mellitus

DEÜ : Dokuz Eylül Üniversitesi

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DXA: Dual enerji X-ray Absorbsiyometri

EUGMS: European Union of Geriatric Medicine Society

ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (Avrupa Birliği Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği)

EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People (Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu)

FOXO: Forkhead Box

GH: Growth Hormon

GLUT 4: Glukoz taşıyıcı tip 4

GİS: Gastro intestinal sistem

KAH: Koroner Arter Hastalığı

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IGF-1: Insulin Like Growth Factor

İAGG-ER: İnternational Association of Gerontology and Geriatrics for the European Region

IANA: İnternational Academy Nutrition Aging

IL 1: İnterlökin 1

IL 6: İnterlökin 6

HbA1c: Glikolizlenmiş hemoglobin

HONKK: Hiperosmolar non-ketotik koma

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

OAD: Oral antidiyabetik ilaçlar

GLP-1A: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri

OGTT: Oral glikoz tolerans testi

VKİ : Vücut Kütle İndeksi

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

SU: Sulfonilüre

PI3K: Phosphoinositide 3 kinase

PPAR-γ: Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör-γ

PGC-1 Alfa: Peroxisome Proliferator Activated Receptor Co-Activator 1 Alfa

ROS: Reaktif Oksijen Radikalleri

SGLT-2: Sodyum glikoz ko-transporter 2

SMI: Skeletal Muscle Index (İskelet Kası İndeksi)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MNA: Mini Nutrisyonel Değerlendirme

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin

NF κ B: Nuclear Factor kappa B

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

ULK-1: Unc – 51 – Like Kinase

VKİ: Vücut Kütle İndeksi



TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında tecrübeleri ve katkıları ile beni yetiştiren, daima yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Turan Işık'a,

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında gerek bilgi ve önerileriyle gerek yardımseverliği ve hoşgörüsüyle katkılarını esirgememiş olan sevgili ablam Uzm. Dr. Fatma Sena DOST'a,

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, servisimizde çalışan hemşire, sekreter ve personelimize,

Destegini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olan aileme ve sevgili eşim Müge'ye teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Canberk ŞENCAN

TİP 2 DM TANILI YAŞLILARDA DPP4 İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ SARKOPENİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Canberk ŞENCAN

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı 35340
İnciraltı/İZMİR**

ÖZET

Giriş: Sarkopeni, özellikle DM tanılı yaşlı hastalarda daha sık görülen önemli bir geriatrik sendromdur. Sarkopeni hastalarda morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Bu çalışmada DM tedavisinde kullanılan DPP4 inhibitörü ilaçların sarkopeni ve sarkopeni parametreleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma retrospektif, kohort çalışmasıdır. Çalışmaya Eylül 2016 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Geriatri Bilim Dalı'nda takip edilen ≥ 65 yaş DM tanılı, 6 ay ara ile 2 kontrolü ve sarkopeni değerlendirme tetkikleri olan 90 hasta dahil edildi. Sarkopeni tanısı EGWSOP 2 kriterlerine göre konuldu. Hastalar DPP4 inhibitörü kullanımına göre gruplara ayrıldı.

Bulgular: Hastaların, ortalama yaşı $72,57 \pm 7,089$ ve %60'u kadındı. DPP4 inhibitörü almayan, yeni başlanan ve halihazırda alan hasta sayıları sırasıyla 42, 29 ve 19 olarak saptandı. DPP4 inhibitörü alan hasta grubunda kas gücü değeri ve SMI değeri DPP4 inhibitörü almayan grubun kas gücü değeri ve SMI değerine göre anlamlı olarak yüksek saptandı. (sırasıyla $p=0,011$ – $p=0,004$) Regresyon analizi sonrası kavrama gücü ve SMI değeri için anlamlılık saptanmadı. (sırasıyla $p=0,375$; $p=0,253$) DPP4 inhibitörü alan 48 hastanın 6 ay sonunda düşük kas gücü sıklığının azaldığı görüldü. ($p=0,039$) DPP4 inhibitörü almayan 42 hastanın 6. ay sonunda kas gücünde azalma olduğu saptandı. ($p=0,046$) DPP4 inhibitörü yeni başlanan 29 hastanın grubunda 6 aylık tedavi sonrasında düşük kas gücü sıklığının azaldığı, SMI değerinin arttığı bulundu. ($p=0,039$ ve $p=0,048$) Halihazırda DPP4 inhibitörü kullanan 19 hastanın ise takipte düşük kas kitlesi sıklığının azaldığı saptandı. ($p=0,021$)

Sonuç: Diyabetik yaşlı bireylerde DPP4 inhibitörü kullanımının erken dönemde kas kitlesi, ilerleyen dönemde ise kas gücü üstünde olumlu etkisi olduğunu saptadık. DM ve sarkopeninin yaşlı bireylerde artan sıklığını, DM'nin kendinin de sarkopeni riskini arttırdığı düşünüldüğünde DM tedavisinde etkin ve kullanımı güvenli bir ajanın ek olarak sarkopeni üstündeki olumlu etkileri tedavi seçiminde önemli bir gösterge olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Sarkopeni, DPP4 İnhibitörü, Yaşlı

EFFECT OF DPP 4 INHIBITOR USE ON SARCOPENIA IN ELDERLY DIAGNOSED TYPE 2 DM

Canberk ŞENCAN M.D.

**Dokuz Eylul University School of Medicine Hospital, Department of Internal Medicine,
Division of Geriatric Medicine, 35340 Inciraltı/İZMİR**

SUMMARY

Introduction: Sarcopenia is related to increased morbidity and mortality in older patients with Diabetes Mellitus (DM). In this study, we investigated the effect of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors (DPP4i) in sarcopenia in older adults with DM over a six-month follow-up.

Materials and Methods: This is a longitudinal retrospective study. A total of 90 patients were included in the study. The diagnosis of sarcopenia was evaluated based on the EGWSOP 2 criteria. The patients were divided into two groups according to the use of the DPP4i. Then, DPP4i users were further divided into two groups as currently users and new starters.

Results: The mean age of the patients was 72.57 ± 7.089 , and 60% of them were female. Although DPP4i users had worse glycaemia, sarcopenia and sarcopenia parameters were not different between the two groups. The frequency of decreased muscle strength decreased at the end of 6 months in DPP4i users. ($p=0.039$). It was determined that 42 patients who did not receive DPP4i had a decrease in muscle strength at the end of the 6th month. ($p=0.046$). When the patients analyzed as new starters and currently users, the frequency of low muscle strength was lower and the SMI value was higher after 6 months of treatment in the new starters. ($p=0.039$ and $p=0.048$) The frequency of decreased muscle mass decreased in the follow-up of currently DPP4i users. ($p=0.021$)

Conclusion: We found that the usage of DPP4i in diabetic older adults had a positive effect on muscle mass at the end of the first six months and a positive effect on muscle strength using DPP4i longer than six months. Considering the increasing frequency of DM and sarcopenia in older adults, DPP4i may be a good choice as its positive effect on sarcopenia as well as its efficacy in the treatment of DM.

Keywords: Diabetes Mellitus, sarcopenia, DPP4 inhibitor, older adults, muscle mass, muscle strength.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yaşlı nüfus; 65 yaş ve üzerindeki insan popülasyonu olarak tanımlanmaktadır. Yaşlı nüfus, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yılda yaklaşık %5'lik bir artış göstermektedir¹. Yaşlı bireylerde görülen geriatrik sendromlar da toplumun yaşlanmasıyla birlikte sık görülmeye başlamaktadır. Bu yüzden geriatrik sendromların önlenmesi ve tedavi edilmesi önemlidir².

Sarkopeni; kronik hastalıklar, genetik ve çevresel birçok faktörün etkileşimi ile oluşan bir durum olup, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma, morbidite ve mortalite gibi sonuçlar yaratması nedeniyle bir geriatrik sendrom olarak kabul edilmektedir. Sarkopeni terimi tarihte ilk kez 1989 yılında Irwin Rosenberg tarafından yaşlanma ile ilişkili kas kütlelerinde azalma olarak tanımlanmıştır³. DSÖ'nün verilerine göre 2000 yılında 600 milyon olan 60 yaş ve üzeri nüfusun, 2025 yılında 1.2 milyar olacağı ve günümüzdeki sarkopenili hasta sayısının 50 milyon olduğu tahmin ediliyor. Sarkopeni hastalarındaki kas kuvvetinde azalmanın; hastalarda düşme, kemik kırıklarında artış, hareket kısıtlılığı, kırılabilirlik, yaşam kalitesinde azalma ve mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴.

Diabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği veya metabolizmasındaki bozukluklar nedeniyle oluşan hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolizma hastalığıdır⁵. DM'nin yaşla birlikte artış gösterdiği bilinmektedir. DM tanısı olan yaşlı bireylerin neredeyse tamamı Tip 2 diyabettir. Altmış beş yaş üstü bireylerin %26'sında DM görülmektedir⁶. Diyabetik hastalarda hiperglisemi kardiyovasküler sistem, göz, renal sistem ve sinir sistemi gibi birçok organ üzerinde komplikasyona neden olmaktadır. Bununla birlikte birçok çalışmada hipergliseminin kas yıkımında artışa neden olduğu saptanmıştır. DM tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar ve insülinlerin sarkopeni hiperglisemi tedavisi yanı sıra sarkopeni gelişimine etkisi de birçok çalışmada incelenmiştir^{7,8}.

Bu çalışmada DM tedavisinde kullanılan DPP4 inhibitörü ilaçların sarkopeni ve sarkopeni parametreleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

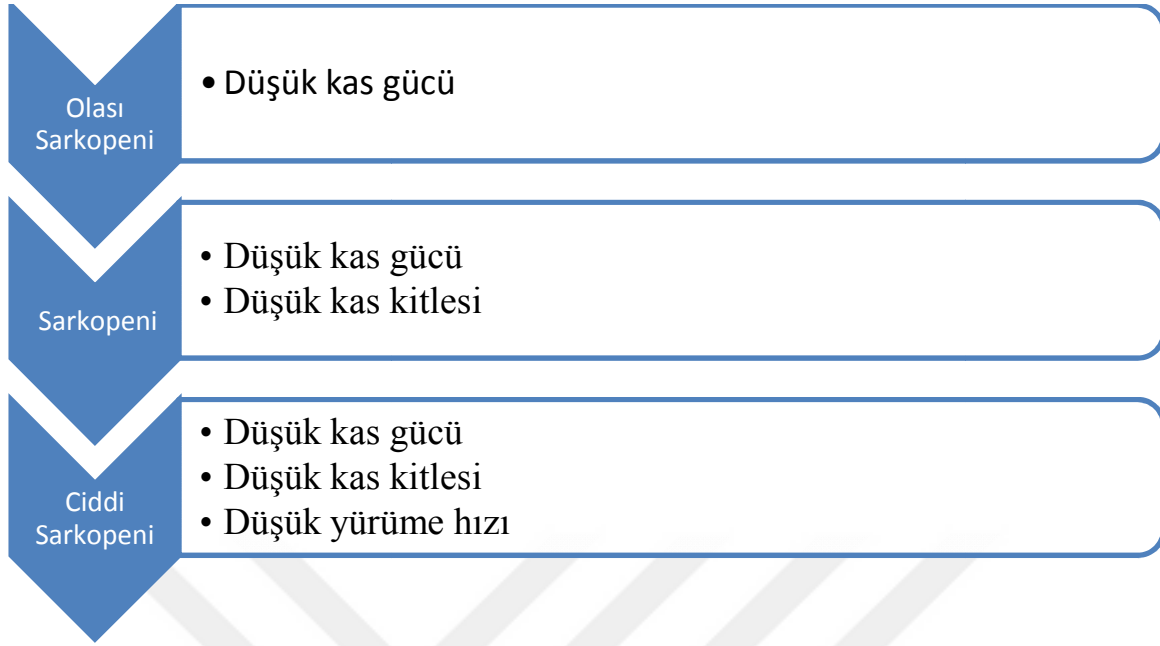
2.1.1 SARKOPENİ TANIMI

Sarkopeni terimi tarihte ilk kez 1989 yılında Irwin Rosenberg tarafından yaşlanma ile ilişkili kas kütleğinde azalma olarak tanımlanmıştır⁸. Yunanca ‘sarx’ et veya kas, ‘penia’ kayıp kelimelerinden oluşmaktadır. Sarkopeni, kronik hastalıklar, genetik ve çevresel birçok faktörün etkileşimi ile oluşan bir durum olup, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma, morbidite ve mortalitede artışa neden olan bir geriatrik sendromdur³.

Oldukça sık görülmesine rağmen, sarkopeni klinik olarak 2009 yılında ilk kez bir uzlaşi raporu ile tanımlanmıştır. Bu raporda sarkopeni: iskelet kas kitlesi ve gücünün ilerleyici ve yaygın kaybı, buna bağlı fiziksel aktivite kaybı, yaşam kalitesinde düşme ve ölüm gibi sonuçları olan bir geriatrik sendrom olarak tanımlanmıştır. EWGSOP’a göre sarkopeni tanısı için kas kitlesinde, kas gücünde ve hasta performansında azalmanın beraber görülmesi gerekmektedir⁹.

Yapılan çalışmalar doğrultusunda EWGSOP 2 uzlaşi raporu ile 2018 yılında sarkopeni kriterleri revize edilmiştir. Böylece, sarkopeni gelişimi uzun zamandır yaşlanmayla ilişkilendirilmiş iken artık birçok etki nedeniyle sarkopeninin daha erken yaşlarda da görülebileceği kabul edilmiştir. Sarkopenin bir kas hastalığı, kas yetmezliği olarak tanımlanmasına karar verilmiştir. Sarkopeni düşük kas kitlesi ve kalitesi ile ilişkilidir ancak bu parametrelerin ölçümü teknik olarak zor olması nedeniyle düşük kas gücü temel parametre kabul edilmiştir⁸.

