



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**YAŞLI DİYABETİK HASTALARDA KIRILGANLIK DURUMUNA GÖRE
İLAÇ UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İlhan Yapıcı

TIPTA UZMANLIK TEZİ



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**YAŞLI DİYABETİK HASTALARDA KIRILGANLIK DURUMUNA
GÖRE İLAÇ UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İlhan Yapıcı

Tez Danıőmanı: Doç. Dr. Muhammet Cemal Kızırlarslanoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde çok büyük emeği olan, bilgi ve deneyimleriyle sürekli olarak yardım aldđđım, bizlere her daim yol gösteren ve bizlerin yetiŐmesinde emeğini asla esirgemeyen çok saygıdeğer tez danıŐmanım hocam Doç. Dr. Muhammet Cemal Kızıllarslanoğlu'na,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübesinden çokça yararlandđđım, bizleri her zaman okumaya ve çalışmaya teŐvik eden eğitimimizde büyük emeği ve desteği olan çok saygıdeğer hocam Prof. Dr. İbrahim GÜNEY'e,

Buğnlere gelmemde çok büyük desteklerini gördüğüm anneme, babama ve eŐime,

TeŐekkürü bir borç bilirim.

Dr. İlhan YAPICI

Ağustos, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Diyabetes Mellitus	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	2
2.1.3 Klinik Özellikleri.....	2
2.1.4 Tanı Kriterler	3
2.1.5 Tanı testleri	5
2.1.6 AYIRICI TANI	6
2.1.7 DEĞERLENDİRME	7
2.1.8 Patogenez.....	8
2.1.9 DM'nin Etyolojik Sınıflaması.....	10
2.1.10 Diyabet ve Yaşlılık.....	11
2.1.11 Diyabet ve Kırılgnlık.....	11
2.1.12 Diyabet Tedavisi	12
2.2 İlaç Uyumu	15
2.3 Kırılgnlık.....	17
2.3.1 Patogenez.....	18
2.3.2 Klinik Önemi	18
3 GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1 Çalışma Dizaynı	21
3.2 Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri.....	21
3.3 Etik Kurul Onayı.....	25
3.4 İstatistiksel Analiz.....	25

4	BULGULAR.....	27
5	TARTIŞMA.....	41
6	SONUÇLAR.....	46
7	KAYNAKLAR:.....	47



KISALTMALAR

DM	: Diabetes mellitus
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
APG	: Açlık plazma glukozu
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
HbA1C	: Glikolize hemoglobin
BAG	: Bozulmuş açlık glikozu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
MODY	: Gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti
eGFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü

ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği (MTUÖ-8)

Tablo 2: FRAIL Ölçeği

Tablo 3: Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi

Tablo 4: Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Tablo 5: Kırılgnlık durumuna göre hastaların karşılaştırılması

Tablo 6: Kırılgnlık puanının alt gruplarda karşılaştırılması

Tablo 7: Kırılgnlık puanının klinik özellikler ile ilişkisi

Tablo 8: Morisky OAD ilaç uyum durumuna göre grupların karşılaştırılması

Tablo 9: Morisky OAD ilaç uyum puanının alt gruplarda karşılaştırılması

Tablo 10: Morisky OAD ilaç uyum puanının diğer klinik özellikler ile ilişkisi

Tablo 11: Morisky insülin ilaç uyum durumuna göre grupların karşılaştırılması

Tablo 12: Morisky insülin ilaç uyum puanının alt gruplarda karşılaştırılması

Tablo 13: Morisky insülin ilaç uyum puanının diğer klinik özellikler ile ilişkisi

Tablo 14: OAD ve insülin kullanımı için düşük uyum ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle gösterilmesi

Şekil 1: Morisky insülin ilaç uyum puanının kırılgnlık durumuna göre karşılaştırılması

YAŞLI DİYABETİK HASTALARDA KIRILGANLIK DURUMUNA GÖRE İLAÇ UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Yaşlı hastalarda, kırılğanlık durumu ile antidiyabetik ilaç kullanım uyumu arasındaki ilişkileri incelemek.

Metot: Çalışmaya İç Hastalıkları Kliniğine bağlı polikliniklere ayaktan başvuran 60 yaş ve üstü, toplam 194 hasta dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri not edildi. Daha sonra sırasıyla: Morisky İlaç Uyum Anketi ve FRAİL Kırılğanlık Ölçeği uygulandı. Çalışmamızda komorbiditeler Modifiye Charlson Komorbidite İndeksine göre puanlandırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 72,9 ($\pm 8,22$) yılı (%69,6'sı kadın). Yaklaşık beşte birinin hiç kan şekeri ölçümü yapmadığı, %52,1'inin en az bir kez hipoglisemi atağı tariflediği ve %50'sinin kırılğan olduğu görüldü. OAD'lere ve insülin tedavilerine uyum açısından bakıldığında sırasıyla; hastaların %37,5'inde ve %32,5'inde düşük ilaç kullanım uyumu (Morisky skoru < 6 puan) olduğu tespit edildi. Kırılğan hastalarda; Charlson komorbidite indeksi ortancasının daha yüksek ($p < 0,001$), günlük kullanılan ilaç sayısının daha fazla ($p = 0,002$) ve insülin kullanımına uyum açısından bakılan Morisky skorunun daha düşük olduğu gözlemlendi ($p = 0,045$). Diyabet süresi uzun olanlarda ($p = 0,022$), diyabet eğitimi olanlarda ($p = 0,020$), kan şekeri takibini günlük yapanlarda ($p < 0,001$), hipertansiyonu olanlarda ($p = 0,002$) ve OAD kullanım süresi uzun olanlarda ($p = 0,023$) Morisky OAD ilaç uyum puanının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Güçlü olanlarda, kırılğanlık öncesi ($p = 0,015$) ve kırılğan duruma ($p = 0,020$) kıyasla Morisky insülin uyum puanları daha yüksekti. Kırılğanlık durumuna göre OAD ilaç uyumu incelendiğinde; gruplar arasında Morisky puanları açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü.

Sonuç: Bu çalışmada, yaşlı diyabetik hastalarda gerek OAD gerekse insülin kullanımına uyumun düşük olabileceği ve özellikle kırılğan yaşlılarda insülin tedavisine uyumun az olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, yaşlı, kırılğanlık, ilaç uyumu

EVALUATION OF THE DRUG ADHERENCE ACCORDING TO THE FRAILTY STATUS IN OLDER DIABETIC PATIENTS

ABSTRACT

Aim: To identify the relationships between frailty status and medication adherence in older patients.

Methods: A total of 194 volunteers aged over 60 years, who applied to the outpatient clinics of Internal Medicine, were included in the study. The sociodemographic and clinical characteristics of the participants were recorded. Morisky Drug Adherence Questionnaire was used to determine drug compliance and FRAIL Index was used to determine frailty level. Co-morbidities were scored according to the Modified Charlson Comorbidity Index (mCCI).

Results: The mean age of the patients was 72.9 (± 8.22) years (69.6% women). It was observed that approximately one-fifth of them never measured blood glucose, 52.1% of them described at least one hypoglycemia attack, and 50% of them were frail. In terms of compliance with OADs and insulin treatments, low drug use compliance (Morisky score < 6 points) was found in 37.5 and 32.5 percent of the patients, respectively. In frail patients; it was observed that the median mCCI ($p < 0.001$) and the daily used drug number were higher ($p = 0.002$) and the Morisky score (for insulin) was lower ($p = 0.045$). In patients with a long duration of diabetes ($p = 0.022$), those with diabetes education ($p = 0.020$), those who monitor their blood sugar daily ($p < 0.001$), those with hypertension ($p = 0.002$), and those with a long duration of OAD use ($p = 0.023$) was observed that the Morisky OAD drug compliance score was higher. Morisky insulin compliance scores were higher in the robust group compared to the pre-frail ($p = 0.015$) and frail ($p = 0.020$) ones. When OAD drug compliance was examined according to frailty status; there was no statistically significant difference between the groups in terms of Morisky scores.

Conclusion: In this study, it was shown that compliance with both OAD and insulin use may be low in older diabetic patients, and compliance with insulin therapy may be low, especially in frail older patients.

Keywords: Diabetes, elderly, frailty, drug adherence

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Hem diyabetes mellitus prevalansının hem de yaşlı nüfusun tüm dünyada artmasıyla beraber yaşlı diyabetik hastaların yönetimi daha kapsamlı irdelenmesi gereken bir konu haline gelmiştir. Yaşlı diyabetik hastalarda hedef glisemi değerlerine ulaşmak hastalığı komplikasyonsuz yönetmek açısından önemlidir.

