



**TC.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EğİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**TİP 2 DİYABETİN GERİATRİK POPÜLASYONDA
BİLİŞSEL VE RUHSAL FONKSİYONLARA ETKİSİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayfer MEMİŞ YAKIŞIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



**TC.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**TİP 2 DİYABETİN GERİATRİK POPÜLASYONDA
BİLİŞSEL VE RUHSAL FONKSİYONLARA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayfer MEMİŞ YAKIŞIK

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Hande PEYNİRCİ**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkânı bulduğum, tüm şefkatiyle her zaman yanımda olduğunu hissettiren Prof. Dr. Abdülbaki Kumbasar hocama, Prof. Dr. Ömür Tabak ve Doç. Dr. Murat Akarsu hocalarıma,

Tez çalışmamın her aşamasıyla titizlikle ilgilenen, yardımını ve güler yüzünü esirgemeyen Doç. Dr. Hande Peynirci hocama,

Eğitimimde çok büyük emeği olan, yol gösteren tüm Yandal uzmanlarıma, İç Hastalıkları uzmanlarıma, asistanlığın hem güzelliklerini hem zorluklarını birlikte yaşadığımız dostlarım Beyza ve Raye' ye, çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde sevgisiyle yanımda olan, bu onurlu mesleği yapabilmem için her türlü fedakarlığı gösteren, her şeyi borçlu olduğum canım annem, babam ve biricik kardeşime,

Sevgisini ve sabrını her zaman hissettiren, bu süreçte en büyük destekçim sevgili eşim Fikri'ye ve gülüşüyle dünyamızı güzelleştiren Ece'me

Sonsuz Teşekkür Ederim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. YAŞLANMA.....	2
2.2. NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLER VE DİYABET.....	3
2.2.1. Beynin Nörobilişsel İşlevleri	3
1) Bellek.....	4
2) Yürütücü İşlevler.....	4
3) Dil.....	4
4) Görsel ve Uzamsal İşlevler.....	4
5) Dikkat.....	4
2.2.2. Bilişsel Bozulmanın Evreleri.....	4
1) Yaşlanmaya Bağlı Bellek Bozukluğu	4
2) Yaşlanmaya Bağlı Bilişsel Bozukluk.....	5
3) Hafif Bilişsel Bozukluk.....	5
4) Demans.....	5
2.2.3. Diyabette Bilişsel Bozukluklar.....	6
2.2.4. Diyabet ve Depresyon İlişkisi.....	7
2.2.5. Diyabeti Olan Yaşlılarda Nöropsikiyatrik Değerlendirme.....	8
1) Standardize Mini Mental Test (SMMT).....	8
2) Geriatrik Depresyon Skalası (GDS).....	8
2.3. DİABETES MELLİTUS.....	9
2.3.1. Diyabet Tanı Kriterleri, Semptomları ve Sınıflaması.....	9
1) Tip 1 Diabetes Mellitus.....	10
2) Tip 2 Diabetes Mellitus.....	11

2.3.2. Diyabet Komplikasyonları.....	11
2.3.3. Yaşlılarda Diyabet.....	11
1) Tedavi Hedefleri.....	12
2) Farmakolojik Tedavi Seçimi.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. ÇALIŞMANIN YAPILDIĞI YER VE HASTA SEÇİMİ.....	16
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI.....	17
3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN ANKETLER.....	17
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	18
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ.....	37
7. KAYNAKLAR.....	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACCORD:** Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
- ADA:** Amerikan Diyabet Birliği- American Diabetes Association
- APG:** Açlık Plazma Glukozu
- ALT:** Alanin Aminotransferaz
- AST:** Aspartat Aminotransferaz
- BAG:** Bozulmuş Açlık Glukozu
- BGT:** Bozulmuş Glukoz Toleransı
- DM:** Diabetes Mellitus
- DPP-4 İNHİBİTÖRÜ:** Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- DSST:** Rakam-Sembol Değiştirme Testi- Digit Symbol Substitution Test
- GDS:** Geriatrik Depresyon Skalası
- GFR:** Glomerüler Filtrasyon Hızı
- HbA1c:** Glikolize Hemoglobin
- HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein- High Density Lipoprotein
- LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein- Low Density Lipoprotein
- OAD:** Oral Antidiyabetik
- OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi
- PG:** Plazma Glukozu
- SMMT:** Standardize Mini Mental test- Mini Mental State Examination(MMSE)
- SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ:** Sodyum- Glukoz Ko-Transporter-2 İnhibitörü
- TÜİK:** Türkiye İstatistik Kurumu
- VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO-1: Demans sınıflaması

TABLO-2: Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizma bozuklukları tanı kriterleri

TABLO-3: Diyabetin etiyolojik sınıflaması

TABLO-4: İnsülin tipleri ve etki süreleri

TABLO-5: Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet ve ek hastalık yönünden karşılaştırılması

TABLO-6: Hasta ve kontrol gruplarının Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test puanlarının karşılaştırılması

TABLO-7: Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test puanlarının karşılaştırılması

TABLO-8: Eğitim düzeyine göre Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test puanlarının karşılaştırılması

TABLO-9: Hasta ve kontrol gruplarında ek hastalık varlığına göre Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test puanlarının karşılaştırılması

TABLO-10: Hasta ve kontrol gruplarının vücut kitle indeksi ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

TABLO-11: Vaka grubunda yaş, GFR, mikroalbuminüri, kreatinin ve trigliserit düzeylerinin Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test skorlarıyla ilişkisi

TABLO-12: Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test puanlarının diyabet süresi, vücut kitle indeksi ve HbA1c değerleriyle ilişkisi

TABLO-13: Diyabet tanılı hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı

TABLO-14: Diyabet tanılı hastalarda ilaç kullanım durumuna göre Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test puanlarının karşılaştırılması

TABLO-15: HbA1c<7 olan hastalar ve kontrol grubunun Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test puanlarının karşılaştırılması

TABLO-16: HbA1c $\geq$ 7 olan hastalar ve kontrol grubunun Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test puanlarının karşılaştırılması

TABLO-17: Farklı değişkenlerin Standardize Mini Mental Test üzerindeki etkilerine ilişkin kurulan lineer regresyon modeli



ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL-1: Türkiye İstatistik Kurumu 2022 verileri doğrultusunda yaş gruplarına göre beklenen nüfus oranı

ŞEKİL-2: Tip 2 Diyabetli hastalarda bilişsel gerileme nedenleri

ŞEKİL-3: Tip 2 Diabetes mellitusta hiperglisemi ve antidiyabetiklerin etki mekanizması



ÖZET

Giriş ve Amaç: Diyabetin bilişsel fonksiyon bozuklukları açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir. Biz çalışmamızda Tip 2 diyabetli yaşlılarda ve kontrol grubunda Standardize Mini Mental Test (SMMT) ile bilişsel fonksiyonları değerlendirdik. Ayrıca diyabetli bireylerde diyabet süresinin, ek hastalık varlığının kontrol durumunun, laboratuvar değerlerinin, tedavi tercihlerinin, SMMT skorları üzerine etkisi araştırıldı.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza, Ekim 2022- Aralık 2022 tarihleri arasında iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniklerine Tip 2 diyabet tanısı ile başvuran 65 yaş üzeri 84 kişi hasta grubuna ve benzer yaş, demografik özelliklere sahip diyabeti bulunmayan 79 kişi kontrol grubuna dahil edildi. Her iki gruba da Standardize Mini Mental Test (SMMT) ve Geriatrik Depresyon Skalası (GDS) uygulandı. Diyabetik grupta diyabet süresinin, ek hastalık varlığının, HbA1c, Kreatinin, GFR, total kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit, Mikroalbumüri düzeylerinin, seçilen tedavilerin kognitif fonksiyonlar ile ilişkisini incelendi.

Bulgular: Diyabetik grupta kontrol grubuna göre SMMT toplam skoru, Hesap yapma ve Hatırlama skoru anlamlı olarak düşük, GDS skoru ise anlamlı yüksek saptandı (p değeri sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$; $p=0.005$). Ayrıca diyabet süresinin, eğitim düzeyinin, ek hastalık varlığının, HbA1c düzeyinin, insülin kullanımının bilişsel performans düzeyiyle ilişkili olduğu görüldü.

Sonuç: Diyabet yaşlanmayla birlikte hızlanan bilişsel gerilemeye katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle diyabetli bireylerin rutin poliklinik muayenelerinde bilişsel işlevleri de değerlendirilmelidir. Hafif bilişsel bozukluğun erken tespit edilmesiyle hem bilişsel gerileme yavaşlatılabilir hem de diyabet öz yönetimi sağlanarak diyabetik komplikasyonların gelişmesi engellenebilir.

ABSTRACT

Introduction and Purpose: It is known that diabetes is a risk factor for cognitive dysfunction. In our study, we evaluated cognitive functions with the Standardized Mini Mental State Examination (sMMSE) in the elderly with Type 2 diabetes and in the control group. We investigated the effect of disease duration, control status, treatment preferences and presence of additional disease on sMMSE scores in individuals with diabetes.

Materials and Methods: 84 patients over 65 years of age with a diagnosis of Type 2 diabetes who applied to the internal medicine and endocrinology outpatient clinics between October 2022 and December 2022 and 79 patients with similar age and demographic characteristics without diabetes were included in our study. Standardized Mini Mental State Examination (sMMSE) and Geriatric Depression Scale (GDS) were applied to both groups. We examined the relationship between diabetes duration, insulin use, presence of additional disease, HbA1c, total cholesterol, HDL, LDL, Triglyceride, Creatinine, GFR, Microalbuminuria levels and cognitive functions in the diabetic group.

Results: Standardized Mini Mental State Examination (sMMSE) total score, Calculation and Remembering scores were significantly lower in the diabetic group compared to the control group, while the Geriatric Depression Scale (GDS) score was found to be significantly higher (p value, respectively, $p < 0.001$, $p < 0.001$), $p < 0.001$; $p = 0.005$). In addition, it was observed that the duration of diabetes, insulin use, education level, presence of additional disease, and HbA1c level were associated with cognitive performance level.

Conclusion: Diabetes contributes to cognitive decline that accelerates with aging. Therefore, cognitive functions of individuals with diabetes should also be evaluated in routine outpatient clinic examinations. With the early detection of mild cognitive impairment, cognitive decline can be slowed down and complications will be prevented by providing diabetes self-manageme

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Hastalığın %90-95' ini oluşturan Tip 2 diyabette geleneksel olarak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar bilinmektedir. Zihinsel yetenek ve bilişte ilerleyici azalmalar ise diyabetin yeni yeni fark edilen komplikasyonlarından. Hastalığın kontrol altında tutulmasının bu komplikasyonları geciktirmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (1).

Tüm bunlara rağmen diyabetik hastaların poliklinik kontrollerinde bilişsel fonksiyonları rutin olarak değerlendirilmemektedir. Bu da bilişsel işlev bozukluklarının erken saptanmasını ve tedavi edilebilmesini engellemektedir.

Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için Standardize Mini Mental Test (SMMT) dünyaca yaygın olarak kullanılmaktadır. Poliklinik muayenesinde kısa bir eğitimle, herhangi bir araç gerektirmeksizin, yaklaşık 10 dakikada uygulanabilir olması hastaların rutin muayenelerinde kullanılmasını kolaylaştırmaktadır (2, 3).