Şekil 1. EWGSOP sarkopeni tanımı⁸



Tablo 1. EWGSOP Sarkopeni Tipleri⁹

Primer Sarkopeni	Yaşa bağlı sarkopeni	İleri yaş
Sekonder Sarkopeni	Aktivite ilişkili sarkopeni	Sedanter yaşam
	Hastalık ilişkili sarkopeni	Organ yetmezliği, kanser vs.
	Beslenme ilişkili sarkopeni	Yetersiz beslenme, malnütrisyon

2.1.2 SARKOPENİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Çalışmalar, tanı kriterlerindeki farklılıklara rağmen, sarkopeni prevalansının yaşla birlikte arttığını göstermektedir. Dördüncü dekattan itibaren kas kütlesi azalmakta, yedinci dekattan sonra da kas kütle kaybı hızlanmaktadır¹⁰.

DSÖ'nün verilerine göre 2000 yılında 600 milyon olan 60 yaş ve üzeri nüfusun, 2025 yılında 1.2 milyar olacağı ve günümüzdeki sarkopeni tanılı hasta sayısının 50 milyon olduğu ve önümüzdeki 40 yıl içinde bu sayının 200 milyon olacağı tahmin edilmektedir^{11,12}.

Türkiye'de bakımevleride yapılan bir kohort çalışmasında ortalama yaşı 73 olan erkek hastaların sarkopeni sıklığı % 85 olarak bulunmuştur¹³. Ateş Bulut ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada 1150 geriatrik hasta incelenmiş ve bu hastalardaki sarkopeni prevalansı %23,1 olarak saptanmıştır¹⁴.

2.1.3 SARKOPENİ PATOFİZYOLOJİ

Sarkopeni gelişiminde yaş, genetik faktörler, çevre ve kronik hastalıklar gibi birçok faktörün etkisi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle sarkopeni klinik pratikte iki başlık altında değerlendirilmektedir. Birincil sarkopeni herhangi bir özel neden olmaksızın yaşla birlikte gelişirken, ikincil sarkopeni ise organ yetmezlikleri veya malignite gibi bir veya birden fazla nedene bağlı olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte her zaman birincil veya ikincil ayrımı yapılamayabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır⁸.

Sarkopeni patofizyolojisi, yaşa bağlı kas kaybı ve atrofisi, kas güçsüzlüğüne ve fonksiyonel bozukluğa neden olan hücresel anormallikler, hücreler arası iletim bozuklukları, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamasyon ile karakterizedir^{15,16}.

İlerleyen yaşla birlikte protein sentezinde azalma gözlenir. Sentezdeki bu azalma özellikle Tip 2 kas lifinin atrofisine ve nekrozuna neden olmaktadır. İskelet kasındaki yaşlanma ile fizyolojik bozulma yolları proteazom ve otofajidir. Kalsiyum bağımlı kalpainler ve kaspazlar, apoptoz sistemleri bu bozulmada rol oynar ve hücre ölümü yollarını aktive ederler. Apoptoz sağlam bir hücrede ATP bağımlı olarak kaspaz ve nükleazlar ile fizyolojik olarak gelişen hücre ölümüdür. Nekroptoz, nekroz ve apoptoz yoluyla düzenli olarak programlanmış hücre ölümünün aksine hücresel hasar veya patojen maruziyeti nedeniyle oluşan hücre ölümüdür. Nekroptoz sürecinde inflamatuvar süreçlerde rol alan tümör nekroz faktör (TNF) 1 gibi reseptörler aracılığıyla tetiklenen süreci protein kinaz 1 ve 3 başlatmaktadır.

Proptozis, makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerde meydana gelir. Bu hücrelerde kaspaz 1, interlökin (IL) 1 ve interlökin (IL) 18 gibi proinflamatuvar sitokinler proptozis sürecinde rol oynamaktadır. Otofajik yol ise LC3 beta/alfa lipidasyonu, otofaji bağlı gen 5-12, p62 gen bozulması ve BNIP 3 tarafından düzenlenmektedir^{15,17}.

TNF alfa, IL 6 ve C reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar faktörler sarkopeni gelişmesine doğrudan veya dolaylı mekanizmalarla neden olmaktadır. TNF alfa reseptör aracılığıyla iskelet kasında nükleer faktör kB (NF kB) doğrudan veya dolaylı olarak reaktif oksijen türleri (ROS) kas yıkımına neden olmaktadır. NF-kB protein reseptör sayısındaki artış, serum ve kas IL 6 ve TNF alfa seviyesinde artışa neden olarak kaspaz 8 bağımlı yolu ile oluşan nekroptozu aktive edebilir¹⁸. Yapılan çalışmalarda IL 6 düzeyi yüksek olan yaşlılarda sarkopeni gelişim sıklığında artış gözlenmiştir. İlk kontrollerindeki IL 6 ve CRP düzeyleri yüksek olan olgularda üç yıl içerisinde el kavrama kuvvetin yüzde 40'ından daha fazla kaybetme riski üç kat daha fazla olarak saptanmıştır⁴.

Sarkopeni gelişiminde inflamasyon dışında bir başka teori ise beslenme yetersizliğine bağlı olarak protein sentezinde azalmadır. Protein sentezinde rol alan mammalian target of rapamiycin (mTOR) geni nutrisyon durumu ile yakın ilişkilidir. Hücre büyümesinde rol alan bu genin yaşlanma süreci ve beslenme eksikliği nedeniyle aktivitesinde azalma olduğu düşünülmektedir. Kas liflerinde enerji yetersizliği ile ortaya çıkan AMP bağımlı protein kinaz aktivasyonu, mTOR inihibe ederek otofajinin başlamasına Unc -51- like kinase 1 (ULK 1) aktivasyonu ile neden olmaktadır¹⁵.

Tip 2 diyabet yaşlı hastalarda sarkopeni azalmış insülin, Insulin like growth factor (IGF 1), Phosphoinositide 3 kinase (PI3K) ve Protein kinaz B (AKT) sinyali ile ilişkilidir. PI3K ve AKT yolu IGF 1 ve insülin uyarısı ile protein sentezi artırıp, hücresel yıkımı azaltmaktadır. Büyüme hormonu (Growth hormon - GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF 1) seviyeleri yaşla birlikte azalmakta, buna bağlı olarak kas dokusunda yağ infiltrasyonu artmakta ve insülin direnci gelişmektedir¹⁵.

Kas kütlesi düzenlenmesinde etkin rol oynayanlardan biri de miyostatin yoludur. Bu yol ile aktivin reseptörü, transkripsiyon faktörü Smad 2,3 (protein) ve Forkhead box (FOXO) aktive edilerek atrofiye neden olmaktadır^{4,15}.

Yaşlanma süreci ile birlikte nöron kaybı artarken spinal uyarılabilirlik, motor nöron iletim hızı ve sayısı azalmaktadır. Buna bağlı ortaya çıkan sinir denervasyonu kas atrofisi gelişiminde rol oynamaktadır².

Bütün bunlara ilave olarak, sarkopeni ve obezitenin birbirlerini potansiyalize etmesi ile ortaya çıkan sarkopenik obezite tanımlanmıştır. Düşük fiziksel aktiviteye bağlı olarak sarkopeni oluşabileceği gibi, sarkopeni sonrasında ortaya çıkan düşük fiziksel aktivite enerji tüketiminde azalma, obezite ve yağ dokusunda artışa neden olmaktadır. Obezite nedeniyle kas dokusundaki artan yağ oranı insülin direnci oluşturmakla birlikte kas yetersizliği gelişmesine neden olmaktadır¹⁹.

2.1.4 SARKOPENİ KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Sarkopeni değerlendirilmesi için öncelikle yüksek özgüllüğe sahip SARC-F (Sarkopeni değerlendirilmesinde hızlı tanı testi) değerlendirmesi yapılmalı; bu skorlamadan 4 ve üzeri alan yaşlı erişkinler sarkopeni için taranmalıdır²⁰. EGWSOP 2 uzlaşısı raporuna göre sarkopeni değerlendirmesi için ilk önce kas gücü değerlendirmesi yapılmalıdır ve muhtemel sarkopeni düşük kas gücü, sarkopeni düşük kas gücü ve kütlesi birlikte saptanması, ciddi sarkopeni ise düşük kas gücü, kütlesi ve fiziksel performansta azalma saptanması olarak tanımlanır⁸.

2.1.4.1 KAS GÜCÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kas gücünün değerlendirilmesinde en sık kullanılan test el sıkma gücü testi (hand grip) kullanılmaktadır. Bir el dinamometresi yardımıyla test gerçekleştirilebilir. Test yapılması sırasında hasta dirseğinin 90 derece fleksiyonda, ön kolu nötral pozisyonda, el bileğinin ise 0 ile 30 derece dorsifleksiyonda olması önerilir. Hasta eli bu pozisyonda iken 5 saniye süre sıkması ve 3 defa tekrarlanması istenir ve en yüksek değer seçilir²¹. EWGSOP 2 uzlaşısı raporuna göre el sıkma testi sınır değerleri erkeklerde 27 kg, kadınlarda ise 16 kg olarak belirlenmiştir. Bu değerlerin altında ise azalmış kas gücü olarak kabul edilmektedir⁸. Grubumuzca yapılan bir çalışmada Türk toplumunda yapılan bir çalışmada genç erişkin el sıkma gücü testi eşik değerleri kadınlarda 14 kg, erkeklerde 28 kg olarak tanımlanmıştır¹⁴.

Diz fleksiyon/ekstansiyon teknikleri kas gücü izometrik ve izokinetik olarak değerlendirilmesine olanak tanır ancak özel araç ve eğitim gerektirmesi nedeniyle kullanım alanları sınırlı kalmıştır⁹.

Pik ekspirasyon akım herhangi bir akciğer hastalığı olmayan hastalarda solunum kas gücü ölçümüne dayanan bir yöntemdir. Sarkopeni ile ilişkisi konusunda tecrübe azlığı ve akciğer hastalığı olan grupta kullanılamaması nedeniyle yaygın kullanılmamaktadır²².

2.1.4.2 KAS KÜTLESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kas kütlesi değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler kullanılmakta olup bunlar arasında Dual enerji X ray absorpsiyometri (DEXA), Bilgisayarlı tomografi (BT), Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve Biyoelektriksel İmpedans Analizi (BİA) sayılabilir. DEXA klinik olarak basit düşük maliyetli olup yağ ve yağsız kas kütlesi ölçümünde kullanılmaktadır. Ölçüm süresi kısa ve radyasyon maruziyeti az olması önemli avantajlarıdır²³.

BT ve MRG, DEXA ile kıyaslandığında kas hacmi ve anatomik yapıların değerlendirilmesinde daha fazla ayrıntı sağlamaktadır. Aynı zamanda batin içi organlar değerlendirilmesini sağlamaktadır. Kas kütlesi hesaplanmasına ve kastaki yağ dokusu infiltrasyonun değerlendirilmesinde kullanılabilir. MRG de yüksek maliyet ve BT de radyasyon maruziyeti olması iki tekniğin dezavantajlarıdır²⁴.

Biyoelektriksel İmpedans Analizi (BİA), basit uygulanması ve maliyet etkin bir diğer tetkiktir. BİA vücuttan geçirilen alternatif akımlara gösterilen direnç seviyelerine göre ölçüm yapmaktadır. İmpedans dokunun akıma göstermiş olduğu dirençtir. İmpedans değerleri hesaplama denklemleri kullanılarak yağ kütlesi, yağsız vücut kitlesi, vücut su miktarı ve bunların yüzdeleri hesaplanabilmektedir. Bu tetkikin basit ve hızlı uygulanması ile radyasyon maruziyeti olmaması avantajlarıdır. Kalibre edilmiş BİA tetkiki sonuçları ile MRG sonuçları büyük oranda benzerlik göstermektedir²⁵. Türk toplumunda yetişkinlerde iskelet kas kitlesi (Skeletal muscle mass index - SMI) eşik değerleri kadınlar için 5,70 kg/m², erkekler için 8,33 kg/m² olarak tanımlanmıştır¹⁴.

2.1.4.3 FİZİKSEL PERFORMANSIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fiziksel performansın değerlendirilmesi için kalk yürü testi, yürüme hızı, merdiven çıkma hızı ve kısa fiziksel performans batarya (KFPB) kullanılmaktadır⁸.

4 metre yürüme testi, kas performansı değerlendirilmesinde klinikte en çok kullanılan yöntemdir. EWGSOP 2 uzlaşi raporu fiziksel performans değerlendirmek için yürüme testi kullanılmasını önermiş ve eşik değer olarak 0.8m/sn olarak belirlemiştir^{8,26}.

UP&GO (kalk ve yürü testi), hastanın oturur pozisyondan düz bir zeminde 3 metre mesafede en hızlı şekilde yürümesi ve yeniden oturmasına kadar geçen süre hesaplanarak değerlendirilir. Kalk yürü testinde eşik değeri 13 saniye olarak belirlenmiştir²³.