Geriatric popülasyon biriken hastalık yükü nedeniyle komplikasyonlara daha açıktır ve hastalık yönetimi daha zordur. Hem yaşlanmanın etkisi hem de ortak patofizyolojik mekanizmalar nedeniyle geriatric diyabetik hastalarda sıklıkla gözlemlenen kırılabilirlik sendromu diyabet yönetimini zorlaştırmaktadır. Fiziksel ve zihinsel yetersizliklere neden olarak günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılıklara yol açan kırılabilirlik sendromunda tedaviye uyum konusunda aksaklıklar yaşanması olasıdır.

Tedavi yöntemlerinde ortaya çıkan gelişmelere rağmen hastalar tedaviye uyum sağlayamazsa istenilen hedeflere ulaşmak mümkün olmayacaktır. İlaç uyumunu etkileyen faktörler çok ve çeşitlidir. Kırılabilirlik durumunun çeşitli kronik hastalıklarda ilaç uyumunu etkileyebileceğine dair veriler olmakla birlikte, bu çalışmalarda uyumu artırıcı veya azaltıcı yönde etkisi olabileceğine dair karşıt bulgular yer almaktadır (1-5).

Yaptığımız taramada, ülkemizde, yaşlı diyabetik hastalarda kırılabilirlik durumuna göre ilaç uyumunun değerlendirilmesi konusunda yapılmış bir çalışma tespit edemedik. Yapmayı planladığımız çalışmada, diyabetik yaşlı hastalarda ilaç uyum düzeyinin (hem oral antidiyabetik hem de insülin tedavisi) saptanması ve kırılabilirlik durumu ile arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabetes Mellitus

2.1.1 Tanım

Diabetes mellitus (DM) terimi, hiperglisemi ile karakterize anormal karbonhidrat metabolizması hastalıklarını tanımlar. İnsülin etkisine değişen derecelerde periferik direnç ile birlikte, insülin sekresyonunda nispi veya mutlak bir bozulma ile ilişkilidir. Her birkaç yılda bir diyabet topluluğu, araştırma ve klinik uygulamalardan elde edilen yeni bilgileri yansıtarak diyabetin sınıflandırılması, teşhisi ve taranması için mevcut önerileri yeniden değerlendirir.

2.1.2 Epidemiyoloji

Ülkemizde yapılan TURDEP-II çalışmasına göre 18 yaş üstü nüfusun %42 sinde prediyabet veya DM saptanmıştır (6). Obezite ve diyabet tüm dünyada, özellikle de gelişmekte olan ülkelerde salgın boyutlarına ulaşmıştır. Türkiye’de 2010’da yapılan TURDEP-II çalışmasında yetişkin toplumun diyabet prevalansı %13,7’e ulaşmıştır ve %45’i yeni vakadan oluşan bu rakam 6,5 milyonluk bir nüfusa karşılık gelmektedir(6).

2.1.3 Klinik Özellikleri

2.1.3.1 Tip 1 DM

Tip 1 diyabet, pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile karakterizedir ve mutlak insülin eksikliğine yol açar. Tip 1 diyabet, yetişkinlerde diyabetin yaklaşık yüzde 5 ila 10'unu oluşturur.

Diyabetik ketoasidoz (DKA), yeni teşhis edilen tip 1 diyabetli erişkinlerin yaklaşık yüzde 25'inde ilk başvuru sebebi olabilir. Çocuklarla karşılaştırıldığında, tip 1 diyabetli erişkinlerde insülin salgılama kapasitesinin kaybı genellikle daha az hızlıdır (7). Bu nedenle, tip 1 diyabetli yetişkinlerin tanıdan önce geçen daha uzun bir süre vardır ve çocuklardan daha uzun süreli hiperglisemi semptomlarına (poliüri, polidipsi, yorgunluk) sahip olmaları muhtemeldir (8). Yetişkinlerin yüzde 2 ila 12'sinde, klinik tablo tip 2 diyabetinkine benzerdir (daha ileri yaşlarda başlar ve başlangıçta insüline bağımlı değildir), otoimmün aracılı insülin eksikliği hastalığının

seyrinde daha sonra gelişir (7). Bu bazen yetişkinlerin gizli otoimmün diyabeti olarak adlandırılır.

2.1.3.2 Tip 2 DM

Tip 2 diyabet, yetişkinlerde açık ara en yaygın diyabet tipidir (> yüzde 90) ve genellikle insülin direncinin arka planına bindirilmiş beta hücrelerinden ilerleyici insülin sekresyonunun kaybı nedeniyle hiperglisemi ile karakterizedir ve göreceli insülin eksikliği ile sonuçlanır. Hastaların çoğu başvuru anında asemptomatiktir ve rutin laboratuvar değerlendirmesinde hiperglisemi tespit edilerek daha fazla test yapılması gerekir. Tarama yoluyla diyabetin daha erken teşhis edilmesine yönelik çabalara paralel olarak semptomatik diyabet sıklığı azalmaktadır.

Hipergliseminin klasik semptomları (poliüri, polidipsi, noktüri, bulanık görme ve kilo kaybı dahil) genellikle sadece geriye dönük olarak bir kan şekeri değerinin yükseldiği gösterildikten sonra not edilir. Poliüri, serum glukoz konsantrasyonu, idrarla glukoz atılımında artışa yol açan, glukoz geri emilimi için renal eşiği aşarak, 180 mg/dL'nin (10 mmol/L) önemli ölçüde üzerine çıktığında oluşur. Glikozüri ozmotik diüzeze (yani poliüri) ve hipovolemiye neden olur ve bu da polidipsiye yol açabilir. Hacim kayıplarını diyet olmayan gazlı içecekler gibi konsantre şekerli içeceklerle tamamlayan hastalar, hiperglisemilerini ve ozmotik diüzezi şiddetlendirir. Nadiren tip 2 diyabetli yetişkinlerde, belirgin hiperglisemi, şiddetli dehidratasyon ve obtundasyon ile karakterize hiperozmolar ancak ketoasidoz olmayan hiperglisemik bir durum ortaya çıkabilir. Tip 2 diyabetin ortaya çıkan semptomu olarak diyabetik ketoasidoz da yetişkinlerde nadirdir ancak belirli koşullar altında ortaya çıkabilir.

2.1.4 Tanı Kriterler

Açlık plazma glukozu (APG), 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında iki saatlik plazma glukozu veya glikolize hemoglobin (HbA1C) tanı testi olarak kullanılabilir.

2.1.4.1 Semptomatik Hiperglisemi

Bir hasta klasik hiperglisemi semptomları (susuzluk, poliüri, kilo kaybı, bulanık görme) ile başvurduğunda ve rastgele kan şekeri değeri 200 mg/dL (11.1

mmol/L) veya daha yüksek olduğunda diyabetes mellitus tanısı kolaylıkla konur. Tip 1 diyabetli hastaların çoğu semptomatiktir ve plazma glukoz konsantrasyonları ≥ 200 mg/dL'nin oldukça üzerindedir. Tip 2 diyabetli bazı hastalarda semptomatik hiperglisemi ve ≥ 200 mg/dL kan şekeri de mevcuttur.

2.1.4.2 Asemptomatik Hiperglisemi

Asemptomatik bir bireyde (genellikle tip 2 diyabet) diyabet tanısı aşağıdaki kriterlerden herhangi biri ile konulabilir (9);

Sekiz saat boyunca kalori alınmaması takiben plazma glukoz değerleri ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L).

75 g OGTT sırasında ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olan iki saatlik plazma glukoz değerleri.

HbA1C değerleri \geq yüzde 6,5 (48 mmol/mol).

Kesin semptomatik hipergliseminin yokluğunda, diyabet teşhisi, sonraki gün tekrar ölçüm yapılarak teyit için aynı testi tekrarlayarak teyit edilmelidir. Ancak iki farklı test mevcutsa ve diyabet tanısı için uyumluysa ek testlere gerek yoktur (10). İki farklı test uyumsuz ise, tanıyı doğrulamak için diyabet tanısı konan test tekrarlanmalıdır (9).

Uyumsuzluğun olası nedenini anlamak için ek testler yapılabilir. Uyuşmazlığın yaygın nedenleri, her iki test sonucunu da etkileyebilecek koşulları içerir. Glikoz için bu koşullar, numunenin gecikmeli veya uygun olmayan şekilde işlenmesini (numuneler glikoliz inhibe eden tüplerde toplanmalı ve testten önce oda sıcaklığında bırakılmamalıdır), yetersiz açlık süresi, yakın zamanda geçirilen hastalık veya fiziksel aktivite, akut stres ve belirli ilaçlardır. HbA1C için, test sonuçlarını etkileyebilecek faktörler arasında hemoglobinopatiler veya hemoglobin veya kırmızı kan hücresi ömrünü değiştiren koşullar yer alır.

Tanıyı, özellikle tanı plazma glukoz ölçümlerine dayandırıldığında, sonraki bir günde tekrar ölçümle doğrulamanın önemi, Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Anketi (NHANES) III İkinci Muayene raporu ile gösterilmiştir (11).