Biz bu çalışmamızda, diyabetik hastaların bilişsel fonksiyonlarının diyabet kontrol durumu, diyabet süresi, kullandığı ilaçlar, HbA1c, lipit, mikroalbuminüri düzeyleri ile ilişkisini SMMT kullanarak tespit etmeyi amaçladık. Bu süreçte SMMT skorlarını yanıltabileceğinden dolayı hastalardaki depresyon varlığını dışlamak için Geriatrik Depresyon Skorunu (GDS) kullandık. Geriatrik depresyon skoru 14 ve üzerinde olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

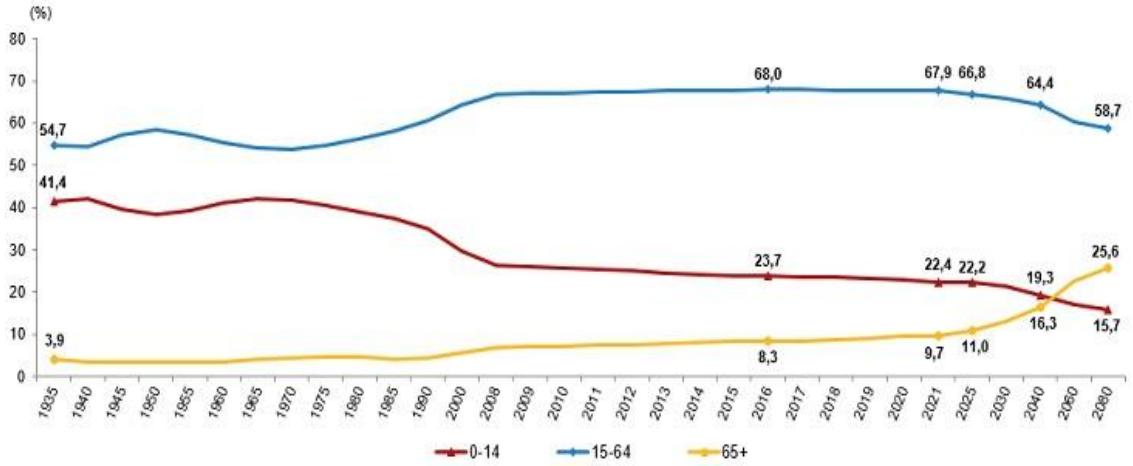
2.GENEL BİLGİLER

2.1. YAŞLANMA

Yaşlanma; hücre, doku ve organlar düzeyinde engellenmesi mümkün olmayan, yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin görüldüğü fizyolojik bir süreçtir (4). Bu biyolojik değişimlerin yanı sıra psikolojik ve sosyoekonomik değişimlerin de görüldüğü, yaşam boyu geri dönüşümü olmayan ancak hızı azaltılabilir bir evredir. Yaşlılık ile sonuçlanan bu süreç, toplumdan topluma hatta aynı toplum içerisinde yaşayan bireyler arasında hem başlama zamanı hem ilerleme hızı açısından değişkenlik gösterir. Kişilerin sahip olduğu genetik özelliklerin yanında seçtikleri yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları, maruz kaldıkları çevresel faktörler, kronik hastalıkları, sosyoekonomik düzeyleri gibi değişkenler yaşlanma sürecinde de belirleyici olur. Bu nedenle yaşlı nüfus heterojen bir özelliğe sahiptir. Aynı yaşta bulunan bireyler birbirinden farklı günlük yaşam aktivitesi kapasitesine, farklı üretkenlik ve kırılganlık seviyesine sahip olabilirler. Bu nedenle yaşlılık için birçok sınıflama yapılmıştır.

Kronolojik yaşlanma; kişinin doğduğu günden, içinde bulunduğu ana kadar geçen sürenin yıllık zaman dilimleri baz alınarak ölçeklendirilmesidir (5). Yaşlanmayı çevresel faktörlere uyum sağlayabilme yeteneğinin azalması olarak tanımlayan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kronolojik olarak 65 yaşı sınır kabul eder. 65-74 arasını “genç yaşlı”, 74-84 arasını “orta yaşlı”, 85 sonrasında ise “ileri yaşlı” dönemi olarak tanımlar (6, 7).

Kişinin vücudunda zamanla oluşmuş yıpranmayı tanımlamak için biyolojik yaşlanma; zihinsel becerilerindeki kaybı, olaylara uyum yeteneğindeki azalmayı, motivasyon kaybını ifade etmek için psikolojik yaşlanma; toplum içinde statü, sosyal ilişkiler ve rollerdeki değişimi, emeklilik ve gelir kaybını belirlemek için sosyal, toplumsal ve ekonomik yaşlanma şeklinde sınıflamalar da bulunmaktadır (8, 9).



Şekil-1: Türkiye İstatistik Kurumu 2022 verileri doğrultusunda yaş gruplarına göre beklenen nüfus oranı (11)

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2019 yılında 60 yaş üzeri kişi sayısı 1 milyar olarak tahmin edilirken, bu sayının 2030'da 1,4 milyara ve 2050 yılına kadar 2.1 milyara ulaşacağı varsayılmaktadır (10). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2022 verilerine göre de toplam nüfus içerisindeki yaşlı oranında belirgin artış saptanmıştır. 2080 yılına kadar beklenen tahmini yaşlı oranı Şekil-1 de gösterilmiştir (11). 0-14 yaş oranının giderek azalıp, 65 yaş üstü oranının arttığı ve “demografik dönüşüm” olarak isimlendirilen bu durumun, yaşlı bağımlılık oranını da yükselteceği ve 2025 yılında bu oranın %16 olacağı beklenmektedir.

Artan bu yaşlı nüfus fiziksel, ruhsal, sosyal ve ekonomik açıdan çevreye bağımlı bireyleri beraberinde getirmekte ve sağlık hizmetleri açısından da ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Bu sorunla mücadele edebilmek için toplumların “başarılı ve sağlıklı yaşlanması” hedeflenmektedir. DSÖ tarafından başarılı yaşlanma; kişilerin yaşlanma sürecinde bilişsel ve fiziksel yeteneklerini, hayat standartlarını koruyabilmesi, sosyalleşme ve güvenlik ihtiyacını sağlayabilmesi, hayata olumlu bakış açısını ve psikolojik iyilik halini sürdürebilmesi olarak tanımlanmaktadır (12, 13).

2.2. NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLER VE DİYABET

2.2.1. Beynin Nörobilişsel İşlevleri

Bilişsel işlev; düşünebilme, hatırlayabilme, yargılayarak problem çözebilme gibi bilginin kazanılması için gerekli üst düzey beyin işlevlerini ve bunlarla bağlantılı

bellek, yürütücü işlevler, dil, görsel ve uzamsal işlevler, dikkat, planlama, algılama, canlandırma, duygulanım gibi fonksiyonlarını kapsar. Nöropsikoloji bilimine göre, tüm bu zihinsel becerilerin sağlanabilmesi için farklı beyin yapı ve bölgelerinin uyumlu ve sağlıklı işleyişi gereklidir (14, 15).

1. Bellek: Bilginin algılanması, kaydedilmesi ve yeniden anımsanmasını içerir. Zamansal olarak anlık ve uzun süreli bellek; içeriğine göre ise semantik, epizodik, prosedürel, algısal ve işleyen bellek olarak sınıflandırılır (16).

2. Yürütücü işlevler: Bedenimizden ve dışarıdan gelen duyuları birleştirme, yapılandırma, sıralama, uygun motor tepkiyi seçebilme ve sonuçlarını öngörebilme, davranışı başlatma ve tamamlama gibi çoklu görevleri yürütebilmemizi sağlayan zihinsel süreçlerdir (17, 18). Yürütme becerisinden frontal ve prefrontal korteks yapıları sorumludur. Alexander Luria frontal lobu “entelektüel aktiviteyi organize etmek için gerekli araç” olarak tanımlamıştır. (19)

3. Dil: Dilin girdi tarafı sözcükleri oluşturan harflerin ve seslerin algılanması, cümlelerin kavranması; çıkış kısmı ise sözel ifade üretme, isimlendirme ve sözel akıcılıkla ilişkilidir (20).

4. Görsel ve uzamsal işlevler: Görsel bilgilerin algılanmasını, tanınmasını ve aralarındaki uzaysal ilişkilerin saptanabilmesini sağlar. Bu sayede gördüğümüz nesneleri beynimizde kayıtlı bilgiler ile karşılaştırarak tanımlayabiliriz (21, 22).

5. Dikkat: Aktif, pasif, seçici, değişen, bölünmüş, sürdürülen, odaklanmış dikkat gibi öğelerin beraberce çalışması sonucunda oluşan kavramdır. Bellek ile yakından ilişkilidir ve bellek bozukluklarında dikkat olumsuz etkilenir.

2.2.2. Bilişsel Bozulmanın Evreleri

Sağlıklı yaşlanma süreci de ince bilişsel bozulmayı içerdiğinden, normal ve hastalığa bağlı bilişsel gerilemenin ayrımı önemlidir.

1. Yaşlanmaya bağlı bellek bozukluğu: Neredeyse tüm yaşlı bireylerde nörodejenerasyona bağlı karakteristik değişiklikler görülmektedir (23). Crook ve

arkadaşları (1986) bunu bellekteki kademeli bozulma olarak tanımlamış ve entelektüel aktivitelerde azalma ile kendini gösterdiğini bildirmiştir. Bu kişilerde bellek dışında bir bilişsel fonksiyon bozukluğu beklenmemektedir (24).

2. Yaşlanmaya bağlı bilişsel bozukluk: Yaşamın 3. dekadından itibaren akıl yürütme, işlem hızı, epizodik bellek ve uzamsal görselleştirme gibi temel bilişsel yetenekler azalmaya başlar (25). Bu azalma her yaşlıda farklı nicelik ve nitelikte görülebilir. “Akışkan beceriler” olarak adlandırılan yetenekler; bellek, muhakeme ve bilginin entegrasyonu ile problem çözmeye dayanır ve daha belirgin azalma eğilimindedir (26). Buna karşın tekrarlanan, deneyimle öğrenilen kelime haznesi gibi bilgi birikimleri “kristalize beceriler” olarak tanımlanır ve yaşam boyu daha çok korunma eğilimindedir.

3. Hafif bilişsel bozukluk: Demansın sadece yaşa bağlı bilişsel gerilemenin uç noktasını temsil ettiği gibi bir yanılgı vardır. İleri yaşta demansın artmış prevalansı düşünüldüğünde, normatif ve normatif olmayan yaşlanmayı ayırt etmek kolay değildir. Bu nedenle yaşlanmaya bağlı bilişsel bozukluk ile demans arasında ‘hafif bilişsel bozukluk’ kavramı ortaya çıkmıştır (27). Hafif bilişsel bozulmanın birçok tanımı bulunmakla birlikte çoğunlukla kabul edilen, işlev kaybı olmaksızın yaşlılarına kıyasla daha fazla hafıza bozukluğu olmasıdır. Bu grupta en fazla görülen bilişsel bozukluk yeni bilginin öğrenilebilmesi ve anımsanabilmesidir (28). Petersen ve arkadaşları tarafından ortalama yaşın 74 olduğu, 1616 geriatric hastanın incelendiği meta-analizde hafif bilişsel bozukluktan demansa ilerlemenin yaklaşık yıllık %10 olduğu tespit edilmiştir (29). Bu nedenle, erken tanı bu grup için önem arz etmektedir.

4. Demans: Öğrenme, hafıza, oryantasyon, kişilik, dil gibi işlevlerin bozulması ile kendini gösteren, kişinin sosyal yaşamını etkileyen ve farklı bir zihinsel bozuklukla açıklanamayan progresif nörodejeneratif bir merkezi sinir sistemi rahatsızlığının genel adıdır. Demansın en sık nedeni Alzheimer hastalığıdır ve yaklaşık %50-80’ ini oluşturur (30). Diğer hastalıklar Tablo 1’de gösterilmiştir (31).

Tablo 1. Demans sınıflaması (31)

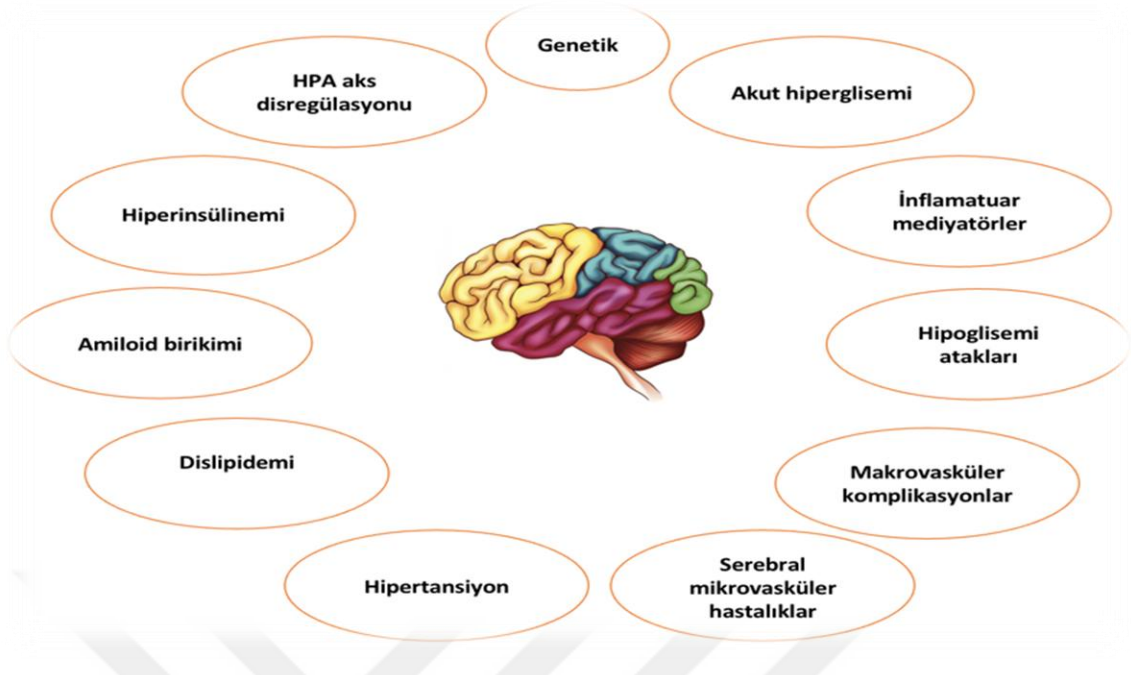
• Alzheimer hastalığı • Parkinson hastalığı • Huntington demansı • Frontotemporal demans • Pick hastalığı • Progresif multifokal lökoensefalopati • Progresif supranükleer palsi • Depresyon ve psödodemans • Lewy cisimcikli demans • Enfeksiyon • Normal basınçlı hidrocefali ○ Subdural hematoma	• Vasküler demans ○ Multienfarkt demans ○ Stratejik konumlu enfarkt ○ Multiple subkortikal laküner enfarkt ○ Tip 1,2 ve 3'ün kombinasyonu ○ Tek ya da multiple hemarajik serebral lezyonlar ○ Binswanger'in subkortikal arteriyosklerotik lökoensefalopatisi ○ Subkortikal demanslar ○ Alzheimer tip demans ve vasküler demansın kombine şekli
--	---

2.2.3. Diyabette Bilişsel Bozukluklar

Diyabet, bilişsel gerilemede artış ve demans riski ile ilişkilidir (32). Diyabetik hastalarla yapılan yakın tarihli bir meta analizde diyabeti olmayan yaşlılarına kıyasla demans, Alzheimer ve vasküler demans riskinin sırasıyla %73, %56 ve %127 arttığı bildirilmiştir (33). ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) çalışması da tip 2 diyabetli bireylerde, HbA1c (glükolize hemoglobin) yüksekliğinin düşük bilişsel işlevle orantılı olduğunu göstermiştir (34). Aynı şekilde Alzheimer demansı olan bireylerde de diyabet görülme sıklığı artmıştır. Bu nedenle 65 yaş üstü diyabetik bireylerin nörobilişsel açıdan yılda en az bir kez değerlendirilmesi önerilir.