Tablo 2. Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP 2) Sarkopeni Değerlendirme Testleri⁸

Değerlendirilen Faktör	Klinik Testler	Araştırma Testleri
Kas Kütlesi	BİA DEXA USG	MRI-BT DEXA. BİA
Kas Gücü	El sıkma güç testi	El sıkma gücü testi Diz fleksiyon, ekstansiyon Pik ekspiratuar akım
Fiziksel Performans	KFPB Yürüme testi Kalk ve yürü testi	KFPB Yürüme hızı Kalk ve yürü testi Merdiven tırmanma gücü

(BİA:Biyoelektrik empedans analiz, DEXA:Dual enerji X ray absorptiometri, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRI: Magnetik rezonans görüntüleme, KFPB: kısa fiziksel performans bataryası)

Tablo 3. Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP 2) Sarkopeni Eşik Değerleri⁸

➤ **Düşük kas gücü**

- El sıkma gücü: Erkek < 27 kg, Kadın < 16 kg
- Sandalyeden kalkma > 15 sn (5 kez için)

➤ **Düşük kas kütlesi**

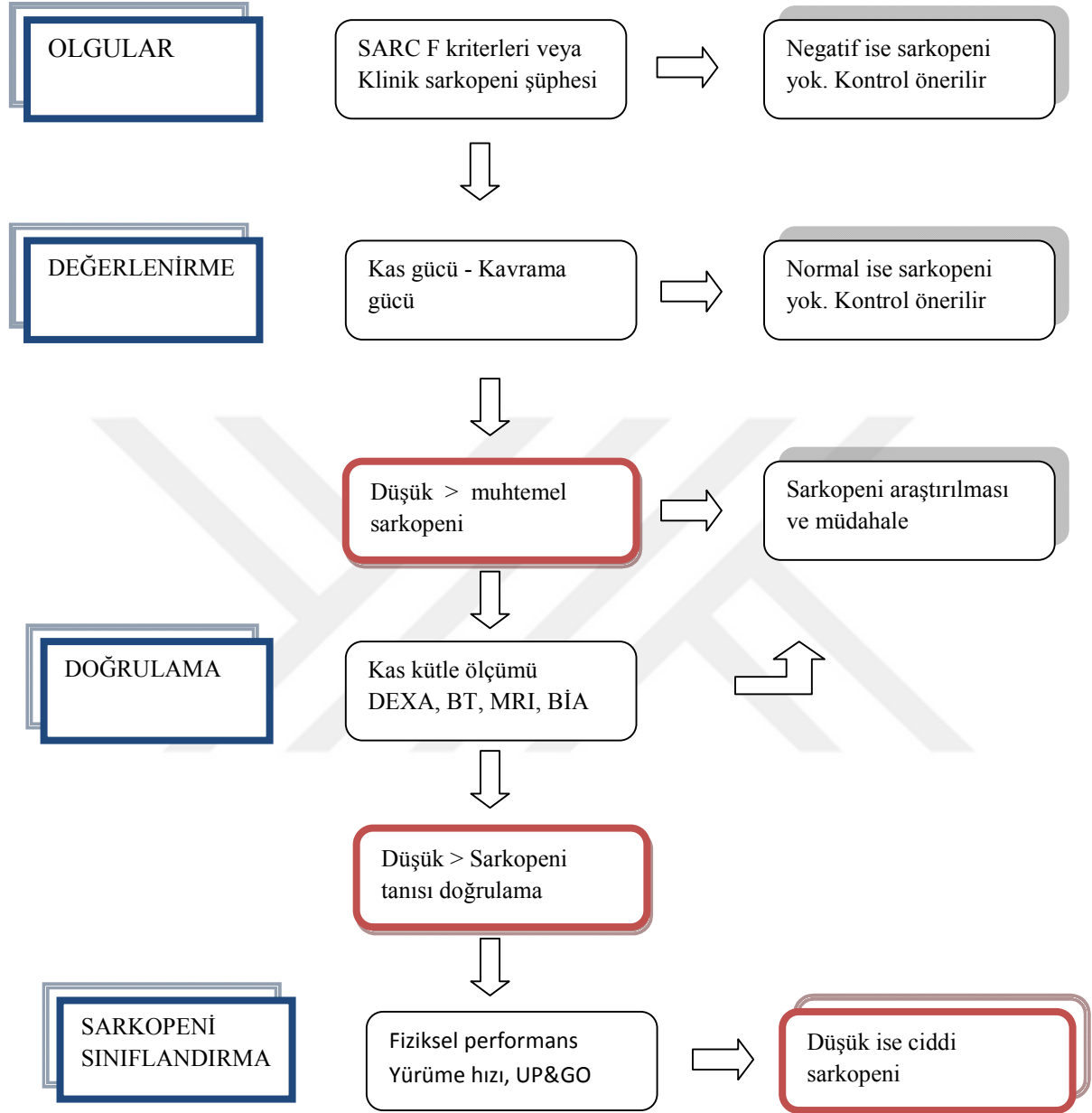
- ASM/ m² : Erkek < 7,00 kg/m², Kadın < 5,5 kg/m²
- ASM : Erkek < 20 kg, Kadın < 15 kg

➤ **Düşük fiziksel performans**

- 4 metre yürüme hızı $\leq 0,8$ m/sn
- TUG ≥ 20 s
- KFPB ≤ 8 puan
- 400 metre yürüme ≥ 6 dakika ya da tamamlayamama

(ASM: Uzantı İskelet Kası Kütlesi ; *KFPB: Kısa Fiziksel Performans Batarya; *TUG: Zamanlı Kalkma ve Yürüme Testi)

Şekil 2. EWGSOP 2 Sarkopeni Tanı Klavuzu⁸



(BİA:Biyoelektrik empedans analiz, DEXA: Dual enerji X ray absorptiometri, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRI: Magnetik rezonans görüntüleme, KFPB: kısa fiziksel performans bataryası, UP&GO: Kalk ve yürü testi)

2.1.5 SARKOPENİ KLİNİK ÖNEMİ

Sarkopeni görülen hastalarda düşme, kemik kırıklarında artış, hareket kısıtlılığı, kırılabilirlik, yaşam kalitesinde azalma ve mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹¹. Kas kuvvetinde azalma denge kaybı ve düşme için risk faktörü oluşturmaktadır. Üst ekstremiteler kas gücü ölçüm değeri 20 kg altında olan hastaların, kas gücü 20 kg'den daha yüksek olan hastalara göre 6 ay içerisinde düşme riskinin 2.3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır²⁷. Landi ve ark. 2012 yılında yayımlanan prospektif çalışma sonucunda 2 yıl takip edilen sarkopenik hastaların sarkopenik olmayan hastalara göre düşme oranı 3 kat daha fazla olarak saptanmıştır²⁸. Bunun yanı sıra 7 yıl izlem süresinde sarkopenik hastaların sarkopenik olmayan hasta grubuna göre mortalitenin 2,32 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir²⁹.

Sarkopenik yaşlı hastaların yaşam kalitesi üzerinde 2017 yılında Betty ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sarkopenik olan hastalar ile sarkopeni olmayan veya presarkopenik hastalar incelendiğinde hem fiziksel hem zihinsel açıdan sağlıklı yaşam kalitesi arasında ters orantı görülmüştür³⁰.

2.1.6 SARKOPENİ TEDAVİSİ

Sarkopeni multifaktöriyel bir geriatrik sendrom olması nedeniyle tedavi yaklaşımının da çok boyutlu olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Sarkopeni gelişimi ve önlenmesinde en önemli hususlar yeterli beslenme ve egzersiz olarak görülmektedir²³.

Egzersiz, yaşlı hastalarda sarkopeniyi önlemede en etkili yöntemlerden biridir. Egzersiz kas kaybını azaltırken, kas kuvveti ve kütlesine olumlu yöndeki etkisi ile hastanın fonksiyonel kapasitesini ve sağ kalımını iyi yönde etkilemektedir. Bu konuda aerobik ve direnç egzersizlerinin özellikle etkin olduğu gösterilmiştir. Direnç egzersizleri, aerobik egzersizlerle karşılaştırıldığında sarkopeni oluşmasını ve kas kaybını azaltmada daha etkin olarak değerlendirilmiştir³¹.

Egzersiz, IGF 1 sinyal üzerinden mTOR aktivasyonuna neden olur ve bu yol ile protein sentezinde artış meydana gelir. Aynı zamanda uydu hücrelerinde artış ve aktivasyon ile kas dokuda protein sentezi artışı ve kas dokudaki yağ dokuda azalma meydana gelir. Egzersiz süresi ve yoğunluğundaki artış, azalan oksidatif stres ve miyostatin sinyali protein yapıların bozulmasını engellemektedir³². Yaşlı hastalardaki kas hücresi mitokondrilerinde

yaşa bağılı ortaya çıkan işlev kaybının egzersiz ile önleendiği gösterilmiştir. Egzersiz ile ATP oluşumu ve oksidatif stres dengesi, iskelet kası yeni damar oluşumunu ve endotel fonksiyonunu iyileştirdiği tespit edilmiştir³³.

Sarkopenik hastalarda uygun D vitamini takviyesi yapılması durumunda, yaşlılarda kas kuvvetinde belirgin artış ve hastaların düşme oranlarında ise yüzde 20 azalma görülmüştür. Yaşlı hastalarda D vitamini eksikliği yetersiz beslenme, D vitaminin barsaklardan emiliminde azalma, böbrek fonksiyonlarında azalma ve güneş ışığı maruziyetinde azalma gibi sebeplerden kaynaklanmaktadır. D vitamini iskelet kas hücrelerinde kontraktıl proteinleri ve miyojenik transkripsiyon faktörlerini aktive ederek kas metabolizmasını etkiler. Ayrıca D vitamini hücre membranı üzerindeki kalsiyum reseptörü ve mitokondri fonksiyonu düzenlenmesinde rol oynamaktadır^{34,35}. D vitamini eksikliği klinik olarak saptamak için serum 25 Hidroksi vitamin D düzeyi ölçülmektedir. Serum 25 Hidroksi vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında olması durumunda eksiklik, 20-30 ng/ml arasında yetersizlik, 30-50 ng/ml ise yeterli ve 150 ng/ml üzerinde olması durumunda ise toksik düzeyde olarak kabul edilmektedir³⁶. Bu nedenlerden dolayı D vitamini eksikliği uygun bir şekilde tedavi edilmelidir.³⁶

Yaşlı hastalarda tat ve koku duyusunda azalma, iştah kaybı, ekonomik nedenler, kronik hastalıklar, geriatrik depresyon, kognitif yetersizlik ve polifarmasi gibi nedenlerden dolayı beslenme problemleri ve sonucunda da kilo kaybı gelişir. Yaşlılarda ideal vücut kitle indeksi 22-27 kg/m²'dir³⁷. Yaşlılarda protein alımının artırılmasının katabolik süreçleri azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle yaşlı bireylerde günlük protein alımı 1.2 gr/kg/gün olması önerilmektedir³⁷. Yaşlı hastalarda özellikle aktif hareket kısıtlılığı olan dönemlerinde ise diyetle alınan protein miktarının 1.5 gr/kg/gün olması önerilmektedir³⁷. Proteinler arasında sarkopeni önlemede en çok etkili olan esansiyel amino asit olan lözindir. Löz; iştah artışı, kas yıkımında azalma ve egzersiz ile birlikte protein sentezinde artışa yol açarak sarkopeniyi azaltır³⁸.

Testosteron, kas protein sentezi artışı ve kök hücre farklılaşmasını sağlayarak kas lifi hipertrofisini indükler. Yaşlanma ile birlikte testosteron seviyesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu hipotezden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda testosteron verilen hasta gruplarında kas kitlesi artışı sağlanmasına rağmen kas gücünde artış izlenmemiştir. Bununla birlikte testosteron takviyesinin prostat hipertrofisi, jinekomasti ve sıvı yüklenmesi gibi yan etkileri mevcuttur. Östrojen hormonunun kas doku üzerinde doğrudan etkisi olduğu

bilinmektedir. Yaşlı hastalarda azalmış östrojen seviyesinin sarkopeni üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda östrojen replasman tedavisi alan hastalarda kas kitle ve gücü üzerine etkisi gösterilememiştir. Bununla birlikte hormon replasmanı ile birlikte meme kanseri, endometrium kanseri ve kardiyovasküler hastalıklarda artış riski nedeniyle tedavide kullanılışı tartışmalıdır³⁹.

Statin grubu ilaçlar kas iskelet vasküler yapısındaki ateroskleroza ve perfüzyon bozukluğu riskini azaltırken; inflamasyonun baskılanması ve endotel dokusunda nitrik oksit üretimini artırarak kas kitle ve fonksiyonu üzerinde etkilidirler³⁹.

2.2 DİABETES MELLİTUS

Diyabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etki mekanizmalarındaki aksaklıklar nedeniyle oluşan, bireylerin yaşamını tüm yönleriyle etkileyen kronik ve sürekli bakım gerektiren bir metabolizma bozukluğudur. Özellikle Tip 2 DM sıklığı yaş ile birlikte artış göstermektedir. Tip 2 DM diğer bir adıyla insülin bağımlı olmayan DM tanılı yaşlılarda daha sık olarak gözlenmektedir. Tip 2 DM'e bağlı oluşan kronik komplikasyonları sonucunda önemli bir mortalite ve morbidite artışı görülmektedir.

2.2.1 YAŞLI BİREYLERDE DİABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİSİ VE SINIFLANDIRMASI

DM, gelişme mekanizmaları nedeniyle hastalığın erken dönemlerinde semptom gözlenmez ve bu nedenle tanısı konulmamış DM hastalarının sayısı oldukça fazladır. Sinsi seyirli bir hastalık olması nedeniyle prevalans hesaplaması güçtür.

Diyabetli yaşlı hastaların büyük bir kısmını Tip 2 DM oluşturmaktadır. Avrupa'da yapılan bir meta analiz olan DECODE çalışmasında 60 – 79 yaş arası yaşlılarda DM sıklığı %10 -20 olarak saptanmıştır. Ülkemizde 2013 yılında yayımlanan TURDEP 2 çalışmasına göre yetişkin bireylerde diyabet sıklığı %13.7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada ülkemizde obezite oranı %32 olarak saptanmıştır⁴⁰.

Diyabet, Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association – ADA) 2021 klavuzuna göre genel 4 kategoriye ayrılmaktadır;

1. Tip 1 diyabet, otoimmün pankreas beta hücre yıkımı sonucu mutlak insülin eksikliğine bağlı olarak gelişir.

2. Tip 2 diyabet, sıklıkla öncü mekanizma insülin direnci olsa da arka planda yeterli pankreas beta hücrelerinden insülin salgısının kaybı nedeniyle oluşur.
3. Özel nedenlerle ortaya çıkan diyabet türleri, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç veya kimyasal kaynaklı oluşur.
4. Gestasyonel diyabet, gebelik öncesinde olmayıp, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimestrinde ortaya çıkmaktadır⁶.

2.2.2 TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANISI

DM sıklığının yaşla birlikte artış gösterdiği bilinmektedir. Yaşlı hastalar klasik diyabet semptomlarını göstermeyebilir. Semptomatik yaşlı hastalarda noktüri ön plandadır. Bununla birlikte poliüri, polidipsi, iştahsızlık ve halsizlik semptomları sık olarak görülmektedir. Özellikle yaşlı hastalarda ise dehidratasyon ve fırsatçı enfeksiyon görülebilmektedir.