Plazma glukoz konsantrasyonuna dayalı diyabet prevalansı, tanı tek bir anormal ölçüm yerine iki anormal ölçüme bağlı olduğunda önemli ölçüde azaldı.

2.1.4.3 Prediyabet

Diyabeti taramak ve teşhis etmek için kullanılan aynı testler, prediyabetli bireyleri (daha sonra diyabet geliştirme riski yüksek olan) belirlemek için de kullanılabilir. Prediyabet teşhisi için ADA kriterleri aşağıdaki gibidir:

Bozulmuş açlık glikozu (BAG) – 100 ila 125 mg/dL (5,6 ila 6,9 mmol/L) arasında. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), BAG'nu 110 ila 125 mg/dL (6,1 ila 6,9 mmol/L) arasında bir açlık plazma olarak tanımlar (12). Açlık, en az sekiz saat boyunca kalori alınmaması olarak tanımlanır.

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) – 75 g OGTT sırasında 140 ila 199 mg/dL (7.8 ila 11.0 mmol/L) arasında iki saatlik plazma glukoz değeri. WHO, BGT'ni iki saatlik, OGTT sonrası glikoz ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) ancak < 200 mg/dL (11.1 mmol/L) ve APG < 126 (7.0 mmol/L) olarak tanımlar (12).

HbA1C – Uluslararası Uzman Komitesi raporunda (12) HbA1C yüzde 5,7 ila $< 6,5$ (39 ila 48 mmol/mol; yüzde 6,0 ila $< 6,5$ [42 ila 48 mmol/mol]) olan kişiler en yüksek risk altındadır.

Tanı testi prediyabet ile uyumluysa, yılda bir kez tekrarlanmalıdır.

Diyabet yaygın bir durumdur ve önemli klinik ve halk sağlığı yüküne sahiptir. Hiperglisemi süresi olumsuz sonuçların güçlü bir göstergesi olduğundan, glukoz anormalliklerinin erken tespiti ve prediyabetten diyabete ilerlemeyi önleyen etkili müdahalelerin önemli olması muhtemeldir. Bununla birlikte, diyabetin önlenmesinin uzun vadeli komplikasyonlar üzerindeki rolünü destekleyen veriler tutarsızdır (13).

2.1.5 Tanı testleri

Açlık plazma glukozu, oral glukoz tolerans testi ve HbA1C farklı fizyolojik fenomenleri temsil eder ve testlerin her biri diyabetli popülasyonun farklı oranlarını belirleyecektir (14-16). HbA1C ve APG kesme noktaları ile karşılaştırıldığında, OGTT prediyabet ve diyabetli daha fazla kişiye teşhis koyar (17). Bununla birlikte, HbA1C ve APG daha uygundur, ilki açlık gerektirmediğinden belki de en

uygundur. Zorluğu nedeniyle OGTT, gebelik dışında klinik olarak yaygın olarak kullanılmamaktadır. OGTT, daha fazla duyarlılığı nedeniyle diyabet önleme araştırma denemelerinde de kullanılmaktadır.

2.1.6 AYIRICI TANI

2.1.6.1 Hipergliseminin Diğer Nedenleri

Erişkinlerde diabetes mellitus dışında kalıcı hipergliseminin birkaç nedeni vardır. Bilinen diyabeti olmayan erişkinlerde şiddetli hastalık sırasında geçici hiperglisemi oluşabilir. Bu bazen "stres hiperglisemisi" olarak adlandırılır ve artan glukoneogenez ve glikojenoliz ve insülin direncine yol açan artan kortizol, katekolaminler, glukagon, büyüme hormonu konsantrasyonları dahil birçok faktörün bir sonucudur. Kritik hastalıkla ilişkili kontrolsüz hiperglisemi, muhtemelen hipergliseminin altta yatan hastalığın ciddiyetinin bir indeksi olması nedeniyle kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir; bununla birlikte alternatif bir açıklama, hiperglisemi ve hipoinsülineminin akut hastalılarda zararlı etkileri olduğudur.

Stres hiperglisemisi ayrıca altta yatan anormal glukoz toleransının ve diyabet geliştirme riskinin bir göstergesi olabilir. Bununla birlikte, stres hiperglisemisi yaşayan tüm hastalar, glisemide diyabet noktasına kadar ilerleyici bir bozulma göstermez (18). Bilinen diyabeti olmayan 2124 hastanın pnömoni ile hastaneye kabul edildiği prospektif bir çalışmada, 1418'inde (yüzde 67) değişen derecelerde stres hiperglisemisi vardı (plazma glukozu 110 ila 360 mg/dL [6.1 ila 20 mmol/L]) (19). Beş yıl boyunca, stres hiperglisemisi olan hastaların daha büyük bir kısmında daha sonra diyabet gelişti (normal glisemili hastaların yüzde 6'sına karşı 14). Şiddetli stres hiperglisemisi olan hastaların çoğunda, bir yıl içinde diabetes mellitus tanısı kondu. Bu nedenle, stres hiperglisemisi olan hastalar, altta yatan diyabeti belirlemek için taburcu olduktan sonra takip testi gerektirir.

2.1.6.2 Diyabetin Sınıflandırılması

Yetişkinlerde yeni başlayan diyabet için ayırıcı tanı, tip 2 diyabet, tip 1 diyabet, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaca bağlı diyabet ve gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti (MODY) gibi çok daha nadir nedenleri içerir.

2.1.7 DEĞERLENDİRME

2.1.7.1 Kapsamlı Öykü

Yeni diyabet tanısı konmuş hastalarda, diyabetin başlangıç özelliklerini (asemptomatik laboratuvar bulgusu veya semptomatik poliüri ve polidipsi), beslenme ve kilo öyküsü, fiziksel aktivite değerlendirmesi, kardiyovasküler risk faktörleri, diyabetle ilişkili komplikasyon öyküsünün değerlendirilmesi, diyabetik ketoasidoz sıklığı (tipik olarak tip 1 diyabet), aile öyküsü ve mevcut yönetim için bir öykü ve fizik muayene gerekir. Diyabete özgü mikrovasküler komplikasyonlar, hipergliseminin süresi ve derecesi ile ilişkili olmasına rağmen, bu tür komplikasyonlar, büyük ölçüde tanıdaki gecikmelerden dolayı yeni tanı almış tip 2 diyabetli hastalarda mevcut olabilir.

2.1.7.2 Biyokimyasal Testler

Son iki ila üç ay içinde ölçülmediyse HbA1C, son bir yılda ölçülmediyse, açlık lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, idrar albümin-kreatinin oranı (spot idrar), serum kreatinin (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] ile), Tip 1 diyabetli hastalarda ayrıca periyodik olarak serum tiroid uyarıcı hormon (TSH), asemptomatik olabilen çölyak hastalığını taramak için çölyak antikorları ölçülmelidir (20).

2.1.7.3 Nedeni Ayırt Etmek İçin

Tip 2 diyabet, genellikle hastanın klinik görünümüne bağlı olarak diğer diyabet nedenlerinden ayırt edilebilir. Tip 1 veya tip 2 diyabet tanısı klinik görünümle belirsiz olduğunda ek testler alınır. Adacık otoantikorlarını ölçülür (örneğin, glutamik asit dekarboksilaz [GAD]-65, insülin, tirozin fosfataz 2 [IA-2], çinko taşıyıcı 8). Birden fazla otoantikoron ölçülmesi, daha maliyetli olmasına rağmen, pozitif bir değer olasılığını artırır. Yaygın bir yaklaşım, iki veya üç antikoru ölçmektir (GAD65 ve bir veya iki diğer).

Otoantikörlerin ölçümünü garanti edebilecek klinik durumlar şunları içerir:

-Katabolik durum (örneğin, kilo kaybı, ketonüri)

-Metabolik sendrom özelliği olmayan yalın vücut habitusu

-Kişisel otoimmün hastalık öyküsü

-Ailede tip 1 diyabet dahil olmak üzere güçlü otoimmün hastalık öyküsü

-Tip 1 diyabetin erken bir sunumuna sahip olabilecek, belirgin tip 2 diyabet ile başvuran aşırı kilolu veya obezitesi olan ergenler veya genç yetişkinler

İnsülin eksikliğinin derecesini anlamak için bazen eşleştirilmiş bir açlık C-peptidi ve glikoz seviyesini ölçülür. Bu seviyeler standardize edilmemiş olsa da, akut olmayan durumda hiperglisemi ile bağlantılı olarak uyarılmamış bir düşük C-peptidi tip 1 diyabet ile tutarlıdır. Glukagon ile uyarılan C-peptid klinik uygulamada rutin olarak kullanılmaz, ancak 0,2 nmol/L'den düşük bir seviye tip 1 diyabeti düşündürür (21).