Tip 2 diyabet ile demans arasındaki ilişkiyi açıklayabilen mekanizmalar tam olarak bilinmemekle beraber multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Tip 2 diyabette bilişsel fonksiyonları etkilediği öne sürülen faktörler Şekil-2'de gösterilmiştir (35).

Bilişsel bozulmayı erken tespit etmenin diyabet öz yönetimi için de önemli etkileri bulunmaktadır. İnsülin dozlarının hesaplanmasındaki hatalarda, öğün ve ilaç dozlarının atlanmasında, kan glukoz ölçümlerinin takip edilememesinde, karbonhidrat sayımındaki güçlüklerde, sık hipoglisemi atakları sonucu kontrol sağlanamayan geriatric hastalarda bilişsel bozukluk mutlaka akla gelmelidir (32). Klinisyenin diyabet tanısı konulduğunda tedavi hedeflerini ve seçimlerini belirlerken



(HPA aks: hipotalamik- pitüiter- adrenal aks)

Şekil-2: Tip 2 diyabetli hastalarda bilişsel gerileme nedenleri (35)

hastanın bilişsel becerilerini gözden geçirmesi; ilerleyen dönemde ise diyabet varlığının bilişsel fonksiyonlarda gerilemeye neden olabileceğinden aralıklı tarama testleri uygulaması gerekmektedir. Bunun için Mini Mental Test, Mini-Cog Testi ve Montreal Kognitif Değerlendirme Testi gibi basit tarama araçlarından birisi seçilebilir (36). Bilişsel bozukluğu ve işlevsel bağımlılığı tespit edilen hastalarda glisemik hedefler bireyselleştirilmiş tedavinin bir parçası olarak makul ölçüde değiştirilebilir.

2.2.4. Diyabet ve Depresyon İlişkisi

Diyabette psikolojik iyilik hali, diyabet bakımı ve kendi kendine yönetiminin çok önemli bir parçasıdır. Özellikle hastaların tanı anında, tıbbi durumları değiştiğinde, yoğun tedaviye ihtiyaç duyulduğunda ve komplikasyonlar saptandığında psikolojik olarak hassasiyet göstermeleri olağandır. Diyabet yönetiminin getirdiği sürekli davranışsal faaliyetler (ilaç dozu, sıklığı; kan şekerinin, besin alımının ve fiziksel aktivitenin takibi) ve hastalığın ilerleyebileceğinin bilinmesi zamanla anksiyete ve depresyon ile sonuçlanabilmektedir. Psikolojik durumdaki bir bozulmanın oluşmasını beklemek yerine psikososyal değerlendirmeyi rutin bakıma dahil etmek gerekir (37) Bunun için Geriatrik Depresyon Skalası, Beck

Depresyon Ölçeği, Epidemiyolojik Araştırmalar Merkezi Depresyon Ölçeği (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale -CES-D) gibi birçok ölçek kullanılmaktadır (38). Erken tanı ve tedavi ile hastanın öz yönetim becerileri artırılarak tedavi hedefine daha kolay ulaşılacaktır.

2.2.5. Diyabeti Olan Yaşlılarda Nöropsikiyatrik Değerlendirme

1. Standardize Mini Mental Test (SMMT): Mini mental test ilk olarak Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında yayınlanmış; uygulayıcılar arasındaki değişkenliği azaltmak için 1997 yılında Molly ve Standish tarafından standardize edilmiştir (2, 3). Bu standardize form Gürgen ve arkadaşları tarafından 2002 yılında dilimize çevrilmiş ve yaşlılarda geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (Ek-1) (39). Testle ilgili kısa bir eğitim almış klinisyen tarafından yaklaşık 10 dakikada uygulanabiliyor olması testin yaygın kullanımını sağlamıştır. Test yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama, lisan olmak üzere beş ana gruba ayrılmış on bir maddeden oluşmaktadır. Testten alınabilecek en yüksek puan 30’dur. Demans tanısı için 24 altındaki değerler anlamlı kabul edilmiştir.

2. Geriatrik Depresyon Skalası (GDS): Yaşlılarda psikomotor yavaşlama ve bilişsel testlere cevap vermeyi reddetme ile birlikte olan “psödodemans” sık görülen ve demans ile karıştırılan bir rahatsızlıktır (40). Bu nedenle demans varlığı araştırılırken hastalar mutlaka depresyon açısından da değerlendirilmelidir. Gençlerde depresyon varlığında görülen uyku bozuklukları, cinsel isteksizlikler, bağırsak alışkanlığında değişiklikler gibi somatik bulgular normal yaşlanma sürecinde de görülebildiğinden geriatrik hastaların özel ölçeklerle değerlendirilmesi gereklidir. Geriatrik Depresyon Skalası (GDS) bu amaçla 1983 yılında Yesavage ve ark. tarafından geliştirilmiştir (40). Yanıtlaması kolay, ‘evet ve hayır’ olarak öz bildirimle dayalı 30 sorudan oluşur (Ek-2). Depresyon lehine olan her cevap için 1 puan verilerek değerlendirilir. GDS yorumlanırken, skoru 14 ve üzerinde olanlar kesin depresyon; 11 ve 13 arası muhtemel depresyon; skoru 11’in altında olanlar ise sağlıklı olarak tanımlanır. Türk toplumundaki geçerlilik ve güvenilirlik incelemesi 1996 yılında Ertan T. Ve ark. tarafından yapılmıştır ve tüm dünyada geriatrik hastaların değerlendirilmesinde sıklıkla tercih edilmektedir (41).

2.3. DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM), insülin salınımı, insülin etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize, multisistemik etkileri olan kronik metabolik bir hastalıktır. Yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olup; tüm dünyada sıklığı ve getirdiği ekonomik ve sosyal yükler nedeni ile önemi giderek artmaktadır (42).

2.3.1. Diyabet Tanı Kriterleri, Semptomları ve Sınıflaması

Diyabet semptomları olan ya da diyabet şüphesi bulunan hastalarda açlık plazma glukozu (APG), herhangi bir zamanda ölçülen plazma glukozu (PG), 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile ölçülen 2. saat plazma glukozu (2.st PG) ve HbA1c tetkiki ile diyabet tanısı konulabilir. Diyabet tanısını karşılamayan ancak normalden yüksek seyreden plazma glukoz varlığında ise bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) gibi diğer glukoz metabolizma bozuklukları ve prediyabetik bireyler belirlenebilir. Tanı kriterleri Tablo 2’de ayrıntılı olarak açıklanmıştır (43).

Tablo-2: Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizma bozuklukları tanı kriterleri (43)

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	YRG
APG (8 st açlıkta)	126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2. st PG (75 g glukoz)	200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	200 mg/dL + Diyabet semptomu	-	-	-	-
HbA1c	% 6.5 (48 mmol/mol)	-	-	-	% 5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)
Aşkar DM tanısı için dört ana kriterden birisi yeterli iken; izole BGT, izole BAG eve BAG+BGT için iki kriterin bulunması gerekir. DM: Diabetes mellitus OGTT: Oral glukoz tolerans testi. BGT: Bozulmuş glukoz toleransı. APG: Açlık plazma glukozu. A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1C YRG: Yüksek risk grubu 2. st PG: 2. saat plazma glukozu BAG: Bozulmuş açlık glukozu					

Diyabette klasik olarak poliüri, noktüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, ağız kuruluğu görülürken; bulanık görme, kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar ve kaşıntı da nadir olmayan semptomlardandır (43).

Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association- ADA) tarafından oluşturulmuş ve dünyaca kabul gören diyabet sınıflamasına göre diyabet dört ana gruba ayrılmıştır. Bu sınıflama detaylı olarak Tablo-3 ile gösterilmiştir (44). Sınıflandırma, tedaviyi belirlemek için önemlidir; ancak tanı anında hastanın hangi tip diyabete sahip olduğunu söylemek her zaman mümkün olmayabilir.

1. **Tip 1 diyabet** (Genellikle mutlak insülin eksikliği yapan beta hücre yıkımı)
2. **Tip 2 diyabet** (Sıklıkla insülin direnci zemininde insülin sekresyon azlığı)
3. **Gestasyonel diabetes mellitus** (GDM: gebelik öncesi aşikar diyabeti olmayan, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde ortaya çıkan diyabet)
4. **Spesifik diyabet türleri**
 - Monogenik diyabet sendromları (MODY, neonatal diyabet...)
 - İnsülin etkisindeki genetik defektler (Lipoatrofik diyabet)
 - Pankreas ekzokrin hastalıkları (Kistik fibrozis, hemokromatoz, pankreatit...)
 - Endokrinopatiler (Akromegali, cushing, feokromasitoma, hipertiroidi,...)
 - İlaçlar (Anti viraller, antipsikotikler, glukokortikoidler, tiyazid,...)
 - Enfeksiyonlar (Cmv, rubella, koksaki B, adenovirüs...)
 - Genetik sendromlar (Down send, huntington korea, klinefelter send...)
 - İmmün aracılıkla nadir formlar (Anti insülin reseptör antikor...)

Tablo-3: Diyabetin etiyolojik sınıflaması (44)

1) Tip 1 DM: Önceleri “insülin bağımlı diyabet” olarak isimlendirilen, tüm diyabet tipleri içerisinde %5-10 oranında görülen, sıklıkla immün aracılı (%90) ve bazen de idiyopatik olarak pankreas beta hücre harabiyeti ile seyreden formdur. Genelde akut başlangıçlı olduğu için tanı anında HbA1c düzeyi yanıltıcı olarak düşük görülebilirken; adacık hücre antikorları (ICA: islet cell autoantibodies), anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti- GAD), insülin, tirozin fosfataz adacık antijeni-2 (IA2: İslet antigen-2), çinko taşıyıcı 8 (ZnT8) gibi antikorların varlığı tanıyı destekleyebilir (44). Pankreasta β -hücre yıkım hızı oldukça değişkendir. Çocuklar ve ergenler hastalığın ilk belirtisi olarak diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başvurabilirler (45,46). Hastalar çoğu zaman zayıf ya da normal kiloludur; ancak obezlerde de görülebileceği unutulmamalıdır. Tip 1 diyabete vitiligo, hashimoto tiroiditi, graves hastalığı, çölyak, addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklar eşlik edebilmektedir.

2) Tip 2 DM: Önceden “insülin bağımlı olmayan diyabet” ya da “yetişkin diyabeti” olarak isimlendirilen; diyabet tipleri içerisinde %90-95 oranıyla en sık görülen formdur. Hastalığın oluşumuna neden olan üç temel patoloji insülin direnci, insülin salgılanmasında rölatif azalma, inkretin hormon yetersizliğidir (43). Hastalar genellikle fazla kilolu ya da obezdir. Bu hastalarda hiperglisemi semptomları ilerleyen dönemde ortaya çıkabileceği için geç tanı alırlar ve tanı anında hastalığın komplikasyonlarına sahip olabilirler. Bu nedenle, risk faktörü olmaksızın 35 yaş üstü ve risk faktörü olan tüm bireyler tip 2 diyabet açısından taranmalıdır. İleri yaşlı, obez, sedatif yaşayan, hipertansiyon ya da lipit metabolizma bozukluğu, gestasyonel diyabet öyküsü, polikistik over sendromu olanlarda tip 2 diyabet gelişme riski daha yüksektir (47, 48). Hastalık akut başlangıçlı olmadığından diyabetik ketoasidoz gelişmesi için enfeksiyon, steroid kullanımı, sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri (SGLT-2 inh.) kullanımı gibi tetikleyici faktörler gerekir (49, 50).