Diyabet tanısı öncelikli olarak kan glukoz düzeyinde yükseklik saptanması ile konulmaktadır. ADA tarafından 2020 yılında yayımlanan klavuz diyabet tanı kriterleri; 8 saat açlık süresi sonrasında ölçülen kan glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dl yüksek olması, 75 gr glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi 2. saat kan glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl yüksek olması, HbA1c değerinin $\geq 6,5$ olması ve klasik diyabet semptomları gösteren bireylerde rastlantısal ölçülen plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması durumunda DM tanısı koyulmaktadır⁶.

Diyabet tanı kriterlerine uymayan ancak hiperglisemi saptanan hastalar prediyabet olarak adlandırılmaktadır. Prediyabet tanısında açlık plazma glukoz düzeyi 100-125 mg/dL, 75 gram oral glukoz testi sonrası 2. saat plazma glukoz düzeyi 140-199 mg/dL veya standardize bir ölçüm yöntemi ile HbA1c'nin %5,7-6,4 arasında olması ve bu 3 kriterden herhangi birinin karşılanması durumunda prediyabet tanısı koyulmaktadır⁶.

Tablo 4. Glukoz Metabolizma Hastalıkları Tanı Kriterleri⁶

	<u>DİYABET</u>	<u>BAG</u>	<u>BGT</u>
Açlık Plazma Glukozu	>126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL
OGTT 2.st Plazma glukozu (75 g glukoz)	≥200mg/dL	<140mg/dL	140-199 mg/dL
Rastgele Plazma Glukozu	≥200mg/dL ve diyabet semptomları	-	-
HbA1c	≥ % 6,5 (≥ 48 mmol/mol)	-	-
OGTT: Oral glikoz tolerans testi, 2. St PG: 2. saat tokluk plazma glikozu, A1c:glikolizlenmiş hemoglobin, BAG: Bozulmuş açlık glikozu, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı			

2.2.3 TİP 2 DİABETES MELLİTUS PATOGENEZİ

Tip 2 DM patogeneğinde insülin direnci ve insülin eksikliği ön plandadır. Bununla birlikte pankreas beta hücre fonksiyon kaybı ve karaciğer glukoz üretim bozukluğu da diyabet gelişiminde etkili olmaktadır⁴¹. Tip 2 DM erken evresinde oluşan bozulmuş glukoz toleransı, insülin salgısında artışa yol açar. Ancak tanıdan zaman geçtikçe diyabet hastalarında açlık hiperglisemisi normal bireylerin aksine insülin salınımının kademeli olarak azalmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte karaciğerden glukoz salınımındaki artış kan glukozunun daha çok yükselmesine neden olur. Kan glukoz düzeyi 250 mg/dL üzerine çıkması glukoz toksisitesi neden olarak pankreastan azalmış insülin salınımına neden olur⁴². Bu insülin salınım mekanizması tip 2 DM tanı öncesinde uzun yıllar devam etmekte ve insülin salınımının ciddi azalması sonrasında diyabet semptomları ortaya çıkmaktadır.

Tip 2 DM neden olan bir diğer mekanizma ise kas ve yağ dokusunda oluşan insülin direncidir. İnsülin, pankreas beta hücrelerinden salgılanarak, karaciğerde glukoneogenezi baskılayan, kas ve yağ dokuya glukoz transportunu artıran ve hücreye glukoz alımını artıran ve yağ dokuda lipolizi baskılayarak hücreye amino asit alımını arttıran anabolizan polipeptit yapılı bir hormondur. İnsülin direnci, yeterli miktardaki serum insülin düzeyine rağmen yeterli biyolojik yanıt alınamaması ve glukoz dengesinin kurulamaması olarak tanımlanabilir. Klinik olarak insülin direnci ise pankreas beta hücrelerinden fazla miktarda insülin salgılanması durumudur⁴³.

Tip 2 DM etiyolojisindeki bir diğer mekanizma ise inkretin hormon yetersizliğidir. İnkretinler, gıda alımını takiben gastrointestinal sistemden salgılanır ve pankreastan insülin salgılanmasını artırır. Yaşlı bireylerde inkretinlere pankreas beta hücrelerinin verdiği yanıt azalmıştır. Yaşlı hastalarda kan glukoz düzeyinde dengesizlik ve beta hücrelerin inkretin yanıtındaki azalmaya cevap olarak GLP 1 (Glukogan like peptid 1) sekresyonu artış göstermektedir. Ayrıca yaşlılarda GLP 1 ve GIP (Gastrik inhibitör peptid) hormonlarının yıkımında rol oynayan DPP 4 (Dipeptil peptidaz 4) aktivitesinde de azalma gözlenmiştir⁴⁴.

2.2.4 DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI

Diyabet, hastalarda hiperglisemi kardiyovasküler sistem, göz, renal sistem ve sinir sistemi gibi birçok organ üzerinde komplikasyonlara neden olmaktadır. Diyabet komplikasyonları akut ve kronik olarak gruplandırılmaktadır.

- ✓ Akut Komplikasyonlar
 - I. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)
 - II. Hiperosmolar Non Ketotik Koma (HONKK)
 - III. Laktik Asidoz
 - IV. Hipoglisemi
- ✓ Kronik Komplikasyonlar
 - ◆ Mikrovasküler Komplikasyonlar
 - I. Diyabetik Nefropati
 - II. Diyabetik Retinopati
 - III. Diyabetik Nöropati
 - ◆ Makrovasküler Komplikasyonlar
 - I. Koroner Arter Hastalığı
 - II. Periferik Damar Hastalığı
 - III. Serebrovasküler Hastalık

2.2.5 DİABETES MELLİTUS VE TEDAVİ

Yaşlı diyabetik hastalara da diğer diyabetik hastalarda olduğu gibi medikal tedavi öncesinde yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Diyet, fiziksel aktivite ve kilo kaybının kan glukoz düzeyinin hedef aralıkta tutulması ve hastalık seyri üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Yaşlıların fonksiyonel durumu göz önüne alınarak aerobik aktivite ve direnç

egzersizleri, diyet önerileri ve fazla kilolu olan yaşlılarda kilo kaybı önerileri diyabet tedavisinde önerilmektedir⁴⁵.

Yaşlı diyabetik hastaların tedavisinde kullanılan oral anti diyabetik ilaçlar, yaşla beraber oluşan metabolizma değişiklikleri yüzünden hipoglisemi riskinde artışa neden olabilmektedir. Yaşlı hastalarda böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında azalma, ilaçların etki ve yan etki özelliklerinin değişmesine neden olmakta ve bu nedenle yakın takip gerektirmektedir⁴⁶.

Metformin, karaciğer ve kas dokuda insülin duyarlılığını artırır ve karaciğerdeki glukoneogenezi inhibe eder bu sayede kan glukozunu regüle etmektedir. Metformin yaşlı hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri sonrasında medikal tedavi olarak ilk tercihtir. Metformin, böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon hızı $<30\text{ml/dk/1,73 m}^2$) ve laktik asidoz riski nedeniyle karaciğer ve kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Metformin kullanımında sıklıkla gastrointestinal yan etkiler gözlenmektedir, bu yan etkilerin azaltılması için düşük doz başlanarak doz artımı planı ile başlanması önerilmektedir. Metformin kullanımı ile ilişkili vitamin B12 eksikliği gelişme riskinden dolayı rutin kontrollerde vitamin B12 düzey takibi yapılması önerilir^{45,47}.

Tiazolidinodionlar, etkisini peroksizom proliferatör aktive reseptör gamma (PPAR- γ) üzerinden yağ dokusunda lipoliz artışı, insülin duyarlılığında artış ve karaciğer glukoz çıkışını azaltarak gösterir. Pioglitazon ve rosiglitazon kalp yetmezliği, osteoporoz ve makula ödemi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır^{45,48}.

Alfa glukozidaz inhibitörleri, etkisini barsakta glukoz emilimini azaltarak göstermektedir. En sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem şikayetleridir. İnflamatuvar barsak hastalıkları, karaciğer sirozu ve ileri evre kronik böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda kullanılması önerilmemektedir⁴⁹.

İnsülin salgılatıcı ilaçlar, pankreas beta hücrelerinde ATP (Adenosine triphosphate) bağımlı potasyum (K) kanalları ile insülin salınımını artırmaktadır. Sülfonilüre ve glinidler grubu ilaçların hipoglisemi, kilo artışı, cilt reaksiyonları ve karaciğer enzim düzeylerinde artış gibi yan etkileri mevcuttur. Hipoglisemi riski yüksek olması nedeniyle bu grup ilaçların yaşlı diyabetik hastalarda ilk tercih olarak kullanımı önerilmemektedir. Tedavi eklenmesi durumunda ise düşük doz başlanması ve hastaların yakın izlemi önerilmektedir⁵⁰.

İnkretin bazlı tedavi ajanları, başlıca inkretin hormonu olan GIP, GLP 1 ve bu iki hormonun yıkımından sorumlu olan DPP4 inhibitörü üzerinden etki göstermektedir⁵⁰.

DPP4 inhibitörleri; sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin ve linagliptindir. İlaçların güvenli yan etki profili ve hipoglisemi riski de minimum olması nedeniyle yaşlı diyabetik hastalarda tercih edilmektedir. Geriatrik olgularda yapılan çalışmalarda bu ilaçların kan glukoz düzeyi kontrol etkisinin dışında ilaçların nöroprotektif ve kardiyoprotektif etkilerinin de olabileceği görülmüştür⁵¹.

GLP 1 analogları; liraglutid, eksenatid, liksisenatid, dulaglutid ve semaglutiddir. GLP 1 analogları etkisi gıda alımı ile başlamaktadır. Bu grup ilaçların kan glukoz seviyesi düzenlenmesi dışında, obez hastalarda kilo kaybı etkisi ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda da kardiyak faydaları bulunmaktadır. GLP 1 analogları gastrointesinal yan etkileri, istenmeyen kilo kaybı ve pankreatit gelişme riski açısından dikkatli olarak kullanılmalıdır⁵².

Sodyum glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri, böbrek proksimal tübülden glukoz geri emilimini azaltarak idrarda glukoz atılımını artırır. SGLT2 ajanları; empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozindir. Bu grup ilaçlar kardiyovasküler ve renal yararları bulunmasının yanı sıra ilaçların kullanımlarında dehidratasyon, üriner sistem enfeksiyonu ve öglisemik ketoasidoz riski bulunmaktadır. Böbrek yetmezliği (GFR<45 ml/dk/1.73 m²) olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir⁵³.

Yaşlı hastalarda insülin tedavisine organ yetmezliği veya glisemik kontrol sağlamaması nedeniyle ihtiyaç duyulmaktadır. İnsülin tedavisi uygulanabilmesi için hastaların veya hastalara bakım veren kişilerin görsel, motor ve bilişsel becerilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Kişiye özel glisemik kontrol tedavilerin uygulanması karmaşık olması nedeniyle başlangıç tedavisinde günde tek doz bazal insülin tercih edilmelidir. Yaşlı diyabetik hastalarda bazal insülin, oral anti diyabetik ilaçlar ile kombine tedaviye eklenebilir. Sabah açlık kan glukoz düzeyi uzun etkili insülinler (insülin detemir ve glarjin) ile regüle edilebilir. Kısa etkili insülinler ise hastanın tokluk kan şekeri istenen glisemik değerlere ulaşamaması durumunda tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Kısa etkili insülinler (insülin aspart, lispro, glulisin) öğünlerden önce mümkün olan en düşük doz olarak başlanması ve tokluk kan glukoz düzeyi ölçümlerine göre titre edilmesi önerilmektedir⁵⁴.

Tablo 5. Amerikan Diyabet Derneği Tedavi Hedefleri⁵⁵

Hasta özelliği	Yaşam Beklentisi	HbA1c	Açlık glukoz düzeyi	Gece glukoz düzeyi	Kan Basıncı	Lipid tedavisi
Sağlıklı (birkaç kronik hastalık) veya Normal kognitif ve fonksiyonel durum	Uzun	<%7 -7.5	80-130mg/dL	80-180mg/dL	<140/90mmHg	Kontrendikasyon/intolerans olmadıkça başla
Çoklu kronik hastalık veya Hafif-orta kognitif yetmezlik	Orta	<%8	90-150mg/dL	100-180mg/dL	<140/90mmHg	Kontrendikasyon/intolerans olmadıkça başla
Kötü sağlık durumu veya Orta-ciddi kognitif yetmezlik	Kısa	Hipoglisemi-semptomatik hiperglisemi ile mücadele >%7.5	100-180mg/dL	110-200mg/dL	<150/90mmHg	Kar/Zarar değerlendirilmesi

Tablo 6. DM İlaçlarının Özellikleri⁵⁶

	Hipoglisemi Riski	Kilo Üzerine Etkisi	Kardiyovasküler Etki	Renal Etki	Yan Etki
Metformin	Yok	İlımlı kilo kaybı potansiyeli	Kardiyovasküler hastalık potansiyel fayda	GFR<30ml/dk/1,73 m ² kontrendike	GİS yan etki B12 eksikliği Laktik asidoz
SGLT2 inhibitörleri	Yok	Kilo kaybı	En yüksek kardiyovasküler koruma	Nefroprotektif etki GFR<60 ml/dk/1,73 m ² azalmış etki	Diyabetik ketoasidoz Üriner sistem enfeksiyonu
DPP4 inhibitörleri	Yok	Nötr	Nötr Kalp yetmezliği potansiyel risk (saksagliptin,alogliptin)	Linagliptin hariç GFR düzeyine göre doz ayarlaması	Pankreatit Karaciğer enzim yükseliği
GLP-1 analogları	Yok	Kilo kaybı en yüksek etki	Azalmış risk (Dulaglutid,liraglutid, Semaglutid)	Albümüri üzerine potansiyel etki GFR<30ml/dk/1,73 m ² kontrendike (Exenatid,liksisenatid)	Bulantı, kusma, diyare Pankreatit Tiroid karsinom riskinde artış

İnsülin Sekretegoları (SÜ, glinidler)	Var	Kilo alımı	Nötr	Gluburid böbrek yetmezliğinde kaçınılmalıdır	Artmış hipoglisemi riski
Tiazolidindionlar	Yok	Kilo alımı	Pioglitazon - Azalmış KVH riski Kalp yetmezliği riskinde artış (pioglitazon, rosiglitazon)	Böbrek yetmezliğinde potansiyel sıvı tutulumu riski	Ödem Kalp yetmezliği riski Kırık riski artış Mesane karsinom risk artışı
İnsülin	Var	Kilo alımı	Nötr	GFR azalması durumunda doz ayarlaması gerekli	Enjeksiyon yeri problemleri

2.3 İLAÇLARIN SARKOPENİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

İnsülinin kas protein sentezini uyardığı bilinmektedir. Ancak yaşlı diyabetik hastalarda oluşan insülin direnci nedeniyle insülin tedavisinin iskelet kası atrofisini önlemede etkisi gösterilememiştir. Aynı zamanda yaşlı diyabetik hastalarda bozulan kan dolaşımı kas dokusunda glukoz ve insülin kullanımının bozulmasına neden olmaktadır^{15,57}. Bouchi ve ark. 2017 yılında 312 yaşlı diyabetik hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise insülin tedavisinin yıllık SMI düşüşüne karşı koruyucu olduğu gözlenmiştir. İnsülin tedavisinin SMI üzerindeki etkisi üst ve alt ekstremiteler üzerinde ayrı ayrı incelendiğinde ise alt ekstremitelerde kas kütlesi üzerindeki etkisinin daha fazla olduğu gözlenmiştir⁵⁸.