Pankreatik diyabet, pankreasa zarar veren herhangi bir hastalık veya pankreas dokusunun cerrahi olarak çıkarılması diyabetle sonuçlanabilir. Yeni başlangıçlı tip 2 diyabetli hastalarda pankreas kanseri için rutin tarama önerilmemektedir, ancak özellikle kilo kaybı, karın ağrısı veya mide bulantısı olan ya da anormal karaciğer testlerinin olduğu durumlarda, yağsız vücut alışkanlığı olan yaşlı bireyler gibi atipik hastalarda düşünülebilir.

Diyabetin etiyolojik sınıflandırması ve diyabetin spesifik genetik nedenleri için testler (örneğin, MODY) ayrı olarak gözden geçirilir.

2.1.8 Patogenez

2.1.8.1 Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet, Langerhans adacıklarındaki insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanır (22). Bu süreç, genetik olarak duyarlı kişilerde meydana gelir, muhtemelen bir veya daha fazla çevresel ajan tarafından tetiklenir ve genellikle deneğin asemptomatik ve öglisemik olduğu aylar veya yıllar boyunca

ilerler. Bu uzun latent dönem, hiperglisemi oluşmadan önce kaybolması gereken çok sayıda işleyen beta hücrelerinin bir yansımasıdır.

Birden fazla genin polimorfizmlerinin, tip 1 diyabet (insan lökosit antijeni [HLA]-DQalpha; HLA-DQbeta; HLA-DR, preproinsulin, PTPN22 geni ve CTLA-4) riskini etkilediği bilinmektedir. Hem majör doku uyumluluk kompleksindeki (MHC) hem de genomun başka yerlerindeki genler riski etkiler, ancak yalnızca HLA alelleri büyük bir etkiye sahiptir.

Pankreas beta hücreleri içinde, glutamik asit dekarboksilaz (GAD), insülin, insülinoma ile ilişkili protein 2 (IA-2) ve çinko taşıyıcı ZnT8 dahil olmak üzere otoimmün adacık hasarının başlamasında veya ilerlemesinde önemli roller oynayabilecek bir dizi otoantijen vardır. . Bununla birlikte, obez olmayan diyabetik (NOD) fare modelinde ve insan tip 1 diyabetinde bu otoantijenlerden hangisinin yaralanmanın başlangıcında yer aldığı ve hangilerinin ikincil olduğu, yalnızca yaralanmadan sonra salındığı kesin olmaması birincil bağışıklık hedefi olarak insülini işaret eder.

Riski etkileyebilecek çevresel faktörler arasında hamilelikle ilgili ve perinatal etkiler, virüsler ve inek sütü ve tahıllar yer alır.

2.1.8.2 Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabetin patogenezi multifaktöriyeldir. Hastalar tipik olarak değişen derecelerde insülin direnci ve kusurlu insülin sekresyonu (beta hücre disfonksiyonu) kombinasyonu ile başvururlar. Her ikisi de tip 2 diyabete katkıda bulunur ve insülin sekresyonu ile eşleşmeyen direncin aracılık ettiği insülin eylemi için artan talep vardır. Oluşumu büyük olasılıkla, farklı popülasyonlar ve bireyler arasında farklı olan birçok gen ve çevresel faktör arasındaki karmaşık bir etkileşimi temsil eder.

Beş yüzden fazla genetik varyant, tip 2 diyabet ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir ve beta hücre fonksiyonu ve insülin eyleminin yolları ile ilişkilidir. Diyabet geliştirme riskini tahmin etmek ve ayrıca hastalık patofizyolojisine ilişkin içgörü kazanmak için genetiği kullanma konusunda devam eden çalışmalar vardır.

Tip 2 diyabet gelişen hastaların çoğunda en çarpıcı çevresel risk faktörleri, her biri diyabet riskini artıran kilo artışı ve fiziksel aktivitenin azalmasıdır.

Obezitenin insülin direncini indükleme mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Enflamasyon, obeziteyi diyabetin patogenezinin bağlayan ortak aracı olabilir. Düşük veya yüksek doğum ağırlığı ve prematürite, tip 2 diyabet geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilidir.

Çok sayıda ilaç glukoz toleransını bozabilir. İnsülin sekresyonunu azaltarak, hepatik glukoz üretimini artırarak veya insülinin etkisine direnç oluşturarak etki ederler.

2.1.9 DM'nin Etyolojik Sınıflaması

1. Tip 1 DM (Çoğunlukla mutlak insülin eksikliğine neden olan β -hücre yıkımı mevcuttur).
2. Tip 2 DM (İnsülin direncine bağlı progressif insülin sekresyon defekti ile karakterizedir).
3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM: Gebelikte meydana gelen ve çoğunlukla doğumla beraber düzelen DM şeklidir).
4. Diğer spesifik DM tipleri:
 - . β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (Monogenik DM formları)
 - İnsülinin etkisindeki genetik defektler
 - Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
 - Endokrinopatiler
 - İlaç veya kimyasal maddeler
 - İmmün aracılıklı nadir DM formları
 - DM ile ilişkili genetik sendromlar
 - Enfeksiyonlar

2.1.10 Diyabet ve Yaşlılık

DM yaşlılarda yaygındır (23). Yaşlı insanlarda DM gelişimi, genetik, yaşa bağlı zihinsel ve/veya sosyal problemler ve beslenme gibi birçok faktörden kaynaklanmaktadır (24). Hem insülin direnci hem de insülin tükenmesi yaşlı DM'nin patolojisini karakterize eder (25). Yaşlanmayla birlikte sarkopeni ve visseral yağın nispi artışı (sarkopenik obezite) ve mitokondriyal disfonksiyonun insülin direncine neden olduğu düşünülürken, β -hücre fonksiyonunun kademeli olarak tükenmesinin insülin sekresyonunun başlangıç fazında azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (24-26). DM, yaşlı erişkinlerde artan fiziksel engellilik riski ile ilişkilendirilmiştir (26, 27). DM, yaşlı kişilerde düşme ve gelişen kalça kırığı için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir (28). DM'li yaşlı bireylerde erken ölüm ve hipertansiyon, kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve inme gibi eşlik eden hastalık oranları DM olmayanlara göre daha yüksektir (29). Benzer şekilde, DM'li yaşlı hastalar, çoklu ilaç kullanımı, depresyon, bilişsel bozukluk, üriner inkontinans, yaralanmalı düşmeler ve kalıcı ağrı gibi birkaç yaygın geriatrik sendrom için daha büyük risk altındadır (30).

2.1.11 Diyabet ve Kırılgnalık

Diyabet, kırılgnlığı artıran hızlandırılmış bir yaşlanma süreci ile ilişkilidir (31). Bu muhtemelen kırılgnlıkla bağlantılı sarkopeni riskinin artmasından kaynaklanmaktadır (32). Kırılgnlığa yol açan diğer faktörler, özellikle böbrek yetmezliği ve bunama ile ilişkili diyabet komplikasyonlarıdır (31). Ortalama yaş 70.6 yıl olan 7164 yaşlı insanın Meksika Sağlık ve Beslenme Anketi'nin analizinde diyabet, hipertansiyon veya herhangi bir diyabetik komplikasyon mevcut olduğunda artan bir ilişki ile bağımsız olarak kırılgnlıkla ilişkili idi (33). 65 yaş ve üzeri 9606 katılımcıyla yapılan bir kesitsel çalışmada, böbrek yetmezliğinin en düşük çeyreğine sahip katılımcılar, en yüksek çeyreğe göre daha yüksek kırılgnlık riski göstermiştir. Hipertansiyon veya diabetes mellitus öyküsü olan bireyler, en düşük eGFR'ye sahip grupta önemli ölçüde artmış bir kırılgnlık riski gösterdi ve hem hipertansiyon hem de diyabet mevcut olduğunda kırılgnlık riski daha da arttığı görüldü (34). Diyabetli serebrovasküler ve Alzheimer hastalığı demansı riskinde artışa ek olarak, ağırlıklı olarak diyabetle ilişkili metabolik anormallikler ile bağlantılı özelliklere sahip bir

demans alt grubu vardır (35). Bu tip demansın, diyabetle ilişkili Alzheimer hastalığından daha sık kırılabilirlik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni muhtemelen bu hastalarda artan inflamatuvar süreçler ve oksidatif strestir (36). Tip 2 diyabetli yaşlı bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, antihiperglisemik ajanlarla tedavinin bir sonucu olarak hipoglisemi gelişmesi, daha sonraki demans gelişimi ile ilişkilendirilmiştir ve yaşanan hipoglisemi epizod sayısı ile artan demans riski ilişkilendirilmiştir (37).