2.3.2. Diyabet Komplikasyonları

Bazı formlarda erken, bazılarında daha geç görülse de tüm diyabet tipleri sistemik komplikasyonlara neden olabilir. Diyabetik ketoasidoz, non-ketotik hiperosmolar koma ya da hipoglisemi gibi ‘akut’ komplikasyonların yanısıra; retinopati, nefropati, nöropati, diyabetik ayak, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar gibi ‘kronik’ komplikasyonlar da sık görülmektedir. Eşlik eden nöropsikiyatrik hastalıklar henüz ayırt edici komplikasyonlardan sayılmasa da diyabetle yakından ilişkili oldukları bilinmektedir (51). “Diyabetik ensefalopati” terimi ilk olarak 1950’de diyabet varlığında beyin hasarını ve öğrenme, hafıza ve zihinsel esneklik güçlüğü ile giden bilişsel işlev bozukluğunu tanımlamak için kullanılmıştır (52).

2.3.3. Yaşlılarda Diyabet

Diyabet varlığı ve komplikasyonları, yaşlanan nüfus için oldukça önemli bir sağlık sorunudur. Altmış beş yaş üstü bireylerin dörtte birinden fazlası diyabetli, yarısından fazlası ise prediyabetiktir (53). Yaşlı hastalardaki diyabet tedavisinin olabilmesi için kişinin tıbbi, psikolojik, işlevsel ve sosyal durumlarının periyodik olarak değerlendirilmesi gerekir. Diyabetli yaşlı bireyler polifarmasi, depresyon,

bilişsel bozukluk, idrar inkontinansı, sarkopeni, düşme ve sakatlanma gibi geriatrik sendromlar açısından diyabeti bulunmayan yaşlılara göre daha büyük risk altındadır. Tüm bu koşullar bireyin öz bakım becerilerini ve yaşam kalitelerini etkilemektedir (54). Bu nedenle diyabet tedavi hedefleri belirlenirken multidisipliner yaklaşılmalı; ihtiyaç halinde geriatri uzmanları, diyabet bakım hemşireleri, diyetisyenler, psikologlar, fizyoterapistler tedaviye dahil edilmelidir.

1. Tedavi hedefleri: Bazı yaşlı bireyler yıllar önce diyabet tanısı almış ancak komplikasyon geliştirmemişken, bazıları ise yıllarca teşhis edilemediği için tanı anında komplikasyonlar ile karşımıza gelebilir. Ayrıca bazı hastalarda eşlik eden ciddi komorbid durumlar, yüksek kırılabilirlik riski, sınırlı bilişsel ve fiziksel işlevsellik mevcutken, bazı yaşlılar ise fiziksel ve sosyal açıdan aktif, çok az komorbiditeye sahip olabilir (55, 56). Tüm bunlara ek olarak hastaların yaşam beklentileri de birbirinden çok farklıdır. Bu nedenlerle tedavi hedefleri belirlenirken bu heterojenlik mutlaka dikkate alınmalıdır.

Fonksiyonel durumu ve kognitif kapasitesi iyi, yaşam beklentisi yüksek olan hastalarda tedavi hedefleri genç hastalarla aynıdır. HbA1c <7.5, açlık plazma glukozu 80-130 mg/dL, gece plazma glukozu 80-180 mg/dL, kan basıncı <140/90 mmHg olarak hedeflenir (57)

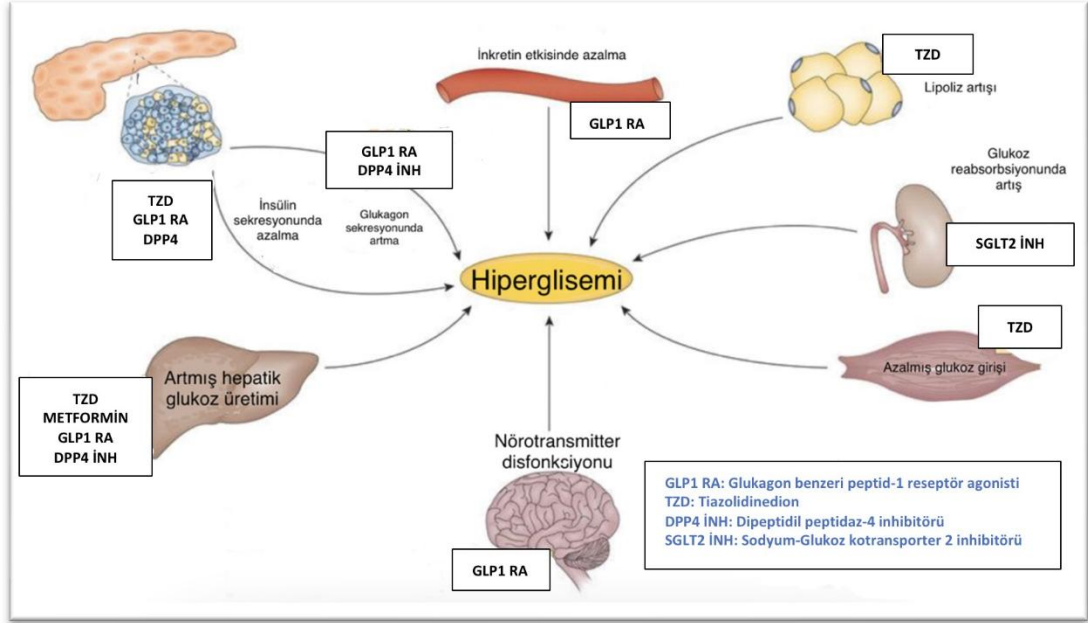
Eşlik eden kronik hastalığı olan, kognitif fonksiyonları ve yaşam beklentileri hafif/orta derece azalmış hastalarda ise HbA1c %7.5-8, açlık plazma glukozu 90-150 mg/dL, gece plazma glukozu 100-180 mg/dL ve kan basıncı 140/90 mmHg olarak hedeflenir (57)

Ciddi komplikasyonları, bilişsel bozuklukları bulunan, sağlığı ileri derece bozulmuş yaşlılarda daha az yoğun glisemik hedefler belirlenmeli, agresif tedavilerden kaçınılmalıdır. Bu grupta ana hedeflerden birisi hipoglisemiden korunmak olmalıdır. HbA1c % 8-8.5, açlık plazma glukozu 100-180 mg/dL, gece plazma glukozu 110-200 mg/dL, kan basıncı 150/9 mmHg aralığında tutulması önerilmektedir (57).

2. Farmakolojik tedavi seçimi: DeFronzo' nun "uğursuz sekizli" olarak nitelendirdiği Tip 2 diyabette hiperglisemi patogenezi ve antidiyabetiklerin etki

mekanizması Şekil-3'te gösterilmiştir (58). Hiperglisemi metabolizmalarını hedefleyen tüm bu tedavilerin kendine özgü yan etkileri ve kullanım güçlükleri bulunabilmektedir. Özellikle yaşlı diyabetiklerde eşlik eden ek hastalıklar ve geriatric sendromlar ilaç seçimini daha da zorlaştırmaktadır.

Şekil-3: Tip 2 DM'de hiperglisemi ve antidiyabetiklerin etki mekanizması (58)



Metformin, tüm Tip 2 diyabetli yetişkinlerde olduğu gibi yaşlı hastalar için de birinci basamak ajandır. Tahmini glomeruler filtrasyon hızı (GFR) 30 mL/dk/1.73 m²'a kadar olan hastalarda kullanılabilir (59). İlerlemiş böbrek yetmezliğinde kullanılmazken; karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kalp yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca gastrointestinal yan etkilerinden dolayı iştah azalmasına neden olabilir. Uzun süreli kullanımlarda B12 vitamin eksikliğinin izlenmesi ve lüzum halinde replase edilmesi gerekir.

Diyabetik yaşlı hastalarda sülfonilüreler ve diğer insülin sekretagoları hipoglisemi riskinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır. Gliklazid gibi daha kısa etkili olan sülfonilüreler tercih edilir.

Tiazolidindionlar insülin tedavisi gören, kalp yetmezliği, osteoporozu, makula ödemi olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır (60). Bu nedenle yaşlı hastalarda kullanımı sınırlıdır.

İnkretin bazlı terapilerden oral dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörlerinin yan etkileri az ve hipoglisemi riski minimumdur. Kardiyovasküler hastalık riskinde azalma ya da artma yapmadığından güvenle kullanılabilir. Yine inkretin bazlı terapilerden olan glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) analoglarının aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlarda faydaları gösterilmiş; kardiyovasküler ölümleri, inmeyi ve miyokard enfarktüsünü aynı oranda azalttığı tespit edilmiştir (61). Ülkemizde şu an için bulunmayan oral semaglutid hariç, subkutan enjeksiyon yoluyla kullanıldığı için tedavi başlanırken görsel, motor ve bilişsel beceriler göz önünde bulundurulmalıdır. Bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal yan etkileri yaşlılarda kullanımını kısıtlayabilmektedir.

SGLT-2 inhibitörleri aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı, kalp yetmezliği ve diyabetik nefropatisi olanlarda faydalı olduğu gösterilmiş ajanlardandır (62). Ancak diüretik etkilerinden dolayı üriner inkontinansı olan yaşlılarda şikayetleri arttırabilir. Ayrıca idrar yolu enfeksiyonu ve dehidratasyon açısından dikkatli olunmalı ve hasta bilgilendirilmelidir.

İnsülin tedavisinin kullanımı için hastanın bilişsel fonksiyonlarının yerinde olması, insülin dozlarının titre edilebilmesi, karbonhidrat sayımının yapılabilmesi, enjeksiyon uygulaması için motor becerinin olması gerekir. İlerlemiş diyabet komplikasyonları ve sınırlı fonksiyonel kapasiteleri olan hastalarda çoklu insülin kullanımı hasta veya bakıcısı için çok karmaşık olabilmektedir. Böyle durumlarda dual insülinler tercih edilebilir. Hipoglisemiden korunmak için günde tek doz bazal insülin enjeksiyonu birçok yaşlı için daha makul tedavi seçeneği gibi görünmektedir (63). İnsülin tipleri ve etki süreleri tablo-4'te gösterilmiştir (64).

Tablo-4: İnsülin tipleri ve etki süreleri (64)

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
PRANDİYAL İNSÜLİNLER			
ÇOK HIZLI ETKİLİ			
Çok hızlı etkili Aspart ¹	16-20 dk	1,5-2,2 st	5 st
Çok hızlı etkili Lispro ¹	20 dk	2-2,9 st	5 st
HIZLI ETKİLİ			
Lispro U100 & U200	15-30 dk	30-90 dk	3-5 st
Glulisin	15-30 dk	30-60 dk	4 st
Aspart	15 dk	1-3 st	3-5 st
Regüler inhaler insülin ¹	12 dk	30-50 dk	3 st
KISA ETKİLİ			
Regüler U100	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
BAZAL ETKİLİ İNSÜLİNLER			
ORTA ETKİLİ			
Regüler U500 ¹	30 dk	2-4 st	<24 st
NPH	1-2 st	4-10 st	>14 st
UZUN ETKİLİ			
Detemir	3-4 st	6-8 st (=piksiz)	20-24 st
Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st
Glargin U300	90 dk	Piksiz	<36 st
Degludec U100 & U200 ¹	30-60 dk	Piksiz	<42 st
DUAL İNSÜLİNLER			
KARIŞIM			
NPH/Reg 70/30	30 dk	2-4 st	14-24 st
NPA/Asp 70/30	6-12 dk	1-4 st	18-24 st
NPL/Lis 75/25	15-30 Dk	30-150 dk	14-24 st
NPL/Lis , NPA/Asp 50/50	15-30 dk	30-180 dk	14-24 st
NPA/Asp 30/70 ¹	10-20 dk	1,6-3,2 st	14-24 st
KO-FORMÜLASYON			
Deg/Asp 70/30 ²	14-72 dk	2-3 st	>24 st

¹ Ülkemizde ruhsatlı değildir veya satışa sunulmamıştır

² Diğer dual insülinlerden farklı olarak içeriğindeki bazal insülinin etki süresi daha uzundur. İki ayrı insülin tipinin karışımını içerir.