PPAR agonistleri glitazon grubu ilaçlar iskelet kasında insülin duyarlılığını artırdığı bilinmektedir. Glitazonlar karaciğer ve periferik dokularda insülin direncini azaltarak glisemik kontrol sağlarlar. Rosiglitazon deneysel bir modelde, serum adiponektin seviyesini artırdığı, anormal oluşan PI3K/AKT sinyalini düzelttiği ve kaspaz 3 aktivitesini azaltarak kas atrofisini önlediği bildirilmiştir. Ayrıca iskelet kasında atrofiye neden olan Atrogin 1 ve Murf 1 gibi belirteçlerde de azalma gözlenmiştir⁵⁹. Diyabeti olmayan bir grup yaşlı hastada yapılan çalışmada ise pioglitazon ve direnç egzersizleri yapan hasta grupları kas kaybı açısından incelenmiş ve pioglitazonun visceral yağ kaybını arttırdığı, kas kaybı üzerine ise etkisi olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte direnç egzersizler kas kaybını önlemede daha etkili olduğu saptanmıştır⁶⁰.

Metformin bir AMPK (AMP ile aktive olan protein kinaz) agonistidir. Metformin, AMPK aktivasyonu yoluyla mTOR kompleksini inhibe eder ve anabolik etkiyi azaltır. AMPK

aktivasyonu FOXO aktivasyonu ile Atrogin 1 ve MURF 1 artışına neden olarak otofajiyi artırır. Aynı zamanda AMPK tarafından NF kB sinyal inhibisyonu yaparak yaşlanmayla birlikte başlayan düşük dereceli inflamasyonu azaltır^{61,62}. Bu sayede mitokondriyal aktivasyonu ve oksidatif strese karşı direnci artırır. Metformin aynı zamanda kas dokuda insülin duyarlılığını artırmakla birlikte kas dokuda lipid birikimini azaltmaktadır. 2017 yılında yayınlanan diyabeti olmayan 120 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada metformin başlanan hasta grubunda plasebo alan gruba göre yürüme hızında anlamlı iyileşme gözlenirken, her iki grup arasında el kavrama gücünde farklılık gözlenmemiştir⁶³.

DPP4 inhibitörü ilaçlar, GİP ve GLP 1'in DPP4 enzimi tarafından bozulmasına engel olarak kan glukoz düzeyini düzenlemektedir. GLP 1'in glukoz duyarlılığı, neogenez, proliferasyon ve kas hipertrofisini arttırdığı bilinmektedir. Aynı zamanda bu ilaçlar kas dokusunda glukoz duyarlılığında artış, düşük hipoglisemi riski olması ve vücut ağırlığı düşürücü etkisi olmaması nedeniyle yaşlı diyabetik hastalarda tercih edilmektedir⁶⁴. Bununla beraber GLP 1 aktivasyonu pankreas beta hücrelerindeki apoptozu azaltmaktadır⁶⁵. GLP reseptörünün ligand aktivasyonu adenilat siklaz aracılığıyla hücre içinde cAMP' de artışa neden olur. Bu artışın sonucu olarak, ratlarda kalp ve iskelet kasında Glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT 4) reseptör sayısını artırarak iskelet kasına glikoz alımını artırdığı gösterilmiştir⁶⁶. GLP1 ve inkretinlerin, iskelet kasında endotel kaynaklı nitrik oksit aracılı vazodilasyona neden olarak, insülin etkisinde artışa ve sonuç olarak insülin direnci üzerinde etkili olduğu saptanmıştır⁶⁷. GLP 1 reseptör aktivasyonu INS 1 (rat beta hücre) pankreas beta hücrelerini lipid ve sitokin kaynaklı apoptozu karşı korur⁶⁸. Yaşlı diyabetik hastalarda DPP4 inhibitörü ve sulfonilüre ajanları 24 aylık kullanım sonrasında yapılan çalışmada, DPP4 inhibitörü kullanan hasta grubunda daha iyi kas gücü ve yürüme hızı gözlenmiştir⁶⁹.

SGLT 2 (Sodyum glukoz kotransport 2) inhibitörleri, böbrek proksimal tübülünden glukoz geri emilimini azaltarak insülin etkisinden bağımsız bir şekilde kan şekerini regüle eder. Yabe ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada SGLT 2'nin neden olduğu insülin azalması ve glukagon artışı, glukoz ve amino asitlerin kas dokusuna alımını azaltarak protein yapımını azalttığı bildirilmiş. Bu teori ile kronik SGLT 2 kullanımı diyabet ile ilişkili oluşan sarkopeniyi hızlandırabileceği düşünülmektedir⁷⁰. Tsurutani ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 124 yaşlı diyabetik hastalar gruplara ayrılarak DPP4 ve SGLT2 inhibitörü verilerek karşılaştırılmış. Sonuç olarak SGLT 2 inhibitörü alan grupta iskelet kası kitlesinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır⁷¹.

Renin anjiyotensin sistem (RAS) inhibitörü ilaçları esas olarak kalp yetmezliği, arteriyel hipertansiyon ve miyokard enfarktüsü sonrasındaki tedavilerde kullanılırlar. Bununla birlikte RAS inhibitörü ilaçlar iskelet kası kan akımında artış, proinflatuar sitokin seviyesinde azalmaya neden olarak kas fonksiyonunda iyileşmeye neden olurlar⁷². İnsülin direnci olan hipertansif diyabetik hastalarda RAS blokajı yapan ilaçların kullanımı kas dokusuna glukoz alımını iki mekanizma yoluyla artırır. Birinci mekanizma bradikinin artışının nitrik oksit üretimini artırması ile kas dokuya glukoz alımı artışıdır. İkinci mekanizma ise kas dokuya glukoz alımının azalmasına neden olan anjiyotensin 2'nin inhibe edici etkisini azaltmasıdır⁷³. 65 yaş üzeri bireylerde üç yıldan daha az ACE inhibitörü kullanımının yüksek IGF 1 düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu mekanizma ACE inhibitörü kullanımının kas gücü ve fiziksel işlevdeki azalmayı yavaşlattığı düşünülmektedir⁷⁴. Sumukadas ve arkadaşları tarafından 2007 yılında 130 yaşlı hasta üzerinde yapılan çalışmada, 20 hafta ACE inhibitörü alan hastaların grubunda 6 dakika yürüme testinde almayanlara göre iyileşme gözlenmiştir⁷².

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.01.2020 tarihli 5227 GOA protokol numaralı kararı (EK - 1) ile uygun bulunmuştur.

3.2 ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu çalışma retrospektif kohort tipi bir çalışmadır.

3.3 HASTA SEÇİMİ

Etik kurul onayı alındıkta sonra Eylül 2016 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Geriatri Bilim Dalı'nda takip edilen 65 yaş üzeri 2000 hastanın dosyası tarandı. Çalışma için gerekli örneklem sayısı %95 güven aralığı ve %5 hata payı ile en az 90 hasta olarak belirlenmiştir⁷⁵. Çalışmaya hasta dosyalarında 6 ay ara ile en az 2 tane biyoimpedans analiz, 4 metre yürüme testi ve el dinamometre tetkikleri olan ve dahil edilme kriterlerine uyan 90 diyabetik hasta alındı. Diyabetik olan ve en az 2 kontrol tetkiki olmasına rağmen dahil olma kriterlerine uymayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. DPP4 inhibitörü kullanan hasta grubunda, hastaların düzenli ilaç kullanımları hastalar ve hasta yakınları beyanları ile doğrulanmıştır. Demans hastaları DPP4 inhibitörü ilaçları düzenli kullanım şüphesi olması ve kavrama gücü gibi subjektif testler kullanılması nedeniyle çalışma dışında bırakılmıştır. Demans tanısı, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel kitabı (DSM 5) kriterleri doğrultusunda koyulmuştur.

Hasta dışlama kriterleri;

- 65 yaş altında olmak,
- Sekonder sarkopenik hastalar
- Orta ve ileri demans olan hastalar,
- Son 1 ay içerisinde genel durum bozukluğuna neden olacak akut hastalık geçiren hastalar

3.4 AYRINTILI GERİATRİK DEĞERLENDİRME

Geriatri kliniğine başvuran 65 yaş üzeri hastaların ayrıntılı geriatrik değerlendirmesi amacıyla, nörokognitif değerlendirme için Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) ve Klinik

Demans Evreleme Ölçeği (CDR) kullanıldı. Hastalarda fonksiyonel değerlendirme için Lawton Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri (EGYA) ve Barthel Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri Skalası (TGYA), denge ve yürümenin değerlendirilmesi için Kalk ve Yürü testi (UP&GO), Tinetti Performans ve Mobilite Değerlendirmesi (POMA) ve nutrisyonel değerlendirme için Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA) uygulandı⁷⁶.

3.5 LABORATUAR BULGULARI

Geriatri kliniğinde takip edilen hastaların biyokimyasal, metabolik ve nutrisyonel durum tespiti için rutin laboratuvar tetkikleri yapılmaktadır. Çalışmamızda hasta dosyalarındaki kayıtlar kullanılmıştır. Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, folik asit ve vitamin D düzeyleri Diagnostic Mudolar System Autoanalyzer (Roche E170 and P 800, İsviçre) immünoassay (RIA) yöntemle ölçüldü⁷⁷.

3.6 SARKOPENİ TANISI

Çalışmamızda sarkopeni tanısı için 2019 yılında yayınlanan Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu'nun (EGWSOP 2) kriterleri dikkate alınmıştır. EGWSOP 2 kriterlerine göre sarkopeni tanısı kas kitlesi, gücü ve performansının değerlendirilmesi ile konulmaktadır⁸. Kas gücü değerlendirilmesi için Jamar el dinamometresi kullanılmıştır. Test yapılması sırasında hasta dirseğinin 90 derece fleksiyonda, ön kolu nötral pozisyonunda, el bileğinin ise 0 ile 30 derece dorsifleksiyonda olması önerilir. Hasta eli bu pozisyonunda iken 5 saniye süre sıkması ve 3 defa tekrarlanması istenir. Tetkik sonuçlarının ortalaması hesaplanır²¹. Çalışmada erişkin el sıkma gücü testi eşik değerleri kadınlarda 14 kg, erkeklerde 28 kg altı düşük kas gücü olarak kabul edilmiştir¹⁴.

Kas kütlelerinin değerlendirilmesi için klinik açıdan daha pratik ve ucuz olması nedeni ile BIA cihazı (Tanita MC-780U Multi Frequency Segmental Body Composition) kullanılmıştır. Bioempedans cihazından elde edilen verilere göre, İskelet kası kütlesi (kg) = $(\text{boy}^2 / R \times 0,401) + (\text{cinsiyet} \times 3,825) + (\text{yaş} \times -0,071) + 5,102$ formülü ile hesaplanmıştır. Formülde yer alan boy santimetre (cm), yaş yıl olarak, kadın cinsiyet 0, erkek cinsiyet 1, rezistans (R) 50 Hz olarak kabul edilmiştir²⁵. Çalışmada iskelet kası kütlesi (Skeletal muscle mass index - SMI) indeksi iskelet kası kütlesi sonucunun boyun m^2 cinsinden oranı ile hesaplanmış olup, eşik değerleri kadınlar için 5,70 kg/m^2 , erkekler için 8,33 kg/m^2 olarak tanımlanmıştır¹⁴.

4 metre yürüme testi, kas performansı değerlendirilmesinde klinikte en çok kullanılan yöntemdir. EWGSOP 2 uzlaşısı raporu sarkopeni tarama testi olarak yürüme testi kullanılmasını önermiş ve çalışmamızda eşik değer olarak 0.8 m/sn kabul edilmiştir⁸.

EWGSOP 2 kriterlerine göre kas gücünde azalma olan hastalar muhtemel sarkopeni, kas gücünde azalmaya ek olarak düşük kas kütlesi olan hastalar sarkopeni olarak tanımlanmıştır. Bu iki parametreye ek olarak düşük yürüme hızı olan hastalar ise ciddi sarkopeni olarak değerlendirilmiştir⁸.

Çalışmamızda sarkopeni tanısı için Türk toplumunda 2019 yılında yapılan validasyon çalışmasında belirlenen eşik değerleri kullanıldı¹⁴:

- SMI için eşik değer erkek <8,33 kg/m², kadın <5,7 kg/m²
- Düşük kas gücü için eşik değerler; erkek <28 kg, kadın <14 kg,
- Düşük yürüme hızı için eşik değer ise 0.8m/sn olarak kabul edilmiştir.