2.1.12 Diyabet Tedavisi

2.1.12.1 Tip 1 DM Tedavisi

Normal glisemik aralığa mümkün olduğunca yakın bir glisemik kontrol sağlamak amacıyla tip 1 diyabetli çoğu yetişkin için yoğun diyabet tedavisini önerilir. Yoğun diyabet tedavisi, kan şekeri düzeylerinin sık izlenmesi veya sürekli glikoz izleme (CGM) kullanımıyla yönlendirilen, yemeklerin/diyetin ve fizyolojik insülin replasmanı ile aktivitenin koordinasyonunu içerir(38).

Diyabetli hastalarda HbA1C hedefleri, mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi ve geciktirilmesi ile ilgili olarak gösterilen faydaları hipoglisemi riski ile dengeleyerek bireye göre ayarlanmalıdır. Tip 1 diyabetli yetişkinler için, faydaların ağır bastığı hastalarda HbA1C değerinin \leq %7 olmasını amaçlanır. Daha yaşlı olanlar, şiddetli hipoglisemi öyküsü olanlar veya ciddi komorbiditeleri olanlar gibi bazı yetişkinlerde daha yüksek hedefler uygun olabilir (39).

Tip 1 diyabetli hastalar için insülin tedavisinin amacı, bazal bir insülin seviyesini orta etkili veya uzun etkili bir insülin preparatları ve hızlı etkili bir insülin preparatının bir pompa [CSII] aracılığıyla sürekli deri altına verilmesi ve hızlı etkili veya kısa etkili insülinin yemek öncesi bolusları yoluyla insülinin fizyolojik profilini sağlamaktır. Yemek öncesi bolus dozu, yemekten önceki ortam kan şekeri seviyesi, yemeğin boyutu ve bileşimi, beklenen aktivite seviyeleri ve glikoz eğilimleri tarafından belirlenir (40).

CGM, özellikle sık veya şiddetli hipoglisemisi olan ve hipoglisemik bilinçsizlik geliştiren tip 1 diyabetli yetişkinler için yararlıdır. CGM'nin yokluğunda, test şeritlerini okumak için bir glikoz ölçer kullanarak kan şekeri izleme, yemeklerden ve yatmadan önce günde en az dört kez yapılmalıdır. Yemeklerden iki

ila üç saat sonra ve bazen sabah 3'te, ayrıca egzersizden önce ve sonra, araba kullanmadan önce ve hipoglisemiden şüphelenildiğinde ek testler yapılabilir. HbA1C, kronik glukoz kontrolünü değerlendirmek için düzenli olarak test edilmelidir.

Çoklu günlük insülin enjeksiyonları (ÖDİ) ile hızlı bir insülin preparatının bir pompa aracılığıyla sürekli deri altına verilmesi arasındaki seçim, büyük ölçüde hasta tercihi, yaşam tarzı ve maliyet meselesidir. Sadece her iki rejim de hastaya dikkatlice açıklandıktan sonra yapılmalıdır (41).

Birkaç farklı birden fazla günlük insülin enjeksiyonu (MDI) rejimi vardır Bir MDI rejimi için bazal ve yemek öncesi bolus insülin seçimi hasta tercihinine, yaşam tarzına ve maliyete bağlıdır. İnsülin analoglarının geleneksel insüline göre orta düzeyde glisemik faydası (HbA1C'de orta düzeyde azalma ve/veya şiddetli hipoglisemi oranı) olabilir; bireysel ÖDİ rejimlerinin diyabetik komplikasyonlar üzerindeki uzun vadeli etkileri henüz bilinmemektedir (42).

Tip 1 diyabetli tüm hastalar, klinik sonuçları ve yaşam kalitesini iyileştirmek için sürekli kendi kendine yönetim eğitimi ve desteği almalıdır. İnsülin ayarlamaları ömür boyu süren bir egzersizdir ve kişiselleştirilmiş hedefleri karşılamayan glisemik (kan şekeri ve HbA1C) kontrolüne yanıt olarak yapılmalıdır. Hipoglisemi sabit bir temadır ve insülin ayarlamaları gerektirebilir. Egzersiz düzenindeki, beslenme alışkanlıklarındaki, kilo vermedeki ve seyahat planlarındaki değişiklikler, insülin planında değişikliklerle değil, aynı zamana denk gelen ayarlamaları gerektirir (43).

2.1.12.2 Tip 2 DM Tedavisi

Diyabetli yaşlı yetişkinler, topluluklarda, yardımcı bakım tesislerinde veya bakım evlerinde bağımsız olarak ikamet eden kişileri içeren heterojen bir gruptur. Zinde ve sağlıklı olabilirler ya da birçok komorbidite ve işlevsel engel ile sağlıkları zayıflamış olabilir. HbA1C için uygun hedef, genel sağlık ve yaşam beklentisinin yanı sıra, hipoglisemi için hastaya özgü tanımlanmış riskler ve hastanın belirli tedavi rejimlerini benimseme ve bunlara uyma becerisine dayalı olarak kişiselleştirilerek düzenlenmelidir (44).

Yaşlılarda hipoglisemiye yatkınlık önemli ölçüde artar (45). Bu nedenle, hipoglisemiden kaçınmak, yaşlı erişkinlerde hedeflerin belirlenmesinde ve terapötik ajanların seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır.

Yaşlı DM hastalarının, sıkı glisemik kontrolden ziyade kardiyovasküler riskin azaltılmasından, özellikle hipertansiyon ve statin tedavisi ile lipid düşürülmesinin tedavisinden morbidite ve mortalitede göreceli olarak daha fazla azalma elde etme olasılığı daha yüksektir (46).

Diyabetli yaşlı hastalar, tıbbi beslenme değerlendirmesi ve egzersiz danışmanlığı da dahil olmak üzere yaşam tarzı değişikliği konusunda kişiselleştirilmiş danışmanlık almalıdır (47). Beslenme reçetesi, tıbbi, yaşam tarzı ve kişisel faktörlere dayalı olarak diyabetli yaşlı insanlar için uyarlanmıştır (48). Egzersiz, diyabetli yaşlı hastalarda fiziksel işlevin korunmasına, kalp riskinin azaltılmasına ve vücut kompozisyonunun ve insülin duyarlılığının iyileştirilmesine yardımcı olmak için faydalıdır (49).

Spesifik kontrendikasyonların yokluğunda, diyabetli yaşlı hastalarda başlangıç tedavisi olarak metformin önerilir (50). İnsülin ayrıca tip 2 diyabetli hastalar için, özellikle HbA1C >%9 (74,9 mmol/mol), açlık plazma glukozu >250 mg/dL (13,9 mmol/L), sürekli rastgele glukoz ile başvuran hastalar için birinci basamak tedavi olarak kabul edilebilir (50). Hipoglisemi endişesi nedeniyle, bazı klinisyenler glukoz toksisitesini iyileştirmek için insülini yalnızca kısa bir süre için kullanırlar. İnsülin sekresyonu ve duyarlılığı iyileştirildiğinde, dozu düşürmek veya insülini metformin veya daha düşük hipoglisemi riski olan başka bir oral hipoglisemik ajan ile değiştirmek mantıklı bir yaklaşımdır (50).

Yaşlı hastalar için, mevcut HbA1C bireyselleştirilmiş ilaçla tedavi edilen hedefin altında olsa bile diyabet teşhisi sırasında (yaşam tarzı müdahalesi için konsültasyonla birlikte) metformin başlanması önerilir. Metforminin herhangi bir düzeyde glisemiyi güvenli bir şekilde düşürmesi yüksek olasılıktır veya hipergliseminin ilerlemesini azaltabilir ya da bir hastanın diyabetle ilgili komplikasyonlar geliştirme riskini düşürebilir.

Kontrendikasyonları ve/veya metformine karşı intoleransı olan hastalar için, başlangıçta hastanın komorbiditelerine ve özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ya da albüminürik kronik böbrek hastalığının varlığına göre belirlenen alternatif bir antidiyabetik ilaç belirlenir (51). Metformin intoleransı olan hastalarda alternatif tedavi seçme yaklaşımı, yaşlı ve genç erişkinlerde farklı değildir (52).

Kardiyorenal komorbiditesi olan ve metformin alamayan hastalar için, glukagon benzeri bir peptid-1 (GLP-1) reseptör agonisti (liraglutid, semaglutid veya dulaglutide) veya bir sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörü (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) kardiyorenal fayda göstermiştir (53-55). İlacı belirlemek için, hiperglisemi derecesinin yanı sıra hastanın komorbiditeleri ve tercihleri kapsamında faydalı ve olumsuz etkilere odaklanarak ortak karar verme stratejisi uygulanmalıdır .