NPH: Nötral Protamin Hagedorn

NPL: Nötral Protamin Lispro

NPA: Nötral Protamin Aspart

Reg: Regüler Asp: Aspart

Lis: Lispro Deg: Degludec

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN YAPILDIĞI YER VE HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2022.07.167 sayılı karar ile 07.07.2022 tarihinden onay alınmasının ardından başlanmıştır. Helsinki Deklarasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve İyi Klinik Uygulamalar Kurallarına uygun olarak planlanmıştır. Çalışma Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde sürdürülmüş olup hasta örneklemini İç Hastalıkları ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvurmuş hastalar oluşturmuştur.

Çalışmamıza Eylül 2022- Aralık 2022 tarihleri arasında hastanemiz İç Hastalıkları ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, 65 yaş üstü, okuma yazma bilen, Tip 2 diyabet tanısı ile takip edilen kadın ve erkekler vaka grubu olarak; benzer özellikte ancak diyabet tanısı bulunmayan hastalar kontrol grubu olarak dahil edildi.

Dışlama kriterleri:

- 65 yaş altındaki hastalar
- Tip 1 diyabet tanısı olanlar
- Serebrovasküler hastalığı olanlar
- Demans tanısı olanlar
- Depresyon tanısı bulunan ya da antidepresan ilaç kullananlar
- Mental retardasyonu bulunanlar
- Görme ya da işitme engeli bulunanlar
- Kognitif fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek ilaç kullanımı olanlar
- Epilepsi tanılı hastalar
- Tiroit fonksiyon bozukluğu bulunanlar
- Kronik karaciğer hastalığı olanlar
- Malignite tanısı bulunanlar
- Aktif enfeksiyonu bulunanlar
- Alkol ve madde bağımlılığı bulunanlar

- GDS skoru ≥ 14 olanlar
- Dosya verileri eksik olanlar

Toplam 245 hasta taranmış, dışlama kriterleri uygulandıktan sonra Tip 2 diyabet tanısı olan 84 ve diyabetik olmayan 79 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılar Tip 2 diyabet tanılı olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmış ve her iki grup da Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test ile değerlendirilmiştir.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar sorgulandıktan sonra kilo ve boyları ölçülmüş ve vücut kitle indeksleri hesaplanmıştır. Tip 2 diyabeti bulunan hastalar için diyabet süreleri ve kullandıkları anti diyabetik ilaçlar sorgulanmıştır. Hastaların AKŞ, HbA1c, kreatinin, GFR, ALT, AST, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit ve diyabeti olan bireylerde spot idrarda mikroalbuminüri düzeyleri kaydedilmiştir. Çalışmada bahsi geçen tüm tetkik ve parametreler ilgili hastalarda rutin bakılan testler olup çalışma kapsamında hastalardan herhangi bir tetkik istenmemiş, mevcut sonuçları hastane bilgi sistemi ve e-nabız uygulaması üzerinden geriye dönük taranarak elde edilmiştir. Tetkik sonuçlarının güncel olmasına dikkat edilmiş ve en fazla son 3 ay içerisinde tetkikleri yapılmış olanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN ANKETLER

Geriatrik depresyon skalası öz bildirime dayalı, ‘evet’ ve ‘hayır’ şeklinde iki seçenekli, hastaların kolayca işaretleyebileceği 30 sorudan oluşan bir ankettir. Depresyon lehine her yanıt için 1 puan verilerek değerlendirilir.

- GDS Skoru ≤ 10 puan: Depresyon yok
 - $10 < \text{GDS Skoru} < 14$ puan: Muhtemel depresyon
 - GDS Skoru ≥ 14 puan: Kesin depresyon
- olarak yorumlanır.

Standardize Mini Mental Test (SMMT) kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde hızlı ve kolay uygulanabilirliği nedeni ile sıklıkla tercih edilen kısa tarama testidir. Hafıza, dikkat, algılama, hesap yatma, hatırlama, oryantasyon, dil bilgisi ile motor fonksiyonları değerlendiren 11 ana sorudan oluşur ve 30 puan üzerinden değerlendirilir.

- SMMT Skoru ≥ 24 puan: Normal bilişsel fonksiyon
- $24 > \text{SMMT Skoru} \geq 18$ puan: Hafif demans
- $18 > \text{SMMT Skoru} \geq 12$ puan: Orta demans
- SMMT Skoru < 12 puan: Ciddi demans olarak değerlendirilir.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ve ortanca (1. çeyrek-3. çeyrek) kullanılarak verildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi ve Fisher Exact test kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Independent Samples T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İki'den fazla grupta normal dağılıma uyan sayısal verilerin analizi One-Way ANOVA testi ile incelendi. ANOVA testi anlamlı bulunan değişkenler için Tukey veya Tamhane Post Hoc analizi kullanıldı. İki'den fazla grupta sayısal verilerin normal dağılmadığı durumda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testi anlamlı bulunan değişkenler için Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak Post Hoc analizi yapıldı.

Normal dağılmayan sayısal veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon ilişkileri:

- $r = 0,05-0,30$ ise düşük veya önemsiz korelasyon,

- $r=0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon,
- $r=0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon,
- $r=0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon,
- $r=0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon,
- $r= 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon

olarak kabul edildi.

Çok değişkenli bir lineer regresyon modeli kullanılarak farklı prodiktörlerin SMMT üzerindeki bağımsız etkileri incelendi. Model uyumu gerekli rezidüel ve uyum istatistikleri kullanılarak incelendi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları ile Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğinde takip edilen toplam 163 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %51,5'i (n=84) Tip 2 diyabet hastası, %48,5'i (n=79) ise kontrol grubu idi. Her iki grubunda yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve dislipidemi hariç ek hastalıklar açısından benzer dağılım gösterdiği saptandı. Dislipidemi oranı, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 5).

Tablo-5: Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet ve ek hastalık yönünden karşılaştırılması

	Hasta (n=84)	Kontrol (n=79)	p
Yaş (Ortalama ±SS)	70,89±4,26	71,62±5,28	0,337
Cinsiyet n (%)			
Erkek	35 (41,7)	34 (43,0)	0,859
Kadın	49 (58,3)	45 (57,0)	
Eğitim n (%)			
İlkokul	64 (76,2)	59 (74,7)	0,823
Ortaokul	4 (4,8)	5 (6,3)	
Lise	11 (13,1)	9 (11,4)	
Üniversite	5 (6,0)	6 (7,6)	
EK HASTALIK VARLIĞI			
Hipertansiyon n (%)			
Yok	23 (27,4)	26 (32,9)	0,442
Var	61 (72,6)	53 (67,1)	
Kalp hastalığı n (%)			
Yok	57 (67,9)	64 (81,0)	0,055
Var	27 (32,1)	15 (19,0)	
Dislipidemi n (%)			
Yok	65 (77,4)	76 (96,2)	<0,001
Var	19 (22,6)	3 (3,8)	
Diğer kronik hastalık n (%)			
Yok	63 (75,0)	53 (67,1)	0,265
Var	21 (25,0)	26 (32,9)	

Hasta ve kontrol gruplarının GDS ve SMMT puanlarının karşılaştırılması Tablo-6'da sunulmuştur. Hasta grubunda GDS puanı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek; SMMT ve tüm alt grup puanları anlamlı düşük görüldü.

Tablo-6: Hasta ve kontrol gruplarının Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test puanlarının karşılaştırılması

	Hasta (n=84) Ortalama±SS	Kontrol (n=79) Ortalama±SS	p
GDS*	4,59±3,58	3,25±3,29	0,005
SMMT*	26,14±3,05	28,41±1,74	<0,001
Oryantasyon	9,44±1,25	9,87±0,46	0,007
Kayıt	2,88±0,36	3,00±0,00	0,003
Hesap	4,11±1,38	4,81±0,60	<0,001
Hatırlama	1,28±0,97	2,00±1,00	<0,001
Lisan	8,40±0,76	8,73±0,57	0,002

*GDS: Geriatrik Depresyon Skalası

*SMMT: Standardize Mini Mental Test

Hasta grubunda kadın cinsiyetin GDS skoru erkek cinsiyete göre anlamlı yüksek bulundu. Kontrol grubunda da erkek cinsiyette hesap puanı anlamlı yüksek saptandı (Tablo-7).

Tablo-7: Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test puanlarının karşılaştırılması

	Hasta			Kontrol		
	Erkek (n=35) Ortalama±SS	Kadın (n=49) Ortalama±SS	p	Erkek (n=34) Ortalama±SS	Kadın (n=45) Ortalama±SS	p
GDS	3,40±2,79	5,44±3,85	0,006	2,88±2,56	3,53±3,75	0,363
SMMT	26,77±3,20	25,69±2,88	0,111	28,67±1,38	28,22±1,96	0,232
Oryantasyon	9,48±1,44	9,40±1,11	0,791	9,91±0,37	9,84±0,52	0,508
Kayıt	2,94±0,23	2,83±0,42	0,186	3,00±0,00	3,00±0,00	0,999
Hesap	4,45±1,01	3,87±1,56	0,058	4,97±0,17	4,68±0,76	0,038
Hatırlama	1,37±0,97	1,22±0,98	0,499	2,00±1,01	2,00±1,00	0,999
Lisan	8,48±0,70	8,34±0,80	0,414	8,79±0,47	8,68±0,63	0,841

GDS: Geriatrik Depresyon Skalası

SMMT: Standardize Mini Mental Test

Çalışmaya dahil edilen hastaların eğitim düzeylerine göre GDS ve SMMT puanlarının karşılaştırılması Tablo-8’de verilmiştir. İlkokul mezunu hasta grubunda GDS skoru diğer eğitim düzeyine sahip hasta gruplarına göre anlamlı yüksek saptandı. Üniversite mezunu hasta grubunda SMMT ve hatırlama puanları diğer eğitim düzeyine sahip hasta gruplarına göre anlamlı yüksek bulundu. İlkokul mezunu hasta grubunda ise lisan puanları anlamlı düşük olarak tespit edildi.

Tablo-8: Eğitim düzeyine göre Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test puanlarının karşılaştırılması

	İlkokul (n=123) Ortalama±SS	Ortaokul (n=9) Ortalama±SS	Lise (n=20) Ortalama±SS	Üniversite (n=11) Ortalama±SS	p
GDS	4,43±3,71*	2,55±1,87	2,50±2,03	2,27±2,61	0,015
SMMT	26,89±2,88	28,77±1,71	27,50±2,13	29,45±0,68*	<0,001
Oryantasyon	9,63±1,03	9,77±0,66	9,50±1,00	10,00±0,00	0,336
Kayıt	2,91±0,30	3,00±0,00	3,00±0,00	3,00±0,00	0,380
Hesap	4,34±1,24	4,77±0,66	4,70±0,65	5,00±0,00	0,146
Hatırlama	1,49±1,05	2,22±0,97	1,70±0,92	2,54±0,52*	0,004
Lisan	8,49±0,72*	9,00±0,00	8,60±0,68	8,90±0,30	0,043

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.

GDS: Geriatrik Depresyon Skalası

SMMT: Standardize Mini Mental Test

Hasta grubunda ek hastalığı olmayan kişilerin SMMT puanı, kontrol grubunda yine ek hastalığı olmayan kişilerin oryantasyon puanları ek hastalığı olmayan kişilere göre anlamlı yüksek bulundu (Tablo-9).

Tablo-9: Hasta ve kontrol gruplarında ek hastalık varlığına göre Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test puanlarının karşılaştırılması

	Hasta			Kontrol		
	Var (n=74) Ortalama±S S	Yok (n=10) Ortalama±S S	p	Var (n=69) Ortalama ±SS	Yok (n=10) Ortalama± SS	p
GDS	4,82±3,69	2,90±1,91	0,111	3,34±3,36	2,60±2,75	0,450
SMMT	25,89±3,11	28,00±1,69	0,004	28,30±1,81	29,20±0,78	0,130
Oryantasyon	9,37±1,32	9,90±0,31	0,219	9,85±0,49	10,00±0,00	0,017
Kayıt	2,86±0,38	3,00±0,00	0,269	3,00±0,00	3,00±0,00	0,999
Hesap	4,02±1,43	4,80±0,63	0,097	4,78±0,63	5,00±0,00	0,288
Hatırlama	1,20±0,95	1,90±0,99	0,060	1,97±1,02	2,20±0,78	0,425
Lisan	8,40±0,73	8,40±0,96	0,987	8,69±0,60	9,00±0,00	0,116

GDS: Geriatrik Depresyon Skalası SMMT: Standardize Mini Mental Test

Hasta ve kontrol gruplarının VKİ ve laboratuvar değerleri Tablo-10’da karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun HbA1c, trigliserid, kreatinin, düzeyleri kontrol grubuna göre ve kontrol grubunun ise HDL düzeyi hasta grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı.