3.7 DİABETES MELLİTUS TANISI

Çalışmamızda diyabet tanısı, Amerikan Diyabet Derneği tarafından 2020 kılavuzu kullanılmıştır⁶.

Literatür araştırması yapıldığında DM hastalığının sarkopeni gelişme riskini artırdığı görülmektedir. Bununla birlikte DM tedavisinde kullanılan DPP4 inhibitörü ilaçlarının kan glukozu düzenlenmesi yanı sıra sarkopeniyi önleyebileceğine dair yayınlar mevcuttur. Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Geriatri Bölümüne başvuran DM tanılı yaşlı hastalarda DPP4 inhibitörü kullanımının sarkopeni üzerine etkisi retrospektif olarak araştırılacaktır.

3.8 İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 (SPSS Inc.) paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde (%) kullanılarak belirtilirken, sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Öncelikle değişkenler normal dağılım uygunluğu için Kolmogorov - Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılan verilerin ortalama değerleri Student's t testi, normal dağılmayan veriler ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılırken, kategorik değişkenlerin yorumu için Ki-kare ve Fischer's Exact testleri kullanıldı. P<0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

Hastalar en az 6 ay DPP4 inhibitörü kullananlar ve DPP4 inhibitörü kullanmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. DPP4 inhibitörü kullanım durumuna göre demografik veriler, komorbid durumlar, ilaç kullanımları, laboratuvar değerleri, ayrıntılı geriatrik değerlendirme parametreleri, sarkopeni tanısı ve sarkopeni ile ilişkili parametreler açısından kıyaslandı. Cinsiyet, bel-kalça oranı, Charlson's Komobidite indeksi, ilaç sayısı, insülin kullanım durumu, glukoz ve HbA1c düzeyine göre Binary Lojistik Regresyon analizi kullanılarak regresyon yapıldı. Anlamlı farklılıkların DPP4 ilişkili olup olmadığını değerlendirebilmek için ise hastalar geriye dönük taranarak DPP4 inhibitörü almayanlar, DPP4 inhibitörü 6 ay süreyle alanlar ve de DPP4 inhibitörü kullanımı 6 aydan uzun olanlar olarak 3 gruba ayrılarak sarkopeni ve sarkopeni ilişkili parametrelerin 6 aylık değişimleri istatistiksel olarak değerlendirildi. Normal dağılan verilerin ortalama değerleri Paired T testi, normal dağılmayan veriler Wilcoxon test, kategorik veriler ile Mc Nemar testi ile kıyaslandı. Ek olarak tüm DPP4 inhibitörü alan hastaların da 6 aylık değişimleri değerlendirildi.

4.BULGULAR

Bu çalışmaya 58'i kadın (%64), 32'i erkek (%36) toplam 90 diyabetik hasta dahil edilmiştir. Hastaların, ortalama yaşı $72,57 \pm 7,089$ ve %60'u kadındı. DPP4 inhibitörü alan DPP4i (+) 48 olgunun yaş ortalaması $72,88 \pm 7,13$ ve DPP4 inhibitörü almayan DPP4i (-) 42 olgununki ise yaş ortalaması ise $72,21 \pm 7,10$ olarak saptanmıştır.

DPP4i (-) hastalarda kadınlar çoğunlukta olup, bel kalça oranı, Charlson Komorbidite İndeksi ve ilaç sayısı bu olgularda daha düşüktü. (sırasıyla $p=0,003$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,009$). Diğer demografik özellikler her iki grupta benzerdi. (Tablo 7)

Gruplar komorbid hastalıkları açısından benzerdi. ($p>0,05$) Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde DPP4 inhibitörü alanlarda kan glukoz düzeyi ($150,89 \pm 53,26$ mg/dL) ve HbA_{1c} değeri ($7,93 \pm 1,39$) daha yüksek saptandı. ($p=0,001$) DPP4i (+) olgularda insülin kullanımı (%41,7) daha fazlaydı. ($p=0,004$) (Tablo 7)

Gruplar arasında; muhtemel ve ciddi sarkopeni açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,363$ - $p=0,747$). Ancak DPP4i (+) grubunda kas gücü değeri ($26,12 \pm 11,70$ kg) ve SMI değeri ($8,14 \pm 1,59$ kg/m²), DPP4i (-) grubun kas gücü değeri ($20,88 \pm 6,32$ kg) ve SMI değerine göre anlamlı olarak yüksek saptandı. (sırasıyla $p=0,011$; $p=0,004$). (Tablo 7) Regresyon analizi sonrası kavrama gücü ve SMI değeri için anlamlılık saptanmadı. (sırasıyla $p=0,375$; $p=0,253$)

Retrospektif yapılan çalışmamızda DPP4 inhibitörü alan, almayan, tedaviye yeni başlanan ve uzun zamandır tedavi alan grupların her iki kontrollerine ait verileri Tablo 8, 9, 10 ve 11 de yer almaktadır.

Altı Aylık Takip Değerlendirmeleri; DPP4i (-) 42 hastanın 6 aylık takip sonrası kas gücü ($20,88 \pm 6,32$ kg) anlamlı olarak daha düşük bulundu. ($p=0,046$) Bu grupta definitif ve ciddi sarkopeni sıklığında 6 aylık değişim anlamlı bulunmadı. Aynı şekilde, kas kitlesi ve yürüme hızı değişimi de anlamlı değildi. Kan glukoz düzeyi ve HbA_{1c} değeri her iki kontrol arasında anlamlı fark gözlenmedi. ($p>0,05$) (Tablo 8)

DPP4i (+) olgularda kontrol kas gücü ($26,12 \pm 11,70$ kg) başlangıç ile benzerdi. ($p=0,080$). Kontrolde bu olgulardaki düşük kas gücü (muhtemel sarkopeni) anlamlı bir şekilde azalmıştı. (%39,6'dan %25'e) ($p=0,039$) Bu grubun kontrol HbA_{1c} değeri ilk geliş değerine göre daha düşük saptanmıştır. ($p=0,005$) (Tablo 9) DPP4i (+) olguların, DPP4i (-) olgulara

göre 6 aylık takipteki delta analizinde SMI ve yürüme hızı değişimi anlamlı bulunmazken, kavrama gücündeki değişim anlamlı bulundu. ($p=0.049$) (Tablo 13)

DPP4i (+) olgular içerisinde, DPP4 inhibitörü tedavisine yeni başlanan 29 hastanın ilaç başlanmadan önce kas gücü $24,72 \pm 8,81$ kg iken, 6. ay kontrolünde ise $25,82 \pm 10,70$ kg olup her iki değer benzerdi. ($p=0,692$), ancak bu olgularda 6 aylık tedavi sonrasında düşük kas gücü (muhtemel sarkopeni) oranı (%37,9 dan %24,1'e) anlamlı şekilde azalırken ($p=0,039$); SMI değerleri ($7,90 \pm 1,45$ kg/m²'den $8,10 \pm 1,55$ kg'a) anlamlı olarak artmıştı. ($p=0,048$) Yine bu olguların HbA_{1c} değerleri (%8,03 $\pm$ 1,46'nden %7,04 $\pm$ 0,68'e) anlamlı bir şekilde azalmıştı. ($p=0,017$) (Tablo 10)

Hali hazırda DPP4 inhibitörü kullanan 19 olguda ise kontrolde kas gücü ($23,31 \pm 10,26$ kg'den $26,57 \pm 13,38$ kg'a) artışı anlamlıydı. ($p=0,021$) Ancak bu alt grupta takip süresince düşük kas gücü (muhtemel sarkopeni) oranında değişim anlamlı değildi. ($p=0,25$) Bu alt grubun takipteki HbA_{1c} değerleri başlangıç ile benzerdi. ($p=0,572$) (Tablo 11)

Tablo 7. Hastaların Demografik Verileri

	DPP4-İ (-) (n= 42)	DPP4-İ (+) (n:48)	P
Yaş	72,21±7,10	72,88±7,13	0,579
Cinsiyet (kadın) (%)	%76,2	%54,2	0,003
VKI (kg/m ²)	29,20±5,50	29,72±4,64	0,629
Bel/kalça	0,91±0,07	0,96±0,05	0,001
DM yılı	9,33±6,74	8,82±9,23	0,326
Sistolik (mm/hg)	134,88±18,92	135,15±16,22	0,944
Diastolik(mm/hg)	75,29±19,26	72,26±11,10	0,348
İlaç sayısı	5,90±2,73	7,17±2,62	0,009
Charlson	3,67±1,00	4,38±1,31	0,001
Komorbidite (%)			
Hipertansiyon	% 83,3	% 79,2	0,614
Kah	% 19	% 31,3	0,185
SVH	% 9,5	% 6,3	0,563
İlaçlar			
İnsülin	% 14,4	% 41,7	0,004
Metformin	% 69	% 75	0,529
RAS blokajı	% 71,4	% 70,8	0,950
Laboratuvar			
MDRD	76,27±17,62	69,12±19,43	0,112
D Vitamini (ng/ml)	23,89±10,72	21,11±9,21	0,194
HGB (g/dl)	12,58±1,30	12,51±1,50	0,813
HbA1c (%)	6,45±0,56	7,93±1,39	0,001
Glukoz (mg/dl)	111,74±21,93	150,89±53,26	0,001
LDL (mg/dl)	120,20±39,04	128,37±47,66	0,401
AGD			
Frality	% 19,0	% 30,4	0,218
Malnutrisyon	% 22	% 8,5	0,076
Mini mental	27,36±2,94	26,51±3,70	0,351
Lawton	20,66±3,54	20,75±11,82	0,149
Bartel	94,49±5,78	93,29±8,38	0,932
Up&Go	11,98±4,88	12,88±5,02	0,284
MNA	12,66±1,93	12,81±1,71	0,887
POMA	25,40±4,21	25,06±3,72	0,378
Sarkopeni (%)			
Muhtemel Sarkopeni (%)	% 23,8	% 25,0	0,896
Sarkopeni ve Ciddi Sarkopeni (%)	% 9,5	% 8,3	0,843
Kas gücü (kg)	20,88±6,32	26,12±11,70	0,011
Kas kitlesi - SMI(kg/m ²)	7,21±1,40	8,14±1,59	0,004
Yürüme Hızı (m/sn)	1,03±0,32	1,07±0,30	0,568
Düşük kas kitlesi (%)	% 19	% 22,9	0,654
Düşük Yürüme Hızı (%)	% 19,5	% 25,5	0,501

(CKI: Charlson komorbidite indeksi; DM:Diabetes Mellitus; KAH:Koroner arter hastalığı; SVH: Serebrovasküler Hastalık; MNA:Mini nutrisyonel değerlendirme testi; MMSE:Mini mental durum testi;VKİ:Vucut kitle indeksi, AGD: Ayrıntılı geriatrik değerlendirme, Ras blokajı: renin anjiotensin sistemini bloke eden ajanlar.)

Tablo 8. DPP4-İ Almayan Hastaların Kontrol Değerlendirme Sonuçları

	Başlangıç	6. ay	p
Yürüme Hızı 4 metre yürüme (m/sn)	1,02±0,32	1,03±0,32	0,832
El Dinamometre Kas gücü (kg)	22,71±6,95	20,88±6,32	0,046
Kas kitlesi SMI (kg/m ²)	7,23±1,39	7,21±1,40	0,828
Düşük Yürüme Hızı (%)	% 21,4	% 19,5	0,999
Düşük kas kitlesi (%)	% 14,3	% 19	0,655
Muhtemel Sarkopeni (düşük kas gücü) (%)	% 14,3	% 23,8	0,289
Sarkopeni ve Ciddi Sarkopeni (%)	% 2,4	% 9,5	0,250
Hba1c (%)	6,45±0,56	6,40±0,52	0,38

SMI: Skeletal muscle mass index DPP4-İ: DPP4 inhibitörü ilaçlar

Tablo 9. DPP4-İ Alan Hastaların Kontrol Değerlendirme Sonuçları

	Başlangıç	6. ay	p
Yürüme Hızı 4 metre yürüme (m/sn)	1,05±0,32	1,07±0,30	0,926
El Dinamometre Kas gücü (kg)	24,16±9,33	26,12±11,70	0,080
Kas kitlesi SMI(kg/m ²)	8,07±1,48	8,14±1,59	0,383
Düşük Yürüme Hızı (%)	% 18,8	% 25,5	0,549
Düşük kas kitlesi (%)	% 16,7	% 22,9	0,375
Muhtemel Sarkopeni (%) (düşük kas gücü)	% 39,6	% 25	0,039
Sarkopeni ve Ciddi Sarkopeni (%)	% 12,5	% 8,3	0,500
Hba1c (%)	7,93±1,39	7,15±0,70	0,005

SMI: Skeletal muscle mass index DPP4-İ: DPP4 inhibitörü ilaçlar

Tablo 10. DPP4-İ Yeni Başlanan Hastaların Kontrol Değerlendirme Sonuçları

	Başlangıç	6. ay	p
Yürüme Hızı 4 metre yürüme (m/sn)	1,10±0,29	1,08±0,27	0,736
El Dinamometre Kas gücü (kg)	24,72±8,81	25,82±10,70	0,692
Kas kitlesi SMI (kg/m ²)	7,90±1,45	8,10±1,55	0,048
Düşük Yürüme Hızı (%)	% 17,2	% 21,4	0,549
Düşük kas gücü (%)			
Düşük kas kitlesi (%)	% 24,1	% 24,1	0,375
Muhtemel Sarkopeni(%) (düşük kas gücü)	% 37,9	% 24,1	0,039
Sarkopeni ve Ciddi Sarkopeni (%)	% 17,2	% 10,3	0,5
Hba1c (%)	8,03+1,46	7,04+0,68	0,017