İki ajanla (örneğin, metformin artı sülfonilüre veya başka bir ajan) HbA1C hedeflerine yaklaşamayan hastalar için bazal insülin tedavisi ilave edilmesi önerilir (56). Başka bir alternatif, iki oral ajan ve bir GLP-1 reseptör agonistidir (57). İnsülin tedavisine başlayan sülfonilüreler ve metformin kullanan hastalarda, sülfonilüreler genellikle azaltılır ve kesilir, metformine devam edilir.

Yaşlı diyabetik hastalar, diyabetli gençlere benzer bir mikrovasküler komplikasyon spektrumu geliştirme riski ile karşı karşıyadır. Yaşlı diyabetik hastalar için izleme önerileri, genç hastalardakilere benzerdir. Özellikle fonksiyonel kapasiteyi bozan komplikasyonlar (örn; retinopati, ayak problemleri) derhal belirlenmeli ve tedavi edilmelidir.

2.2 İlaç Uyumu

İlaç tedavisine uyum, hasta bakımının çok önemli bir parçasıdır ve klinik hedeflere ulaşmak için büyük öneme sahiptir. DSÖ, ilaca uyum konusundaki 2003 raporunda, “uyum müdahalelerinin etkinliğinin artırılmasının, belirli tıbbi tedavideki herhangi bir iyileşmeden çok nüfusun sağlığı üzerinde çok daha büyük bir etkisi olabileceğini” ifade etmektedir (58). Zıt olarak, uyumsuzluk kötü klinik sonuçlara, morbidite ve ölüm oranlarında artışa ve gereksiz sağlık bakımı harcamalarına neden olur (59, 60). Hastaların yaklaşık %50-60'ı, özellikle kronik hastalıkları olanlar

olmak üzere reçete ettikleri ilaca uyum sağlamadıkları tespit edilmiştir (61, 62). İlaça bağlı hastane yatışlarının %30'dan fazlası ilaca uyumsuzluk nedeniyle gerçekleşmektedir (63, 64).

DSÖ, uyumu “kişilerin davranışlarının (ilaç alımı dahil) bir sağlık hizmeti sağlayıcısının üzerinde anlaşmaya varılan tavsiyelerine ne ölçüde uyduğu” olarak tanımlamaktadır (58). Tedavinin başlatılmasını, öngörülen rejimin uygulanmasını ve farmakoterapinin kesilmesini kapsar (65). Bu arada, bazı çalışmalar bağlılığı birincil veya ikincil olarak sınıflandırır. Birincil uyumsuzluk, yeni ilaçlara başlandığında hastaların reçeteleri doldurmama sıklığıdır, bu nedenle ilaç tedavisinin yeniden doldurulması ve başlatılması ile ilgilidir (66). İkincil uyumsuzluk, reçeteler doldurulurken ilacın reçete edildiği şekilde alınmaması olarak tanımlanır. Sadece klinik sonucu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda sağlık sisteminin mali yükünü de etkiler (67).

Genellikle uyum da kullanılır ve ikisi araştırma ve klinik uygulamada birbirinin yerine kullanılabilir (68). “Hastanın davranışının (ilaç alımı dahil) tıbbi veya sağlık hizmeti tavsiyesiyle ne ölçüde örtüştüğünü” tanımlar (69), ancak hastanın pasifliğini ima ettiği için anlamı hastanın davranışları açısından daha olumsuz hale gelmiştir (70). Bununla birlikte, Steiner ve Earnest'e göre, her iki terim de doktorun ilaç süreci üzerindeki kontrolünü yitirdiği için ilaç alma davranışlarını tanımlamada sorunlar ortaya çıkarmaktadır (71).

Kötü ilaç uyumu, müdahalelerin ilaç uyumunu iyileştirmek için tasarlanabilmesinden önce anlaşılması gereken çok faktörlü nedenlere sahiptir. WHO'ya göre, zayıf ilaç uyumuna yol açan çok sayıda faktör vardır ve bunlar normalde beş kategoride sınıflandırılır: sosyoekonomik faktörler, terapi ile ilgili faktörler, hastalarla ilgili faktörler, durumla ilgili faktörler ve sağlık sistemi/sağlık ekibi ilgili faktörler (59). Uyumsuzluğun birincil (farmakoterapinin başlatılması) veya ikincil (öngörülen rejimin uygulanması) olup olmadığı ve buna hangi faktörlerin yol açtığının anlaşılmasıyla, her hastanın ilaç alma davranışını iyileştirmek için bireysel olarak uygun bir müdahale uyarlanabilir.

Bu sebeple uyumu ölçmek hem araştırmacılar hem de klinisyenler için önemlidir. İlaç uyumuna ilişkin yanlış tahmin, her iki ortamda da potansiyel olarak maliyetli ve tehlikeli olan çeşitli sorunlara yol açabilir. Etkili tedaviler etkisiz olarak

değerlendirilebilir, pahalı teşhis prosedürleri istenebilir ve tedavi gereksiz ve tehlikeli şekilde yoğunlaştırılmış olabilir. Ek olarak, klinik araştırmaların sonuçları, uyum bilgisi olmadan gerçekçi bir şekilde yorumlanamaz (72, 73) hastaların zayıf uyum gösterdiği çalışmalarda tedavi etkinliği ve doz-yanıt ilişkileri yanlış hesaplanmıştır. Ayrıca, ilaç uyumuna ilişkin doğru tahminler, sonuçlar, öngörü/risk faktörleri ve ilaç uyumunu iyileştirme stratejileri hakkında daha iyi kanıtlar sağlayacaktır.

Morisky Tedavi Uyum Ölçeği-8 (MTUÖ-8), sekiz maddelik ilaç alma davranışının yapılandırılmış bir öz bildirim ölçeğidir (74). Önceden onaylanmış dört maddelik bir ölçekten geliştirilmiş ve bağıllık davranışını çevreleyen koşulları ele alan ek maddelerle desteklenmiştir (75). Bu önlem, psikiyatrik ilaçlar gibi kronik ilaçlara bağıllıkla ilişkili engellerin ve davranışların tanınmasını kolaylaştırmak için tasarlanmıştır. Ölçek, ilaç kullanımına ilişkin kasıtsız (örn. unutkanlık) veya kasıtlı (örn. yan etkiler nedeniyle ilaç almama) olabilecek davranışlar hakkında bilgi vermektedir. Yazarlarının yanı sıra, diğer araştırmacılar ölçeğin iyi psikometrik özelliklerine dair kanıtlar sağlamıştır (76). MMAS-8 şu anda 33 dilde mevcuttur ve çeşitli çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Morisky İlaç Uyum Ölçeği; yedi adet evet/hayır şeklinde iki seçenekli sorudan ve bir adet beş seçenekli sorudan meydana gelmektedir. İlk yedi soruya (beşinci soru hariç) verilen “hayır” yanıtına birer puan, beşinci soruya verilen “evet” yanıtına bir puan verilir. Sekizinci soruda ise “asla” ve “nadiren” yanıtlarına bir puan, diğer yanıtlara sıfır puan verilir. DM tanılı hastalar için Türkçe uyarlaması, Sayiner ZA ve ark. tarafından, 2019 yılında yapılmıştır. Sıfır ila 8 puan arasında değerlendirilir ve puan arttıkça ilaca uyumun arttığı anlaşılmaktadır. (77).

2.3 Kırılganlık

Kırılganlık, günlük veya akut stresörlerle başa çıkma yeteneğinin tehlikeye girmesi gibi, çoklu organ sistemlerinde yaşa bağlı fizyolojik rezerv ve işlevdeki azalmadan kaynaklanan, artan savunmasızlığa sahip yaşlı yetişkinlerin klinik olarak tanınabilir bir durumu olarak tanımlanır (78).

Kırılganlık, beş fenotipik kriterden (düşük kavrama kuvveti ile ölçülen zayıflık, yavaş yürüme hızı ile yavaşlık, düşük fiziksel aktivite, düşük enerji veya kendi kendine bildirilen bitkinlik ve kilo kaybı) üçünü veya daha fazlasını karşılayan bir sendrom olarak işlevselleştirilir. Bir veya iki kriterin mevcut olduğu bir

kırılgnalık öncesi aşama, kırılgnalığa ilerleme riski yüksek olan bir alt kümeyi tanımlar. Yukarıdaki beş kriterden hiçbirine sahip olmayan yaşlı bireyler kırılgn olmayan olarak sınıflandırılır. Bu tanım, kırılgnalığı, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve iki veya daha fazla hastalık tarafından tanımlanan komorbidite ile ölçüldüğü üzere, engellilikten farklı bir klinik durum olarak kabul eder (79). Her üç koşul da değişen derecelerde olumsuz sağlık sonuçlarında tahmin edicidir ve bu nedenle belirli bir örtüşme düzeyine sahiptir. Bununla birlikte, fonksiyonel rezervin azalması, çoklu fizyolojik sistemlerde bozulma veya düzensizlik ve stresli/istikrarsızlaştırıcı bir olaydan sonra fizyolojik homeostazı yeniden kazanma yeteneğinin azalması gibi kırılgnalığın ana özellikleri, kırılgnalığı sakatlık veya komorbiditeden ayırt etmeyi nispeten kolaylaştırır. Engellilik, hareketlilik ve/veya GYA veya araçsal GYA'da kronik sınırlamalar veya bağımlılık olduğunu düşündürür. Pek çok kırılgn birey engelli olsa da, tüm engelli kişiler kırılgn değildir.