Tablo-10: Hasta ve kontrol gruplarının vücut kitle indeksi ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=84) Ortalama±SS	Kontrol (n=79) Ortalama±SS	p
VKİ	29,27±3,90	28,41±4,36	0,187
HbA1c	7,54±1,49	5,82±0,34	<0,001
AST	19,08±10,39	19,70±8,32	0,671
ALT	19,61±11,42	21,31±27,28	0,610
LDL	113,27±44,09	117,84±33,96	0,458
HDL	44,47±11,34	53,07±16,44	<0,001
Total kolesterol	192,38±53,03	199,16±37,38	0,345
Trigliserid	184,38±113,22	134,79±59,10	0,001
Kreatinin	0,90 (0,70-1,10)	0,80 (0,63-0,90)	0,041
GFR	72,38±18,20	77,51±18,74	0,078

VKİ: Vücut kitle indeksi HbA1c: Glikolize hemoglobin AST: Aspartat transaminaz

ALT: Alanin transaminaz LDL: Low density lipoprotein HDL: High density Lipoprotein

GFR: glomeriler filtrasyon hızı

Diyabeti olan grupta yaş ve kontrol grubuna göre anlamlı saptanan verilerin GDS ve SMMT skorlarıyla ilişkisi Tablo-11’de sunulmuştur. Yaş ile lisan puanı arasında ve mikroalbüminüri düzeyi ile SMMT, hatırlama ve lisan skorları arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düşük-önemsiz korelasyon saptandı. HDL düzeyi ile SMMT, kayıt ve lisan skorları arasında pozitif yönde anlamlı düşük-önemsiz korelasyon saptandı.

Tablo-11: Vaka grubunda yaş, GFR, mikroalbüminüri, kreatinin, trigliserit ve HDL düzeylerinin Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test skorlarıyla ilişkisi

Değişkenler		r	p
Yaş	GDS	0,165	0,078
	SMMT	-0,020	0,828
	Oryantasyon	-0,099	0,294
	Kayıt	0,010	0,916
	Hesap	-0,050	0,595
	Hatırlama	0,083	0,378
	Lisan	-0,220	0,018
GFR	GDS	-0,118	0,209
	SMMT	0,122	0,194
	Oryantasyon	0,033	0,730
	Kayıt	0,144	0,125
	Hesap	0,051	0,585
	Hatırlama	0,094	0,318
	Lisan	0,175	0,061
Mikroalbüminüri	GDS	0,133	0,157
	SMMT	-0,293	0,002
	Oryantasyon	0,073	0,436
	Kayıt	-0,084	0,372
	Hesap	-0,079	0,402
	Hatırlama	-0,285	0,002
	Lisan	-0,282	0,002
Kreatinin	GDS	0,109	0,247
	SMMT	-0,086	0,363
	Oryantasyon	-0,010	0,913
	Kayıt	-0,129	0,169
	Hesap	-0,028	0,764
	Hatırlama	-0,091	0,333
	Lisan	-0,113	0,230

Trigliserid	GDS	0,041	0,661
	SMMT	0,000	0,996
	Oryantasyon	-0,024	0,796
	Kayıt	0,140	0,137
	Hesap	0,049	0,601
	Hatırlama	-0,005	0,959
	Lisan	0,006	0,951
HDL	GDS	-0,101	0,254
	SMMT	0,211	0,018
	Oryantasyon	0,076	0,394
	Kayıt	0,204	0,021
	Hesap	0,169	0,058
	Hatırlama	0,140	0,116
	Lisan	0,189	0,033

GDS: Geriatrik Depresyon Skalası SMMT: Standardize Mini Mental Test

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı HDL: High density lipoprotein

GDS ve SMMT puanlarının VKI, diyabet süresi ve HbA1c değerleriyle ilişkisi Tablo-12’de gösterilmiştir. GDS puanı ile diyabet süresi ve HbA1c düzeyi arasında pozitif yönde düşük-orta derecede anlamlı korelasyon tespit edildi. SMMT ile ise diyabet süresi arasında negatif yönde orta derecede ve HbA1c düzeyi ile iyi derecede korelasyon saptandı. SMMT alt gruplarının hepsi ile HbA1c arasında da düşük-orta düzeyde negatif yönde korelasyon görüldü.

Tablo-12: Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test puanlarının diyabet süresi, vücut kitle indeksi ve HbA1c değerleriyle ilişkisi

		R	p
GDS	Diyabet süresi	0,265	0,015
	VKI	0,154	0,049
	HbA1c	0,306	<0,001
SMMT	Diyabet süresi	-0,578	<0,001
	VKI	-0,238	0,002
	HbA1c	-0,607	<0,001
Oryantasyon	Diyabet süresi	-0,367	0,001
	VKI	-0,030	0,706
	HbA1c	-0,319	<0,001
Kayıt	Diyabet süresi	-0,111	0,314
	VKI	-0,088	0,262
	HbA1c	-0,281	<0,001
Hesap	Diyabet süresi	-0,325	0,003
	VKI	-0,044	0,576
	HbA1c	-0,480	<0,001
Hatırlama	Diyabet süresi	-0,301	0,005
	VKI	-0,238	0,002
	HbA1c	-0,409	<0,001
Lisan	Diyabet süresi	-0,441	<0,001
	VKI	-0,178	0,023
	HbA1c	-0,353	<0,001

GDS: Geriatrik Depresyon Skalası SMMT: Standardize Mini Mental Test

VKI: vücut kitle indeksi HbA1c: Glikolize hemoglobin

Diyabet tanılı hastaların diyabet süresi ortalaması 15,51±10,24 yıl idi. Diyabet tanılı hastaları en sık metformin, ikinci sıklıkta DPP-4 inhibitörleri, üçüncü sıklıkta insulin kullanmakta idi. Diğer ilaçlar Tablo-13'te gösterilmiştir.

Tablo-13: Diyabet tanılı hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı

	n (%)
Metformin	64 (76,2)
DPP-4 inhibitörleri	33 (39,3)
İnsülin	24 (28,6)
Gliklazid	19 (22,6)
Empagliflozin-Dapagliflozin	19 (22,6)
Pioglitazon	6 (7,1)
İlaçsız takip	3 (3,6)
Akarboz	2 (2,4)

DPP-4 inhibitörleri: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların kullandıkları ilaçlara göre GDS ve SMMT puanları Tablo-14’te karşılaştırılmıştır. İnsülin kullanan hasta grubunda SMMT, oryantasyon, hesap puanları diğer tedavi modeliterine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Metformin kullanan hasta grubunda ise lisan puanı diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı yüksek bulundu.

Tablo-14: Diyabet tanılı hastalarda ilaç kullanım durumuna göre Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test puanlarının karşılaştırılması

	Metformin (n=15) Ortalama±SS	Çoklu OAD (n=37) Ortalama±SS	İnsülin (n=24) Ortalama±SS	p
GDS	2,73±2,46	4,56±3,67	5,54±3,62	0,053
SMMT	28,26±1,09	26,40±2,17	23,75±3,82*	<0,001
Oryantasyon	9,93±0,25	9,56±0,98	8,75±1,82*	0,009
Kayıt	3,00±0,00	2,89±0,31	2,79±0,50	0,216
Hesap	4,73±0,59	4,32±1,10	3,12±1,77*	<0,001
Hatırlama	1,66±0,89	1,27±0,93	1,00±1,06	0,120
Lisan	8,86±0,35*	8,35±0,78	8,08±0,82	0,008

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.

GDS: Geriatrik Depresyon Skalası SMMT: Standardize Mini Mental Test OAD: Oral Antidiyabetik

Diyabeti olan hastalar glisemik regülasyon göstergesi olarak HbA1c değeri %7 sınır alınarak iki gruba ayrıldı. HbA1c < %7 olan hastaların ve kontrol grubunun GDS ve SMMT puanları Tablo-15'te karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında GDS ve SMMT puanları arasında fark saptanmadı.

Tablo-15: HbA1c< %7 olan hastaların ve kontrol hastalarının Geriatrik Depresyon Skalası Standardize Mini Mental Test puanlarının karşılaştırılması

	Hasta HbA1c< 7 (n=36)	Kontrol (n=79)	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
GDS	3,52±3,34	3,25±3,29	0,683
SMMT	28,16±1,34	28,41±1,74	0,401
Oryantasyon	9,91±0,28	9,87±0,46	0,538
Kayıt	2,97±0,16	3,00±0,00	0,324
Hesap	4,88±0,31	4,81±0,60	0,362
Hatırlama	1,66±0,92	2,00±1,00	0,085
Lisan	8,69±0,57	8,73±0,57	0,732

GDS: Geriatrik Depresyon Skalası

SMMT: Standardize Mini Mental Test

HbA1c ≥ %7 olan hastaların ve kontrol hastalarının GDS ve SMMT puanları Tablo-16'da gösterilmiştir. HbA1c ≥ %7 olan hastaların GDS puanı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken; SMMT ve tüm alt grupları anlamlı düşük bulundu.

Tablo-16: HbA1c $\geq$ %7 olan hastaların ve kontrol hastalarının Geriatrik Depresyon Skalası ve Standardize Mini Mental Test

puanlarının karşılaştırılması

	Hasta HbA1c$\geq$%7 (n=48) Ortalama$\pm$SS	Kontrol (n=79) Ortalama$\pm$SS	p
GDS	5,39 $\pm$ 3,57	3,25 $\pm$ 3,29	0,001
SMMT	24,62 $\pm$ 3,09	28,41 $\pm$ 1,74	<0,001
Oryantasyon	9,08 $\pm$ 1,55	9,87 $\pm$ 0,46	<0,001
Kayıt	2,81 $\pm$ 0,44	3,00 $\pm$ 0,00	<0,001
Hesap	3,54 $\pm$ 1,58	4,81 $\pm$ 0,60	<0,001
Hatırlama	1,00 $\pm$ 0,92	2,00 $\pm$ 1,00	<0,001
Lisan	8,18 $\pm$ 0,81	8,73 $\pm$ 0,57	<0,001

GDS: Geriatrik Depresyon Skalası

SMMT: Standardize Mini Mental Test

Farklı değişkenlerin SMMT üzerindeki etkilerine ilişkin kurulan lineer regresyon modeline göre; eğitim düzeyinde 1 kademe artışın SMMT puanında yaklaşık 0,69 puanlık artışa, diyabet süresinde 1 yıllık artışın SMMT puanında yaklaşık 0,11 puan düşüşe ve HbA1C düzeyinde 1 birimlik artışın SMMT puanında yaklaşık 0,54 puan düşüşe neden olacağı tespit edildi (Tablo-17).

Tablo-17: Farklı değişkenlerin Standardize Mini Mental Test üzerindeki etkilerine ilişkin kurulan lineer regresyon modeli

Değişkenler	B	Standart hata	β	T	P
Eğitim	0,696	0,290	0,214	2,405	0,018
Diyabet süresi	-0,117	0,030	-0,393	-3,944	<0,001
HbA1c	-0,542	0,212	-0,266	-2,550	0,013

5. TARTIŞMA

Bilişsel bozulmanın yavaşlatılması ve demansın önlenmesi önemli bir halk sağlığı hedefidir. Demans 65 yaş üstü insanların yaklaşık %8'ini etkiler ve bu yüzden birçok çalışmanın odak noktasındadır. Kanıtlar Tip 2 diyabetle bilişsel bozulma arasında karşılıklı bir ilişki olduğunu göstermektedir (65). Diyabet direkt glukoz toksisitesi ile oksidatif stresi arttırarak, amiloid birikimi yaparak ya da mikro ve makrovasküler komplikasyonları ile demansa neden olabilir. Sonuç olarak diyabet, beyinde nörofizyolojik değişikliklere paralel, yavaş ilerleyen, klinik olarak anlamlı bilişsel kayıplarla karakterize bir “ensefalopati” sebebidir (66). Bu nedenle diyabetli bireyleri belirli aralıklarla, bilişsel fonksiyonlar açısından değerlendirmek göz önünde bulundurulmalıdır. Bilişsel bozulmanın değerlendirilmesinde tarama amacıyla SMMT en sık başvuru yöntemlerdendir. 1975 yılından beri kullanılan bu testin kolay uygulanabilirliği ve kısa sürmesi tercih edilme sebebidir (39). Biz de çalışmamızda Tip 2 diyabetli bireylerde GDS ile depresyon varlığını dışladıktan sonra, SMMT kullanarak bilişsel fonksiyonları inceledik. Demografik olarak benzer sağlıklılarla kıyaslandığında Tip 2 diyabet varlığının özellikle hesap ve hatırlama alt gruplarında olmak üzere toplam SMMT skorlarındaki düşüşle istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızın sonuçları Tip 2 diyabet hastalarının %14'ünün aynı zamanda bilişsel bozukluktan da muzdarip olduğunu göstermiştir. Malik ve arkadaşlarının, Tip 2 diyabetlilerde bilişsel bozukluk sıklığını belirlemeyi amaçladıkları çalışmaları bu oranı %24,4 olarak belirlemiştir (69). Nooyens ve ark. ise, 2613 hastayla yaptıkları prospektif kohort çalışmasında, 5 yıllık takip sürecinde diyabetik bireylerde genel bilişsel işlevdeki düşüşün diyabeti bulunmayanlara göre 2,6 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır (70). Literatürdeki geniş kapsamlı birçok çalışma ile de Tip 2 diyabetin bilişsel gerileme üzerine etkisi kanıtlanmıştır (71).