SMI: Skeletal muscle mass index DPP4-İ: DPP4 inhibitörü ilaçlar

Tablo 11. DPP4-İ Sürekli Almakta Olan Hastaların Kontrol Değerlendirme Sonuçları

	Başlangıç	6. ay	p
Yürüme Hızı 4 metre yürüme (m/sn)	0,98±0,35	1,05±0,34	0,518
El Dinamometre Kas gücü (kg)	23,31±10,26	26,57±13,38	0,021
Kas kitlesi SMI (kg/m ²)	8,33±1,53	8,21±1,70	0,445
Düşük Yürüme Hızı (%)	% 21,1	% 31,6	0,688
Düşük kas kitlesi (%)	% 5,3	% 21,1	0,25
Muhtemel Sarkopeni (%) (düşük kas gücü)	% 42,1	% 26,1	0,25
Sarkopeni ve Ciddi Sarkopeni (%)	% 5,3	% 5,3	0,999
Hba1c (%)	7,75+1,28	7,35+0,71	0,572

SMI: Skeletal muscle mass index DPP4-İ: DPP4 inhibitörü ilaçlar

Tablo 12. Hasta Gruplarının Kontrollerdeki Sarkopeni Parametrelerinin Delta Analizi

	DPP4-İ Yeni Başlanan Hastalar (n:29)	DPP4-İ Alan Hastalar (n:19)	DPP4-İ Almayan Hastalar (n:42)	p
Δ Kavrama Gücü (kg)	1,37 $\pm$ 11,19	3,58 $\pm$ 8,24	-1,48 $\pm$ 6,83	0,022
Δ Kas Kütlesi SMI (kg/m ²)	0,20 $\pm$ 0,49	-0,11 $\pm$ 0,70	-0,01 $\pm$ 0,56	0,137
Δ Yürüme Hızı (m/sn)	-0,02 $\pm$ 0,30	0,01 $\pm$ 0,45	0,01 $\pm$ 0,32	0,699

SMI: Skeletal muscle mass index DPP4-İ: DPP4 inhibitörü ilaçlar

Tablo 13. DPP4-İ Alan ve Almayan Hasta Gruplarının İki Kontroldeki Sarkopeni Parametrelerinin Delta Analizi

	DPP4-İ Alan Hastalar (n:48)	DPP4-İ Almayan Hastalar (n:42)	p
Δ Kavrama Gücü (kg)	2,22 $\pm$ 10,11	-1,48 $\pm$ 6,83	0,049
Δ Kas Kütlesi SMI (kg/m ²)	0,07 $\pm$ 0,59	-0,01 $\pm$ 0,56	0,442
Δ Yürüme Hızı (m/sn)	0,00 $\pm$ 0,36	0,01 $\pm$ 0,32	0,537

SMI: Skeletal muscle mass index DPP4-İ: DPP4 inhibitörü ilaçları

5. TARTIŞMA

Retrospektif ve longitudinal şekilde dizayn edilen çalışmamızda Tip 2 DM tanılı hastalarda DPP4i kullanımının sarkopeni parametrelerinden kas gücü ve kas kitlesi üzerinde olumlu etkileri olduğunu saptadık.

Ülkemizde yapılan TURDEP 2 çalışmasında diyabet sıklığı %13,7 olarak saptanmıştır⁴⁰. Ateş Bulut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada geriatri olgularında sarkopeni prevalansı %23,1 olarak saptanmıştır¹⁴. Hem DM hem sarkopeni yaşla birlikte artış gösteren komorbid durumlar olmakla birlikte çalışmalarda DM tanılı hastaların genel popülasyona kıyasla daha yüksek sarkopeni prevalansına sahip olduğu bilinmektedir^{78,79}. Park ve arkadaşları tarafından 1840 hasta üzerinde kol ve bacak kas gücü ve kitlesi incelenerek yapılan çalışmada, diyabet tanılı hastaların üç yılın sonunda bacak kası kitlesi başına birim güç olarak ifade edilen kas kalitesi diyabeti olmayan hasta grubuna göre daha fazla azalma göstermiştir⁸⁰. Çalışma ekibinin bir diğer araştırmasında diyabeti olan ve olmayan hasta gruplarını altı yıllık izlem sonucunda; uyluk kas kitlesi alanının diyabeti olan hasta grubunda çok daha hızlı şekilde azaldığı gösterilmiştir⁸¹. Eski EGWSOP tanı kriterleri baz alınarak yapılan 2016 yılındaki çalışmada Wank ve arkadaşları yaşlı diyabetik hastaların diyabetik olmayan gruba göre sarkopeni, pre-sarkopeni ve düşük kas kitlesi sıklığının daha yüksek olduğunu saptamıştır⁸². Kan şekeri regülasyonun sarkopeni önlenmesinde etkili olduğunu bilinmekle birlikte, DM tedavisinin kan şekeri regülasyonu yanı sıra farklı mekanizmalarla sarkopeniyi önlemede etkili olabileceği teorisi ile ilgili literatürde birçok yayın bulunmaktadır^{17,86}. Bununla birlikte antidiyabetik tedavilerden GLP 1 aktivasyonun pankreas Beta hücrelerindeki apoptozu azaltması nedeniyle benzer etkinin kas üzerinde olabileceği düşünüldükten yapılan çalışmalar vardır⁶⁵. Bu aktivasyonda etkili olan DPP4i'nin, GİP ve GLP 1'in kan glukoz düzeyini düzenlemenin yanı sıra; kas dokuda glukoz duyarlılığında artış, düşük hipoglisemi riski ve kilo üstünde nötr etkisi olması nedeniyle yaşlı diyabetik hastalarda tercih edilmektedir⁶⁴. Hücre içinde cAMP'nin artış, kalp ve iskelet kasında GLUT 4 reseptör sayısını artırarak iskelet kasına glikoz alımını artırır⁶⁶ ve endotel kaynaklı nitrik oksit aracılığıyla vazodilasyona neden olarak, insülin duyarlılığında artış DPP4i'nin bu etkinliğinde rol oynayan mekanizmalardır⁶⁷. Bu mekanizmalar, DPP4i ilaçların sarkopeni gelişimi üzerinde olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda yapılan çalışmaların birinde Rizzo ve arkadaşları 80 yaşlı diyabetik hastada 24 aylık tedavi sonrasında DPP4i alanların, sülfonilüre tedavisi alanlara göre kas kitlesi, yürüme hızı ve kavrama gücü açısından anlamlı olarak daha iyi olduğu saptamışlardır⁶⁹.

Çalışmamızda DPP4i almayan ve en az altı ay tedavi almış hastalar karşılaştırıldığında sarkopeni sıklığında anlamlı farklılık gözlenmedi. Ancak DPP4i alan grubun HbA1c değeri ve plazma glukozu daha yüksekti. Glisemi kontrolü daha kötü olduğu için hastalara DPP4 inhibitörü eklendiği dosyalardan görüldü. Literatür incelendiğinde glisemik kontrolün daha kötü olan DM tanılı hastaların glisemisi iyi olanlara göre sarkopeni riskinin daha fazla olduğu görülmektedir^{27,81,83}. Glisemi kontrolünün kötü seyretmesinin diyabetik hastalarda düşük kas gücü ve düşük kas kitlesine neden olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır^{58,84}. Daha kötü glisemik kontrolde olmalarına rağmen, glisemi durumu daha iyi seyreden grupla karşılaştırıldığında beklenenin aksine sarkopeni ve sarkopeni ilişkili parametrelerin benzer olması DPP4i'nin sarkopeni üzerindeki olumlu etkisini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, DPP4i almayan 42 hastanın 6 aylık takiplerinde HbA1c düzeyinde değişim olmaması rağmen, kavrama gücünün istatistiksel olarak anlamlı azalmış olması ve düşük kas gücü/kas kitlesi oranında değişim olmaması süreçte diyabet regülasyonu dışında mekanizmaların etkin olduğunu düşündürmektedir.

DPP4i alan olguların takiplerinde her ne kadar kas gücünde ve SMI değerinde anlamlı bir artış görülmese de bu olgularda düşük kas gücü olanların (probabl sarkopeni) anlamlı bir şekilde azalmıştı. Eş zamanlı HbA1c düzeyinde de düşüş olması bu etkinin DPP4 inhibitörlerinin hiperglisemi üzerindeki etkisinden mi yoksa farklı bir mekanizma ile mi olduğu ayrımını güçleştirmektedir. Aynı zamanda HbA1c değerindeki düşüş hastaların DPP4i düzenli kullandıklarını düşündürmektedir. Literatür incelendiğinde; 2016 yılında yayımlanan DPP4 inhibitörü ve sülfonilüre kullanan iki grup 24 ayın sonunda değerlendirildiğinde DPP4 inhibitörü kullanan grubun SMI ve kavrama gücü sülfonilüre kullananlara göre daha yüksek saptanmış⁶⁹. Benzer şekilde 2017 yılında Bouchi ve arkadaşları DPP4 inhibitörü kullanımının alt ekstremita kas kitlesi üzerinde artışa neden olduğunu göstermiştir.⁸⁵ DPP4i'lerin bu olumlu etkilerinin pankreas adacık hücrelerinin üzerinde apoptozu engelleyici etkisi gibi, kas dokusu üzerinde de glukoz utilizasyonunu arttırarak apoptozu engelleyici bir etkisine bağlı olabilir^{17,65,86}.

Çalışmamızda DPP4i'ne yeni başlanan 29 olguda takipte kas gücünde anlamlı farklılık saptanmadı ancak SMI'da anlamlı artış görüldü. DPP4i daha uzun süredir kullanan 19 hastanın 6 aylık takibinde kas gücünün arttığı ancak SMI değerinin değişmediği görüldü. DPP4i yeni başlanan grubun HbA1c düzeyi gerilerken, hali hazırda kullanan hastalarda ise stabil seyrettiği görüldü. Tüm oral antidiyabetik ilaçların HbA1c düşürücü etkisinin

başlangıçta olması ve stabil seyretmesi zaten bilinen ve beklenen bir durumdu^{86,87}. Glisemik kontrolün stabil olmasına rağmen olgularda kas gücünde artışın saptanması/devam etmesi DPP4i'lerinin glisemik kontrol üzerine etkilerinden farklı mekanizmalarla kas gücü/kütlesi üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir^{58,68,69}.

Çalışmanın güçlü yönleri; sarkopeni tanısı ile birlikte sarkopeni kriterlerinin tek tek değerlendirilmesi, tüm hastalara ayrıntılı geriatrik değerlendirme yapılması, hastaların kesitsel verileri yanında takip sonuçlarının da değerlendirildiği longitudinal bir çalışma olmasıdır. Ayrıca, sarkopeni tanısında en güncel olan EWGSOP 2 tanı kriterlerinin kullanılması ve bu tanı kriterlerinin validasyonu yapılarak bulunan Türk toplumun eşik değerleri kullanıldığı ilk çalışma olmasıdır. Çalışmanın kısıtlılıkları ise retrospektif çalışma olması, kas kitlesinin indirekt bir yöntem olan BIA ile ölçülmesidir.

Sonuç olarak bu çalışma diyabetik geriatrik olgularda DPP4i kullanımının erken dönemde kas kitlesi, ilerleyen dönemde ise kas gücü üstüne etkili olduğunu saptadık. DM ve sarkopeninin yaşlı bireylerde artan sıklığını, DM'in kendinin de sarkopeni riskini arttırdığı düşünüldüğünde DM tedavisinde etkin ve kullanımı güvenli bir ajanın ek olarak sarkopeni üstündeki olumlu etkileri tedavi seçiminde önemli bir gösterge olabilir. Mortalite ve morbidite ile ilişkili geriatrik bir sendrom olan sarkopeni üstündeki bu olumlu etkinin daha fazla hasta ile prospektif, kohort çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. De Jong N. Nutrition and senescence: healthy aging for all in the new millennium? *Nutrition*. 2000;16(7):537-541. doi:[https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(00\)00317-8](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(00)00317-8)
2. Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: An update. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2012;67 A(1):28-40. doi:10.1093/gerona/qlr010
3. Rosenberg IH. Symposium: Sarcopenia: Diagnosis and Mechanisms Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance 1. *J Nutr*. 1997;127:990-991.
4. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Visser M. Inflammatory Markers and Loss of Muscle Mass (Sarcopenia) and Strength. *Am J Med*. 2006;119(6). doi:10.1016/j.amjmed.2005.10.049
5. Salman S, Satman İ, Yılmaz C. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu.*; 2018. http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20180814161019-2018tbl_kilavuz6c373c6010.pdf
6. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021; *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement 1):S15 LP-S33. doi:10.2337/dc21-S002
7. Sugimoto K, Ikegami H, Takata Y, et al. Glycemic Control and Insulin Improve Muscle Mass and Gait Speed in Type 2 Diabetes: The MUSCLES-DM Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(4):834-838.e1. doi:10.1016/j.jamda.2020.11.003
8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
9. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423. doi:10.1093/ageing/afq034
10. Kim KS, Park KS, Kim MJ, Kim SK, Cho YW, Park SW. Type 2 diabetes is associated with low muscle mass in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(SUPPL.1):115-121. doi:10.1111/ggi.12189
11. Visser M, Schaap LA. Consequences of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(3):387-399. doi:10.1016/j.cger.2011.03.006
12. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel J-P. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1). https://journals.lww.com/clinicalnutrition/Fulltext/2010/01000/Understanding_sarcopenia_as_a_geriatric_syndrome.2.aspx
13. Bahat G, Saka B, Tufan F, et al. Prevalence of sarcopenia and its association with functional and nutritional status among male residents in a nursing home in Turkey. *Aging Male*. 2010;13(3):211-214. doi:10.3109/13685538.2010.489130
14. Ates Bulut E, Soysal P, Dokuzlar O, et al. Validation of population-based cutoffs for low muscle mass and strength in a population of Turkish elderly adults. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(9):1749-1755. doi:10.1007/s40520-019-01448-4
15. Fanzani A, Conraads VM, Penna F, Martinet W. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: An update. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012;3(3):163-179. doi:10.1007/s13539-012-0074-6
16. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenic obesity and endocrinal adaptation with age. *Int J Endocrinol*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/204164
17. Cetrone M, Mele A, Tricarico D. Effects of the Antidiabetic Drugs on the Age-Related Atrophy and Sarcopenia Associated with Diabetes Type II. *Curr Diabetes Rev*. 2014;10(4):231-237. doi:10.2174/1573399810666140918121022
18. Emidio E. Pistilli, Janna R. Jackson and SEA. Skeletal Muscle. *HHS Public Access*.