2.3.1 Patogenez

Kırılgnalık, dinamik homeostaz kaybına, fizyolojik rezervin azalmasına ve takiben morbidite ve mortalite için artan risklere yol açan çoklu sistem düzensizlikleri ile karakterizedir. Bu genellikle, işlevsel düşüşe ve diğer ciddi olumsuz sağlık sonuçlarına doğru bir kısır döngüye yol açan stres etkenlerine karşı yetersiz tepki ile kendini gösterir (80, 81). Kırılgnalık sendromunun patogenezinde kas-iskelet ve endokrin sistemlerdeki etkileyen kronik inflamasyon ve immün aktivasyon dahil olmak üzere multisistem patofizyolojik süreçler rol oynar. Kronik inflamasyon muhtemelen diğer ara patofizyolojik süreçler yoluyla doğrudan ve dolaylı olarak kırılgnalığa katkıda bulunan temel bir mekanizmadır. Potansiyel etiyolojik faktörler arasında genetik/epigenetik ve metabolik faktörler, çevresel ve yaşam tarzı stresörleri ve akut ve kronik hastalıklar yer alır.

2.3.2 Klinik Önemi

Kırılgnalık, bir stres etkenine maruz kaldığında artan morbidite ve mortalite için yüksek risk ile ilişkili savunmasız bir durum olarak kavramsallaştırıldığından, kırılgnalık sendromu, oldukça heterojen yaşlı popülasyonda risk sınıflandırması için

yararlı bir klinik araç olarak kabul edilir (82, 83). Kırılğanlığın cerrahi geçiren yaşlı hastalarda preoperatif değerlendirme için yararlı bir risk değerlendirme aracı olduğu gösterilmektedir. Hem kırılğanlık indeksi hem de kırılğanlık fenotipinin artan postoperatif komplikasyonlar için öngörücü olduğu gösterilmiştir (84). Kırılğanlık, kalp cerrahisi geçiren hastalar da dahil olmak üzere bu yaşlı hasta popülasyonunda artan morbidite ve mortaliteyi öngördüğünden, kardiyovasküler rahatsızlıkları olan yaşlı hastalarda risk değerlendirmesi için de yararlı olabilir (85). Ayrıca, FP'nin influenza ve pnömokok aşılara karşı yeterli bağışıklık tepkisi oluşturamayanları ve bu yaygın enfeksiyonlar ve bunların komplikasyonları için yüksek risk altında olanları belirlediği gösterildiğinden, kırılğanlık yaşlı erişkinlerde genel bağışıklıkta fonksiyonel düşüş için klinik bir belirteç olabilir.

Kırılğanlık değerlendirmesi, kanserli yaşlı hastaların artan savunmasızlığı ve risk sınıflandırması hakkında yeni bilgiler sağlayabilir (86). Öte yandan kırılğanlığın, malign jinekolojik tümörleri olan yaşlı hastalarda postoperatif komplikasyonlar için öngörücü olduğu gösterilmiştir (87). Aaldriks ve arkadaşları, kemoterapi alan ileri kolorektal kanserli yaşlı hastalarda kırılğanlığın artan mortalite için belirleyici olduğunu tespit etmişlerdir (88). Ayrıca, son veriler meme kanserinden kurtulanlarda kırılğanlığın yaygın olduğunu ve bu hayatta kalanlarda meme kanseri öyküsü olmayanlara göre daha erken yaşta ortaya çıkabileceğini göstermiştir (89). Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar geriatrik onkoloji hastalarında kırılğanlık değerlendirmesinin risk sınıflandırması için yararlı olduğunu göstermektedir. Spesifik kanserler, kırılğanlığın gelişmesinde önemli bir etiyolojik rol oynayabilir.

Diğer aktif araştırma alanları, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ve yaşlanmayı içerir. HIV enfeksiyonunun iki büyük kohort çalışmasında, kırılğanlık veya kırılğanlıkla ilgili fenotipin, mortalite ve hızlandırılmış bağışıklık fonksiyonu bozulması ile önemli bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir(90, 91). Ek olarak, son araştırmalar kırılğanlık ile bilişsel gerileme ve bunama arasındaki ilişkileri göstermiştir (92, 93). Kronik inflamasyon da dahil olmak üzere burada açıklanan kırılğanlık sendromundaki temel patofizyolojik süreçler

muhtemelen yaşlanan beyin üzerinde olumsuz etkilere sahip olsa da, “kırılgan beyin” veya “bilişsel kırılganlık” gibi terimler tartışmalıdır, çünkü bunlar hafif bilişsel bozukluktan veya bunamadan kolayca ayırt edilemeyebilirler. Ayrıca, bu terimlerin hafif bilişsel bozulma veya bunamanın ötesinde önemli değerler katıp katmadığı açık değildir.



3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Dizaynı

“Yaşlı Diyabetik Hastalarda Kırılgnalık Durumuna Göre İlaç Uyumunun Değerlendirilmesi” isimli çalışma Konya Şehir Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde Mart 2021- Kasım 2021 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.2 Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya Konya Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine bağlı polikliniklere ayaktan başvuran 60 yaş üstü kadın ve erkek olmak üzere, gönüllü olan toplam 194 hasta dahil edildi. Bağımsız iki grubun (kırılgn ve kırılgn olmayan diyabetik 60 yaş üstü hastalarda) (tedaviye uyumlarının değerlendirildiği Morisky skorları) ortalamalarının karşılaştırılması planlanan çalışmamızda; yeterli örneklem büyüklüğünü saptamak için G*Power (versiyon 3.1.2) programı kullanılarak; alfa 0,05, güç $p=0,80$, ve daha önce yapılan çalışmadan hesaplanan etki büyüklüğü $d=0,359$; N2/N1:1 (Faul ve ark.,2008) varsayımları baz alınarak yapılan analiz sonucunda toplamda 194 vakanın çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Demansı olan, iletişim kurulamayan, aktif kanser tanısı olan, zihinsel engelli olan, çalışmaya katılmaya onay vermeyen ve 60 yaşın altındaki hastalar çalışmaya alınmadı

Katılımcılara sözlü bilgilendirme yapıp yazılı onayları alındı. Katılımcıların adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim düzeyi, kiminle yaşadığı, sigara ve alkol kullanımı, kronik hastalıkları, depresyon tanısı, kullandığı ilaçlar not edildi. Hastalardan yeni kan numunesi alınmadı, poliklinik başvurusunda veya rutin takiplerinde, son üç ay içinde bakılmış olan HbA1c değerleri kaydedildi. Daha sonra sırasıyla: Morisky İlaç Uyum Anketi ve FRAİL Kırılgnlık Anketi uygulandı. Çalışmamızda komorbiditeler Modifiye Charlson Komorbidite İndeksine göre puanlandırıldı.

Hastaların ilaç uyumlarını değerlendirmek için MTUÖ-8 kullanılmıştır. Bu ölçek 1986 yılında Morisky ve ark. tarafından, hipertansiyon hastalarının ilaç uyumunu araştırmak üzere geliştirilmiştir (75). Daha sonra farklı hastalıklarda ilaç uyumunu araştırmak için düzenlenmiştir. Bu hastalıklardan biri de DM'dir. DM

tanılı hastalar için Türkçe uyarlaması, Sayiner ZA ve ark. tarafından, 2019 yılında yapılmıştır (94) (EK-4). Çalışmamızda bu uyarlama kullanıldı. Morisky İlaç Uyum Ölçeği; başlangıçta 4 soruluk anket olarak yapılmış, daha sonra 8 soruya çıkarılmıştır. Hastalara aşağıda belirtilen 8 soru Oral antidiyabetik ilaçlar (OAD) ve enjektele diyabet ilaçları için ayrı ayrı yöneltilmiştir. Morisky İlaç Uyum Ölçeği; yedi adet evet/hayır şeklinde iki seçenekli sorudan ve bir adet beş seçenekli sorudan meydana gelmektedir. İlk yedi soruya (beşinci soru hariç) verilen “hayır” yanıtına birer puan, beşinci soruya verilen “evet” yanıtına bir puan verilir. Sekizinci soruda ise “asla” ve “nadiren” yanıtlarına bir puan, diğer yanıtlara sıfır puan verilir. Bu ölçekten 0-8 puan arasında puan alınabilir ve yüksek puan artan ilaç uyumunu ifade eder. Aynı zamanda, <6 puan; düşük düzeyde uyum, 6-7 puan; orta düzeyde uyum, 8 puan; yüksek düzeyde uyum olarak adlandırılabilir.