Diyabetin kendisi kadar diyabet süresinin de bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmak için diyabet süresini SMMT skorlarıyla karşılaştırdık. Ve yine tüm SMMT skorları ile diyabet süresi arasında ters yönlü bir ilişki saptadık. Regresyon analizinde diyabet süresindeki 1 yıllık artışın SMMT puanında yaklaşık 0,11 puan düşüşle karşılık bulduğunu gördük. 2022 yılında kesitsel-tanımlayıcı türde

yapılan bir çalışmada ise hastaların diyabet süresi ortalama $10,17 \pm 4,81$ yıl olarak görülmüş; hastalar 10 yıl üzerinde diyabet tanısı bulunanlar ve 10 yıldan daha kısa süredir tanısı olanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Ancak çalışmanın sonucunda bu iki grup arasında SMMT ile değerlendirilen kognitif fonksiyonlar açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (69). Fakat bizim çalışmamızda diyabet süresi ortalaması $15,51 \pm 10,24$ yıldır ve bu nedenle süreyi değerlendirebilmek için daha geniş aralığa sahipti. Diğer çalışmadaki bu farkın çalışmaya dahil edilen hastaların diyabet sürelerinin yeterince değişken tutulmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Geriatrik hastalarla yaptığımız bu çalışmada yaş ile bilişsel fonksiyon bozukluğu arasında ise genel kanaatten farklı olarak anlamlı bir korelasyon saptamadık. Malik ve ark.'nın çalışmasında SMMT skorlarının artan yaş ile negatif yönde anlamlı ilişkili olduğu görülmüştür (69). Tip 2 diyabetli 332 hastanın dahil edildiği bu çalışmada ortalama yaş $65,3 \pm 11,3$ yıl olup, standart sapmanın yüksek olmasının yaşlanmanın bilişsel fonksiyon üzerindeki etkisini görmeyi sağladığını düşünmekteyiz. Aksine bizim çalışmamızda diyabetik grupta $70,89 \pm 4,26$ yıl, kontrol grubunda $71,62 \pm 5,28$ yıl ile yaş aralığımız dar tutulmaya çalışılmıştır. Böylece diyabetin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendirirken, yaşlanmanın neden olduğu bilişsel gerilemenin test skorlarımızı yanıltmasını engellemeyi amaçladık. Bu nedenle yaşlanmanın SMMT skorları üzerine etkisi yeteri kadar değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda diyabetli grup incelendiğinde, erkek hastaların SMMT ve tüm alt grup puanları kadınlara göre yüksek görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu veriler literatürle uyumlu olarak görülmektedir. Yaffe ve ark. tarafından yapılan geniş katılımlı bir prospektif kohort çalışmasında bilişsel gerilemede cinsiyetin tip 2 diyabet ile etkileşiminin olmadığı görülmüştür (67).

Diyabet yönetiminde eğitim düzeyinin önemi dünyaca bilinmektedir. Çalışmamızda diyabet varlığına ek olarak eğitim seviyesindeki düşüklüğün de bilişsel gerilemeye katkısının olup olmadığı incelenmiştir. Ülkemiz şartları gereği eğitim seviyeleri göz önüne alındığında gruplarımız birbiriyle homojen dağılmamaktaydı. En yüksek hasta sayısına sahip ilköğretim mezunu grupta GDS skorunun anlamlı yüksek olmasıyla beraber, SMMT puanları da belirgin düşük

saptanmıştır. Regresyon analizinde eğitim düzeyinde 1 kademe artışın SMMT’de 0,69 puanlık artışa neden olduğunu görüldü. Ma L. Ve ark.’nın yaptığı çalışma bizim sonuçlarımızı destekler nitelikte olup, okur yazarlık düzeyinin yüksek SMMT skorlarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (72). Yine de verilerin güvenilirliği açısından daha homojen bir grupta çalışmanın tekrarlanmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Günümüzde Tip 2 diyabetin hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, obezite, dislipidemi gibi birçok hastalığa eşlik edebileceği bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda vaka ve kontrol grubu ek hastalık varlığı açısından karşılaştırıldı. Dislipideminin hasta grubunda istatistiksel olarak yüksek bulunması hariç iki grubun diğer kronik hastalıklar açısından benzer olduğu görüldü. Genel olarak ek hastalık varlığının hem vaka grubunda hem de kontrol grubunda SMMT değerlerinde düşüş ile ilişkili olduğu saptandı. Rhmari Tlemçani ve ark. 2022’de yayımladıkları 100 kişilik kohort çalışmasında Tip 2 diyabette hafif bilişsel bozuklukla ilişkili faktörleri incelemişlerdir (73) Bizim çalışmamıza benzer olarak bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi için SMMT kullanılmış ve çalışmanın sonucunda dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabetik retinopati ve diyabetik nefropati varlığının bilişsel gerileme düzeyinde artış ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu da bizim çalışmamızı doğrular niteliktedir. Ayrıca eşlik eden obezite açısından diyabet hastalarındaki VKİ artışının test sonuçlarına yansımaları incelediğimizde ise lisan, hatırlama alt gruplarında belirgin olmak üzere SMMT puanı ile VKİ arasında istatistiksel olarak negatif yönde düşük düzeyde anlamlı bir korelasyon fark edildi. Ma L ve Li Y’nin 212 Tip 2 diyabetle yaptığı çalışmada tüm hastalara SMMT anketi uygulanmıştır (72). Katılımcılar bilişsel fonksiyon bozukluğu tespit edilenler (vaka grubu; n= 100) ve bilişsel açıdan sağlıklı olanlar (kontrol grubu; n= 112) olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastaların sonuçları VKİ, açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyleri, kreatinin, total kolesterol, LDL ve trigliserit ile karşılaştırılmıştır. SMMT değerleri düşük olan grubunun VKİ düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu çalışma sonuçları da bizim çalışmamızı destekler şekilde obezite varlığının düşük bilişsel seviyeyle ilişkili olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda diyabetli grubun bilişsel fonksiyon düşüklüğünün, diyabet varlığı dışındaki muhtemel nedenlerini araştırmak için laboratuvar değerleri

incelendi. Vaka grubunda HbA1c, trigliserid, kreatinin düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek; HDL değeri ise anlamlı düşük saptanmıştır. Bu parametreler vaka grubunda SMMT puanlarıyla kıyaslandığında ise trigliserid, kreatinin ve GFR ile aralarında anlamlı bir ilişki tespit edilmeyip HDL ile pozitif yönde düşük-önemsiz düzeyde anlamlılık saptandı. Ancak sadece diyabetli grupta incelediğimiz mikroalbüminüri düzeyleri ile SMMT puanı arasında ise negatif yönde düşük-önemsiz düzeyde bir korelasyon saptandı. Ma L ve ark. bizi destekler şekilde çalışmalarında trigliserid, LDL ve kreatinin düzeyleriyle bilişsel fonksiyonlar arasında ilişki saptamazken; Rhmari Tlemçani ve ark. ise mikroalbüminüri ve kreatinin düzeyiyle bilişsel fonksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir (72, 73). Çalışmalar arasındaki bu farklılığa dahil edilen renal yetmezlikli hastaların farklı evrelerde oluşunun ve dislipidemi, mikroalbüminüri, diyabetik nefropati açısından tedavi tercihlerinin sorgulanmamasının neden olduğunu düşünmekteyiz.

Diyabette kan şekeri regülasyonunun mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişimini önlemek açısından önemi bilinmektedir. Aynı durumun bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini inceleyebilmek için diyabet ciddiyeti HbA1c düzeyi ile ele alındı. Çalışmamızda HbA1c düzeyindeki artışın SMMT ve tüm alt gruplarında düşüş ile sonuçlandığı görüldü. Bizi destekler nitelikte, Yaffe ve arkadaşları 3069 yaşlı yetişkin (ortalama yaş 74) ile yaptıkları prospektif kohort çalışmasında diyabetin bilişsel fonksiyonlarda gerileme ile ilgisini incelemeyi amaçlamıştır (67). Katılımcılar demografik olarak benzer 717' si diyabetli, 2352' si ise diyabeti olmayan hastalardan seçilmişti. Hastalara aralıklarla bilişsel fonksiyon düzeylerini belirlemek için Mini-Mental Test ve Rakam Sembol Değiştirme Testi (Digit Symbol Substitution Test- DSST) uygulanmış; diyabet kontrol durumunu belirlemek içinse HbA1c düzeyleri ölçülmüştür. Yaklaşık 9 yılın sonunda Mini-Mental Test ve DSST skorlarında diyabeti olanlarda olmayanlara göre belirgin bir düşüş saptanmıştır. Aynı zamanda diyabetik bireylerde, zayıf glukoz kontrolü ve yüksek HbA1c değerleri ile Mini Mental Test ve DSST skorları arasında negatif ilişki saptanmıştır (67). Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu geniş katılımcıyla yapılan çalışmada da HbA1c yüksekliğinin düşük bilişsel performans ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu ilişkinin düzeyini belirlemek için yaptığımız regresyon analizinde ise, HbA1c düzeyinde saptanan 1 birimlik artışın SMMT puanında

yaklaşık 0,54 puan düşüşe neden olduğu görüldü. Yine bir başka çalışmada Zhao ve arkadaşları 2020 yılında yayınladıkları kohort çalışmasında, yaşlılarda bilişsel performans düzeyi ve Tip 2 diyabet seyrinde rol oynayan faktörlerin korelasyonunu araştırmıştır (74). Çalışmaya 55 yaş üzeri, 580' i erkek ve 939' u kadın toplam 1519 Tip 2 diyabetli birey dahil edilmiştir. Hastalar HbA1c düzeylerine göre %7'nin altı, %7- 8 arası, %8'in üstü olacak şekilde üç ana gruba ayrılmış ve gruplar çalışmanın başlangıcında ve 3 yıl sonra SMMT skorlarına göre birbiriyle kıyaslanmıştır. Çalışmanın sonunda, HbA1c> %8 olan hastaların SMMT skorlarının diğer iki gruba göre daha fazla düşüş gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlar, literatüre uygun olarak diyabetin tüm komplikasyonlarında olduğu gibi bilişsel fonksiyonlar üzerinde de kan şekeri regülasyonunun önemini göstermiş ve "İyi kontrol sağlanırsa bilişsel fonksiyon kaybı önenebilir mi?" sorusunu akla getirmiştir. Bunu araştırmak için diyabetli hasta grubumuz HbA1c düzeyi %7'den az ve fazla olarak 2 gruba ayrıldı. HbA1c düzeyi %7'nin üzerinde olan grup sağlıklılarla kıyaslandığında tüm SMMT skorlarında beklendiği üzere anlamlı bir düşüş saptandı. Ancak yukardaki çalışmalara ek olarak bizim çalışmamızda HbA1c düzeyi %7'nin altında olan grupla kontrol grubu arasında bilişsel fonksiyonlar açısından fark saptanmadı. Bu sonuç iyi kontrol altında bulunan diyabetli hastaların bilişsel fonksiyonlarının sağlıklı insanlar kadar korunabileceğini düşündürmekte ancak çalışmanın daha geniş katılımcıyla geliştirilmesinin gerekliliği düşünülmektedir.

Diyabet regülasyonunda kullanılan tedavilerin bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkisi de araştırma konusu olmuştur. Wennberg ve arkadaşları 508 Tip 2 diyabetli bireyle yaptıkları çalışmada diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar ile bilişsel test performansı arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçlamıştır (75). Mayo Klinik Yaşlanma Çalışmasına (Mayo Clinic Study of Aging- MCSA) kayıtlı 50 yaş ve üzeri diyabetiklerden seçilen hastalar, bellek, dil, dikkat, görsel ve mekansal hafızayı değerlendiren 9 ayrı test ile değerlendirilmiştir. Hastalar diyabet tedavisine göre 4 gruba ayrılmıştır: yalnızca metformin kullananlar, yalnızca insülin kullananlar, diğer oral ajanları kullananlar ve sadece diyet-egzersiz ile takip edilenler. Metformin kullanımı ile bilişsel test performansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış ancak insülin kullanımının azalmış dikkat ve hafıza ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yine bir başka kohort çalışmasında, Herath PM ve arkadaşları oral antidiyabetiklerin bilişsel

fonksiyon testleri üzerindeki etkisini 4 yıl süreyle incelemiştir. 65-69 yaş aralığında seçilen 1814 katılımcıdan 211'i diyabet tanısı almış ve hepsine belirli aralıklarla 10 farklı nöropsikiyatrik test uygulanmıştır. Diyabet tedavisi alanların sonuçları, sadece diyetle izlenen ve diyabeti bulunmayanlarıkiyle karşılaştırıldığında, tedavi tipinin bilişsel fonksiyonlar üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Sadece metformin kullananların sonuçları diğer tedavilerle karşılaştırıldığında ise sözel bellek ve yürütücü işlevlerde daha yüksek performans puanları tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise yukarıda bahsedilen çalışma sonuçlarından farklı olarak, insülin kullanan grupta SMMT skorları diğer ilaçları kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Alt grup analizi yapıldığında ise bu farkın özellikle oryantasyon ve hesap yapma fonksiyonlarında olduğu görülmüştür. Geriatrik hastalarda insülin uygulamalarının zorlukları düşünüldüğünde, hesap yapma ve oryantasyon becerisinin azalmasının da bu konuda katkısı olabileceği dikkati çekmiştir. Sadece metformin kullanan hastalarda ise diğer gruplara kıyasla lisan puanı istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber genel SMMT skorlarında değişiklik görülmemiştir.