- 2006;11(12). doi:10.1016/B978-0-12-394447-4.20065-5
19. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-445. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101322
20. Bahat G, Yilmaz O, Kiliç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(8):898-903. doi:10.1007/s12603-018-1067-8
21. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: Towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011;40(4):423-429. doi:10.1093/ageing/afr051
22. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Hayner, Unspeakable Truths.pdf. *Natl institutes Heal*. 2009;57(2):251-259. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.02126.x.Added
23. Yu S, Umapathysivam K, Visvanathan R. Sarcopenia in older people. *JBI Evid Implement*. 2014;12(4).
https://journals.lww.com/ijebh/Fulltext/2014/12000/Sarcopenia_in_older_people.2.aspx
24. Delmonico MJ, Kostek MC, Johns J, Hurley BF, Conway JM. Can dual energy X-ray absorptiometry provide a valid assessment of changes in thigh muscle mass with strength training in older adults? *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(12):1372-1378. doi:10.1038/sj.ejcn.1602880
25. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol*. 2000;89(2):465-471. doi:10.1152/jappl.2000.89.2.465
26. Stanaway FF, Gnjdjic D, Blyth FM, et al. How fast does the Grim Reaper walk? Receiver operating characteristics curve analysis in healthy men aged 70 and over. *BMJ*. 2011;343(7837):8-11. doi:10.1136/bmj.d7679
27. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(10):1059-1064. doi:10.1093/gerona/61.10.1059
28. Landi F, Liperoti R, Russo A, et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: Results from the iLSIRENTE study. *Clin Nutr*. 2012;31(5):652-658. doi:10.1016/j.clnu.2012.02.007
29. Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail olderpersons aged 80 years and older: Results from iLSIRENTE study. *Age Ageing*. 2013;42(2):203-209. doi:10.1093/ageing/afs194
30. Manrique-Espinoza B, Salinas-Rodríguez A, Rosas-Carrasco O, Gutiérrez-Robledo LM, Avila-Funes JA. Sarcopenia Is Associated With Physical and Mental Components of Health-Related Quality of Life in Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(7):636.e1-636.e5. doi:10.1016/j.jamda.2017.04.005
31. Visvanathan R, Chapman I. Preventing sarcopaenia in older people. *Maturitas*. 2010;66(4):383-388. doi:10.1016/j.maturitas.2010.03.020
32. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: Molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(3):197-207. doi:10.1002/jcsm.12043
33. Benavent-Caballer V, Rosado-Calatayud P, Segura-Ortí E, Amer-Cuenca JJ, Lisón JF. Effects of three different low-intensity exercise interventions on physical performance, muscle CSA and activities of daily living: A randomized controlled trial. *Exp Gerontol*. 2014;58:159-165. doi:https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.08.004
34. Ceglia L, Harris SS. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(2):151-162. doi:10.1007/s00223-012-9645-y

35. Sinha A, Hollingsworth KG, Ball S, Cheetham T. Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):509-513. doi:10.1210/jc.2012-3592
36. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, et al. Nutritional Recommendations for the Management of Sarcopenia. *jamda.* 2010;11(6):391-396. doi:10.1016/j.jamda.2010.04.014.Nutritional
37. Soysal P, Işık AT, Sümer F HM. *Geriatrici Pratiğinde Geriatrik Sendromlar.* 1st ed.; 2018.
38. Zanchi NE, Nicastro H, Lancha AH. Potential antiproteolytic effects of L-leucine: Observations of in vitro and in vivo studies. *Nutr Metab.* 2008;5(1):1-7. doi:10.1186/1743-7075-5-20
39. Onder G, Della Vedova C, Landi F. Validated treatments and therapeutics perspectives regarding pharmacological products for sarcopenia. *J Nutr Heal Aging.* 2009;13(8):746-756. doi:10.1007/s12603-009-0209-4
40. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-180. doi:10.1007/s10654-013-9771-5
41. Groop LC, Widén E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? *Diabetologia.* 1993;36(12):1326-1331. doi:10.1007/BF00400814
42. Del Prato S, Leonetti F, Simonson DC, Sheehan P, Matsuda M, DeFronzo RA. Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia.* 1994;37(10):1025-1035. doi:10.1007/BF00400466
43. Timothy Garvey W, Birnbaum MJ. *1 Cellular Insulin Action and Insulin Resistance.* Vol 7.; 1993. doi:10.1016/S0950-351X(05)80237-X
44. Çolak R. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde inkretinler. *Ondokuz Mayıs Univ Tıp Derg.* 2012;29:30-38. doi:10.5835/jecm.omu.29.s1.007
45. Association AD. 10. Older Adults. *Diabetes Care.* 2016;39(Supplement 1):S81 LP-S85. doi:10.2337/dc16-S013
46. Chelliah A, Burge MR. Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: Causes and strategies for prevention. *Drugs and Aging.* 2004;21(8):511-530. doi:10.2165/00002512-200421080-00003
47. De Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: Randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2010;340(7757):1177. doi:10.1136/bmj.c2181
48. Mooradian AD, Chehade J, Thurman JE. The role of thiazolidinediones in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol.* 2002;1(1):13-20. doi:10.2165/00024677-200201010-00002
49. Gentilcore D, Vanis L, Wishart JM, Rayner CK, Horowitz M, Jones KL. The alpha (α)-glucosidase inhibitor, acarbose, attenuates the blood pressure and splanchnic blood flow responses to intraduodenal sucrose in older adults. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2011;66 A(8):917-924. doi:10.1093/gerona/glr086
50. Cayea D, Boyd C, Durso SC. Individualising therapy for older adults with diabetes mellitus. *Drugs and Aging.* 2007;24(10):851-863. doi:10.2165/00002512-200724100-00005
51. Ates Bulut E, Sahin Alak ZY, Dokuzlar O, et al. Cognitive and metabolic outcomes of vildagliptin addition to the therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: 26 week follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020;88(November 2019):104013.

- doi:10.1016/j.archger.2020.104013
52. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669 LP - 2701. doi:10.2337/dc18-0033
 53. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016;134(10):752-772. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887
 54. Tanwani LK. Insulin therapy in the elderly patient with diabetes. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(1):24-36. doi:10.1016/j.amjopharm.2011.02.006
 55. Association AD. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021 *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement 1):S73 LP-S84. doi:10.2337/dc21-S006
 56. Association AD. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021 *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement 1):S111 LP-S124. doi:10.2337/dc21-S009
 57. Vincent MA, Montagnani M, Quon MJ. Molecular and physiologic actions of insulin related to production of nitric oxide in vascular endothelium. *Curr Diab Rep*. 2003;3(4):279-288. doi:10.1007/s11892-003-0018-9
 58. Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, et al. Insulin Treatment Attenuates Decline of Muscle Mass in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *Calcif Tissue Int*. 2017;101(1):1-8. doi:10.1007/s00223-017-0251-x
 59. Wang X, Hu Z, Hu J, Du J, Mitch WE. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: Activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology*. 2006;147(9):4160-4168. doi:10.1210/en.2006-0251
 60. Shea MK, Nicklas BJ, Marsh AP, et al. The effect of pioglitazone and resistance training on body composition in older men and women undergoing hypocaloric weight loss. *Obesity*. 2011;19(8):1636-1646. doi:10.1038/oby.2010.327
 61. Krawiec BJ, Nystrom GJ, Frost RA, Jefferson LS, Lang CH. AMP-activated protein kinase agonists increase mRNA content of the muscle-specific ubiquitin ligases MAFbx and MuRF1 in C2C12 cells. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2007;292(6):1555-1567. doi:10.1152/ajpendo.00622.2006
 62. Salminen A, Kaarniranta K. AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network. *Ageing Res Rev*. 2012;11(2):230-241. doi:10.1016/j.arr.2011.12.005
 63. Laksmi PW, Setiati S, Tamin TZ, et al. Effect of Metformin on Handgrip Strength, Gait Speed, Myostatin Serum Level, and Health-related Quality of Life: A Double Blind Randomized Controlled Trial among Non-diabetic Pre-frail Elderly Patients. *Acta Med Indones*. 2017;49(2):118-127.
 64. Paolisso G, Monami M, Marfella R, Rizzo MR, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the elderly: More benefits or risks? *Adv Ther*. 2012;29(3):218-233. doi:10.1007/s12325-012-0008-x
 65. Buteau J. GLP-1 receptor signaling: effects on pancreatic β -cell proliferation and survival. *Diabetes Metab*. 2008;34(SUPPL. 2):73-77. doi:10.1016/S1262-3636(08)73398-6
 66. Giannocco G, Oliveira KC, Crajoinas RO, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition upregulates GLUT4 translocation and expression in heart and skeletal muscle of spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2013;698(1-3):74-86. doi:10.1016/j.ejphar.2012.09.043

67. Chai W, Dong Z, Wang N, et al. Glucagon-like peptide 1 recruits microvasculature and increases glucose use in muscle via a nitric oxide-dependent mechanism. *Diabetes*. 2012;61(4):888-896. doi:10.2337/db11-1073
68. Werner U, Haschke G, Herling AW, Kramer W. Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Regul Pept*. 2010;164(2):58-64. doi:https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.05.008
69. Rizzo MR, Barbieri M, Fava I, et al. Sarcopenia in Elderly Diabetic Patients: Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(10):896-901. doi:10.1016/j.jamda.2016.04.016
70. Yabe D, Nishikino R, Kaneko M, Iwasaki M, Seino Y. Short-term impacts of sodium/glucose co-transporter 2 inhibitors in Japanese clinical practice: Considerations for their appropriate use to avoid serious adverse events. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(6):795-800. doi:10.1517/14740338.2015.1034105
71. Tsurutani Y, Nakai K, Inoue K, et al. Comparative study of the effects of ipragliflozin and sitagliptin on multiple metabolic variables in Japanese patients with type 2 diabetes: A multicentre, randomized, prospective, open-label, active-controlled study. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(11):2675-2679. doi:https://doi.org/10.1111/dom.13421
72. Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo MET. Ace inhibitors as a therapy for sarcopenia - Evidence and possible mechanisms. *J Nutr Heal Aging*. 2008;12(7):480-485. doi:10.1007/BF02982709
73. Henriksen EJ, Jacob S. Modulation of metabolic control by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *J Cell Physiol*. 2003;196(1):171-179. doi:10.1002/jcp.10294
74. Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, et al. Relation of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Treatment to Insulin-Like Growth Factor-1 Serum Levels in Subjects >65 Years of Age (the InCHIANTI Study). *Am J Cardiol*. 2006;97(10):1525-1529. doi:10.1016/j.amjcard.2005.11.089
75. Aschner P, Aguilar-Salinas C, Aguirre L, et al. Diabetes in South and Central America: an update. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):238-243. doi:10.1016/j.diabres.2013.11.010
76. Isik AT, Soysal P. Dementia-Related Results of "Costs of Medication in Older Patients: Before and After Comprehensive Geriatric Assessment." *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2018;33(8):497-499. doi:10.1177/1533317518802434
77. Soysal P, Yay A, Isik AT. Does vitamin D deficiency increase orthostatic hypotension risk in the elderly patients? *Arch Gerontol Geriatr*. 2014;59(1):74-77. doi:10.1016/J.ARCHGER.2014.03.008
78. Sugimoto K, Tabara Y, Ikegami H, et al. Hyperglycemia in non-obese patients with type 2 diabetes is associated with low muscle mass: The Multicenter Study for Clarifying Evidence for Sarcopenia in Patients with Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig*. 2019;10(6):1471-1479. doi:10.1111/jdi.13070
79. Kim TN, Park MS, Yang SJ, et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care*. 2010;33(7):1497-1499. doi:10.2337/dc09-2310
80. Seok WP, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: The health, aging, and body composition study. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1507-1512. doi:10.2337/dc06-2537
81. Seok WP, Goodpaster BH, Jung SL, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(11):1993-1997. doi:10.2337/dc09-0264
82. Wang T, Feng X, Zhou J, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly. *Sci Rep*. 2016;6(April):1-7.

- doi:10.1038/srep38937
83. Kalyani RR, Metter EJ, Egan J, Golden SH, Ferrucci L. Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging. *Diabetes Care*. 2015;38(1):82-90. doi:10.2337/dc14-1166
 84. Yoon JW, Jang HC. Hyperglycemia is associated with impaired muscle quality in older men with diabetes: The Korean Longitudinal study on health and aging (Diabetes Metab J 2016;40:140-6). *Diabetes Metab J*. 2016;40(3):250-251. doi:10.4093/dmj.2016.40.3.250
 85. Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuates the decline of skeletal muscle mass in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(2). doi:10.1002/dmrr.2957
 86. Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2010;12(5):442-451. doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01204.x
 87. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49(11):2564-2571. doi:10.1007/s00125-006-0416-z

EKLER

Güç	4,5 kg kaldırırken ne kadar zorluk yaşıyorsunuz?	Yaşamıyorum – 0 Nadiren yaşıyorum – 1 Sıklıkla yaşıyorum - 2
Yürüme	Oda içerisinde yürürken ne kadar zorluk yaşıyorsunuz?	Yaşamıyorum – 0 Nadiren yaşıyorum – 1 Sıklıkla yaşıyorum - 2
Sandalyeden kalkma	Yataktan veya sandalyeden kalkarken ne kadar zorluk yaşıyorsunuz?	Yaşamıyorum – 0 Nadiren yaşıyorum – 1 Sıklıkla yaşıyorum - 2
Merdiven çıkma	10 kat merdiven çıkarken ne kadar zorluk yaşıyorsunuz?	Yaşamıyorum – 0 Nadiren yaşıyorum – 1 Sıklıkla yaşıyorum - 2
Düşme	Son 1 yıl içerisinde kaç kez düştünüz?	Yok – 0 4’den az – 1 4 ve fazla ise - 2

SARC – F Kriterleri