Sonuç olarak grupların benzer olarak dağıldığı çalışmamızda diyabet varlığının, eğitim düzeyinin, VKİ'nin, ek hastalık varlığının, HbA1c düzeyinin, mikrobiyotik ve HDL düzeyinin, insülin kullanımının bilişsel fonksiyonlarla ilişkili olduğunu; yaş, cinsiyet ve metformin ya da çoklu OAD kullanımının ilişkisinin olmadığını gözlemledik.

6. SONUÇ

Tip 2 diyabet varlığının bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri göz önüne alındığında, bu hastaların rutin poliklinik kontrollerinde bilişsel fonksiyonlar açısından da değerlendirilmesi akılda tutulmalıdır. Kolay uygulanabilirliği nedeniyle SMMT bu amaçla tercih edilebilecek pratik bir yöntemdir.

Diyabetin sıklıkla göz ardı edilen komplikasyonlarından olan bilişsel fonksiyon bozukluklarının erken tanınması ve tedavi edilmesi, hastanın diyabet tedavi uyumunun sağlanmasında ve çok iyi bilinen mikro ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde büyük öneme sahiptir.

İyi bir kan şekeri regülasyonu ile diyabetli yaşlıların bilişsel fonksiyonlarının sağlıklı yaşlıları kadar korunabileceği unutulmamalı ve hastalarda kılavuzların önerdiği HbA1c hedefleri sağlanmaya çalışılmalıdır.

Tedaviye karar verilirken kullanılan oral anti diyabetik ya da insülinin bilişsel fonksiyonları etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Messier C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiol Aging*. 2005;26 Suppl 1:26-30. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.014
2. Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
3. Molloy DW, Alemayehu E, Roberts R. Reliability of a Standardized Mini-Mental State Examination compared with traditional Mini-Mental State Examination. *Am J Psychiatry* 1991;148:102-105
4. Turaman C. Yaşlı sağlığı hizmetlerinin birinci basamakta planlanması. *Turkish Journal of Geriatrics* 2001; 4: 22-7.
5. Sarı H. K. Yaşlılık ve Sosyal Hizmet İlişkisi Bağlamında Yaşlılık ve Yoksulluk. *JSSH*. 2021; 5(1): 159-167.
6. Aydın Boylu A. Yaşlılıkta yaşam kalitesi ve konut ilişkisi. *Toplum ve Sosyal Hizmet Dergisi*. 2013;24(1):145. [Internet] <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/796969>
7. WHO | Ageing and Life Course. WHO [01.05.2019];Available from: <http://www.who.int/ageing/en/>
8. Yerli, G. Yaşlılık Dönemi Özellikleri ve Yaşlılara Yönelik Sosyal Hizmetler. *Journal of International Social Research*, 2017; 10(52).
9. Nazlı, A. Yaşlanma, birey ve toplum: Yaşlanmaya sosyolojik bakış. *Ege Tıp Dergisi*, 2016; 55.
10. World Health Organization. (2021). Decade of healthy ageing: baseline report: summary.
11. Türkiye İstatistik Kurumu verileri, İstatistiklerle Yaşlılar, 2022 <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerle-Yaslılar-2022-49667>
12. Kalache A, Gatti A. Active ageing: a policy framework. *Adv Gerontol*. 2003;11:7-18.
13. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Gerontologist*. 1997;37(4):433-440. doi:10.1093/geront/37.4.433
14. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*. 1996;37(1):51-87. doi:10.1111/j.1469-7610.1996.tb01380.x
15. Welsh, M. C., & Pennington, B. F. Assessing frontal lobe functioning in children: Views from developmental psychology. *Developmental Neuropsychology*, 1988; 4(3), 199-230. <https://doi.org/10.1080/87565648809540405>
16. Luo L, Craik FI. Aging and memory: a cognitive approach. *Can J Psychiatry*. 2008;53:346-53
17. Chayer C, Freedman M. Frontal lobe functions. *Current neurology and neuroscience reports* 2001; 1(6): 547-552.

18. LEANA-TASCILAR MZ, Cinan S. Üstün ve normal öğrencilerin yönetici işlevlerinin ve çalışma belleklerinin değerlendirilmesi ve ihtiyaçlarına yönelik eğitim programının uygulanması. Üstün Yetenekliler Eğitimi ve Araştırmaları Dergisi (UYAD) 2014; 2(1).
19. Luria, A. R. 1973. *The working brain*, New York: Basic. [\[Google Scholar\]](#)
20. Burke DM, Mackay DG. Memory, language, and ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997 29;352:1845-56
21. Kumral E. Klinik Nöropsikoloji ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar. Güneş TıpKitapevleri 2013.
22. Weisberg RW, Reeves LM. Cognition : From Memory to Creativity. Somerset, NJ, USA: John Wiley & Sons, 2013.
23. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. World Population Ageing 2015. Report
24. CROOK T, Raymond B, Steven H.F, Peter W, Gene D. C, Samuel G, “Age Associated Memory Impairment: Proposed Diagnostic Criteria and Measures of Clinical Change Report of a National Institute of Mental Health Work Group”, 1986, ss. 261-276.
25. Salthouse TA. Trajectories of normal cognitive aging. *Psychol Aging*. 2019;34(1):17–24.
26. Harada CN, et al. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):737–752.
27. Br Med Bull. Age-associated cognitive decline 2009; 92:135-52. doi: 10.1093/bmb/ldp033.
28. Bruscoli M, Lovestone S: Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr* 2004;16:129-140
29. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001 Dec;58(12):1985-92
30. Perkins P, Annegers JF, Doody RS, et al. Incidence and prevalence of dementia in a multiethnic cohort of municipal retirees. *Neurology* 1997; 49: 44-50
31. Yavuz BB, Arıoğlu S. Yaşlıda demans, risk faktörleri ve tedavisi. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2008;15(1):14-23.
32. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S195-S207. doi:10.2337/dc22-S013
33. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes 2022
34. ACCORD Study Group. *N Eng J Med* 2008; 358:580-591
35. Biessels GJ, Strachan MW, Visseren FL, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(3):246-255. doi:10.1016/S2213-8587(13)70088-3
36. Akdeniz, M., Yaman, A., Howe, J., Kavukçu, E., & Yaman, H. (2010). Birincil Bakımda Bilişsel Sorunların Yönetimi. *GeroFam*, 1(2).

37. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S60-S82. doi:10.2337/dc22-S005
38. Smarr, K. L., & Keefer, A. L. Measures of depression and depressive symptoms: Beck depression Inventory- II (BDI- II), center for epidemiologic studies depression scale (CES- D), geriatric depression scale (GDS), hospital anxiety and depression scale (HADS), and patient health Questionnaire- 9 (PHQ- 9). *Arthritis care & research*, 2011; 63(S11), S454-S466.
39. Can Güngen, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Testin Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13(4):273-281
40. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, ve ark. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*. 1982;17(1):37-49.
41. Ertan, T. *Geriatrik Depresyon Ölçeği ile Kedini Değerlendirme Depresyon Ölçeği'nin 60 yaş üzeri Türk popülasyonunda geçerlilik güvenirlik incelenmesi* (Doktora Tezi). İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul. 1996
42. American Diabetes Association; Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care* 1 January 2010; 33 (Supplement_1): S11–S61. <https://doi.org/10.2337/dc10-S011>
43. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2020;14: 15-256
44. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S17–S38
45. Humphreys A, Bravis V, Kaur A, et al. Individual and diabetes presentation characteristics associated with partial remission status in children and adults evaluated up to 12 months following diagnosis of type 1 diabetes: an ADDRESS-2 (After Diagnosis Diabetes Research Support System-2) study analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;155: 107789
46. Bogun MM, Bundy BN, Goland RS, Greenbaum CJ. C-Peptide levels in subjects followed longitudinally before and after type 1 diabetes diagnosis in TrialNet. *Diabetes Care* 2020;43:1836–1842
47. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Accessed 15 October 2020.
48. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2019. Accessed 15 October 2020.
49. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies – ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:222–232
50. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia* 2017;60:1385–1389

51. Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S39–S45
52. De Jong, R. N.: The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes. *J. Nerv. Ment. Dis.* 111, 181–206 (1950).
53. Laiteerapong N, Huang ES. Diabetes in older adults. In *Diabetes in America*. 3rd ed. Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al, Eds. Bethesda, MD, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US), 2018. PMID: 33651542
54. Sudore RL, Karter AJ, Huang ES, et al. Symptom burden of adults with type 2 diabetes across the disease course: diabetes & aging study. *J Gen Intern Med* 2012;27:1674–1681
55. Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the U.S. *Diabetes Care* 2006;29:2415–2419
56. Kalyani RR, Tian J, Xue Q-L, et al. Hyperglycemia and incidence of frailty and lower extremity mobility limitations in older women. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1701–1707
57. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S195–S207
58. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-795. doi:10.2337/db09-9028
59. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668–2675
60. Schwartz AV, Chen H, Ambrosius WT, et al. Effects of TZD use and discontinuation on fracture rates in ACCORD Bone Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4059–4066
61. 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;41:2669–2701
62. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128
63. Bradley MC, Chillarige Y, Lee H, et al. Severe hypoglycemia risk with long-acting insulin analogs vs neutral protamine hagedorn insulin. *JAMA Intern Med* 2021;181:598–607
64. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMĐ), Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem kılavuzu-2022
https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf
65. Areosa Sastre A, Vernooij RW, González-Colaço Harmand M, Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 15;6(6):CD003804. doi: 10.1002/14651858.

66. Gispen, W. H., & Biessels, G. J. (2000). Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends in neurosciences*, 23(11), 542–549. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01656-8](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01656-8)
67. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol*. 2012;69(9):1170-1175. doi:10.1001/archneurol.2012.1117
68. Hermanns N., Caputo S., Dzidac G., Khunti K., Meneghini L.F., Snoek F. Screening, evaluation and management of depression in people with diabetes in primary care. *Prim. Diabetes Care*. 2013;7:1–10. doi: 10.1016/j.pcd.2012.11.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. Malik A, Ahmed M, Mansoor S, Ambreen S, Usman B, Shehryar M. Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus [published correction appears in *Cureus*. 2022 Mar 18;14(3):c59]. *Cureus*. 2022;14(2):e22193. Published 2022 Feb 14. doi:10.7759/cureus.22193
70. Nooyens AC, Baan CA, Spijkerman AM, Verschuren WM. Type 2 diabetes and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1964-1969. doi:10.2337/dc09-2038
71. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2006 Feb;5(2):113]. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64-74. doi:10.1016/S1474-4422(05)70284-2
72. Ma L, Li Y. Cognitive function and insulin resistance in elderly patients with type 2 diabetes. *Neurol Res*. 2017;39(3):259-263. doi:10.1080/01616412.2017.1281199
73. Rhmari Tlemçani FZ, Elamari S, Motaib I, et al. Factors Associated With Mild Cognitive Impairment in Patients With Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *Cureus*. 2022;14(8):e28305. Published 2022 Aug 23. doi:10.7759/cureus.28305
74. Zhao, L, Han, C, Zheng, Z, Xiu, S L, & Chan, P. Risk of mini-mental state examination (MMSE) decline in the elderly with type 2 diabetes: a Chinese community-based cohort study. *BMC Endocrine Disorders*, 2020; 20, 1-10.
75. Wennberg, A M, Hagen, C E, Edwards, K, Roberts, R O, Machulda, M M, Knopman, D S, ... & Mielke, M M. Association of antidiabetic medication use, cognitive decline, and risk of cognitive impairment in older people with type 2 diabetes: Results from the population- based Mayo Clinic Study of Aging. *International journal of geriatric psychiatry*, 2018; 33(8), 1114-1120.