Tablo 1: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği (MTUÖ-8) (75, 94)

Şeker hastalığı tanısı aldıktan sonra ilaç almakta olduğunuzu belirtiniz. İlaç alma davranışlarına ilişkin olarak birçok sorun tespit etmiş olan bireyler vardır, sizin bu konudaki deneyimlerinizi öğrenmek istiyoruz. Doğru veya yanlış yanıt diye bir şey yoktur. Lütfen her soruya, şeker hastalığı için kullandığınız ilaç tedavisine dair kişisel deneyiminize dayalı olarak yanıt verin.

1- Bazen şeker hastalığı için kullandığımız ilaçlarınızı almayı unuttuğunuz oluyor mu?

EVET HAYIR

2- İnsanlar bazen ilaçlarını unutkanlık dışındaki nedenlerden ötürü almazlar. Son iki haftayı göz önüne aldığımızda, şeker ilacınızı almayı unuttuğunuz gün/günler oldu mu?

EVET HAYIR

3- Şeker hastalığı için kullandığımız ilacı aldığımızda kendinizi daha kötü hissettiğiniz için, ilacı doktorunuza söylemeden azalttığımız ya da almayı bıraktığımız oldu mu?

EVET HAYIR

4- Seyahat ettiğinizde veya evden çıktığınızda bazen şeker hastalığı için kullandığımız ilacı yanınıza almayı unuttuğunuz oluyor mu?

EVET HAYIR

5- Şeker hastalığı için kullandığımız ilacı dün aldınız mı?

EVET HAYIR

6- Belirtilerinizin kontrol altına alındığını hissettiğinizde bazen ilacınızı almayı bıraktığınız oluyor mu?

EVET HAYIR

7- Şeker hastalığı için kullandığımız ilacı her gün almak bazı kişiler için gerçekten rahatsızlık verici bir durumdur. Şeker ilaçlarını her gün kullanmaktan dolayı rahatsız hissettiğiniz günler oldu mu?

EVET

HAYIR

8- Ne kadar sıklıkta şeker ilaçlarını almayı unutuyorsunuz?

Asla, Nadiren, Arada bir, Bazen, Genellikle Her zaman

Yapacağımız çalışmada kırılğanlığın değerlendirilmesi için; Morley ve ark. tarafından 2012’de yayımlanan ‘FRAİL Ölçeği’nin (*FRAIL Scale*) (95) Dr. Ben Azir Begum Hymabaccus Muradi tarafından 2017 yılında yapılan Türkçe uyarlaması kullanılmıştır(96). Birçok ülkede FRAİL Ölçeği’nin uyarlaması yapılmıştır ve kırılğanlık saptamada etkili bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır. Beş maddeden oluşan FRAİL ölçeği hastaların verdikleri cevaba göre 0 veya 1 puan almaktadır ve toplamda 0 puan dinç (non-frail), 1-2 puan pre-frail ve >2 üzerinde puan alan kırılğan (frail) olarak değerlendirilmektedir. Hastanın yorgunluk durumu, direnci, mobilitesi, kilo kaybı ve diğer hastalıkları sorgulanarak değerlendirme yapmaya olanak sağlayan bu ölçek aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 2: FRAIL Ölçeği(95, 96)

FRAIL ÖLÇEĞİ	1 puan	0 puan
Yorgunluk: “Son 4 haftanın ne kadarında kendinizi yorgun hissettiniz?” 1=Her zaman 2=Çoğu zaman 3=Bazı zamanlarda 4=Çok az zaman 5=Hiçbir zaman (cevap 1 veya 2 ise 1 puan verilir, diğerlerinin hepsine 0 puan verilir)	1 veya 2	3 veya 4 veya 5
Direnç: “Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan, 10 basamak merdiveni dinlenmeden çıkmakta zorluk çeker misiniz?”	Evet	Hayır
Dolaşma: “Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan, birkaç yüz metreyi yürümekte zorluk çeker misiniz?”	Evet	Hayır

Hastalık: “Bir doktor size hiç şu hastalıklarınızın olduğunu söyledi mi?” (Hipertansiyon, diyabet, kanser (küçük cilt kanseri dışında), kronik akciğer hastalığı, kalp krizi, konjestif kalp yetmezliği, anjina, astım, artrit, inme, böbrek hastalığı) (0-4 hastalık=0 puan, 5-11 hastalık=1 puan)	5-11 hastalık	0-4 hastalık
Kilo kaybı: “Kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısız iken kaç kilosunuz? (şu andaki ağırlık)” “Bir yıl önce ...yılının...ayında kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısız iken kaç kiloydunuz? (bir yıl önceki ağırlık)” Ağırlık değişikliği yüzdesi şu formül ile hesaplanır: (bir yıl önceki ağırlık-şu andaki ağırlık)/bir yıl önceki ağırlık)x100 Ağırlık değişikliği yüzdesi >5 ise (%5 kilo kaybını temsil eder) 1 puan verilir.	≥%5 kilo kaybı	<%5 kilo kaybı
TOPLAM PUAN	

Çalışmamızda komorbiditeler Modifiye Charlson Komorbidite İndeksine göre puanlandırılacaktır (Tablo 3). Bu indeks, 1987 yılında Charlson ve ark. tarafından ileriye dönük mortalite riskini hesaplayabilmek için tasarlanmıştır (97). Toplumda sık görülen komorbid durumlar sıralanmış ve her bir komorbid hastalığa, mortalite riskine göre puan verilmiştir. Bu indekse göre 0 puan alanların 1 yıllık mortalite riski %12 iken, >5 puan alanların mortalite riski %85 saptanmıştır (97). Bu indekse, 2000 yılında Beddhu tarafından “40 yaşından sonra her 10 yıl için 1 puan” eklenmesi önerilmiştir. Böylece, Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi ortaya çıkmıştır (98).

Tablo 3: Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi (97, 98)

Koroner Arter Hastalığı	1	Diabetes Mellitus	1
Konjestif Kalp Yetmezliği	1	Hemipleji	2
Periferik Vasküler Hastalık	1	Orta-Şiddetli Böbrek Hastalığı	2
Serebrovasküler Hastalık	1	Son Organ Hasarı Yapan Diyabet	2

Demans	1	Herhangi Tümör Varlığı	2
Kronik Akciğer Hastalığı	1	Lösemi	2
Konnektif Doku Hastalığı	1	Lenfoma	2
Peptik Ülser Hastalığı	1	Orta-Şiddetli Karaciğer Hastalığı	3
Hafif Düzeyde Karaciğer Hastalığı	1	Metastatik Solid Tümör	6
40 yaşından sonra her 10 yıl için 1 puan eklenir.		Toplam puan:

Hastaların bilgileri mevcut veriler ışığında toplandıktan sonra Morisky skorları güçlü, kırılabilirlik öncesi (pre-frail) ve kırılabilir hasta grupları arasında karşılaştırılmıştır. Morisky skorları kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin tedavileri için ayrı ayrı hesaplanarak gruplar arasında ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

3.3 Etik Kurul Onayı

Çalışmamızın Etik Kurul Onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.04.2021 tarih ve 30162 karar sayı numarası ile onay almıştır. TUEK Onayı, SBÜ, Konya Şehir Hastanesi TUEK kurulundan alınmıştır. Tez Konusu Onay Formu Sağlık Bilimleri Üniversitesi tarafından onaylanmıştır.

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 22.0 programı aracılığıyla yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. Sayısal parametreler öncelikle normal dağılıp dağılmadıklarını belirleyebilmek amacıyla Skewness-Kurtosis, Kolmogorov-Smirnov testi, varyasyon katsayısı ve histogram analizleri ile irdelenmiştir. Normal dağılım sergileyen sayısal veriler ortalama \pm standard sapma ile gösterilirken normal dağılım sergilemeyenler ortanca (minimum-maksimum) ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare veya Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Ortalamaların iki grupta karşılaştırılmasında Student-T testi, ikiden fazla grupta karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanılırken ortancaların iki grupta karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi ve ikiden fazla grupta karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testleri

uygulanmıştır (posthoc. analizler için sırasıyla Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi veya Tukey testleri yapılmıştır). Korelasyona analizleri Spearman veya Pearson korelasyon analizleri ile değerlendirilmiş ve korelasyon katsayısı $<0,3$ zayıf, $0,4$ ile $0,6$ arası orta, $0,7$ ve üstü ise güçlü korelasyon olarak kabul edilmiştir. OAD ve insülin kullanımı için düşük uyum ile ilişkili bağımsız faktörlerin tespit edilmesi için *binary logistic* regresyon analiz metodları kullanılmıştır. P-değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı düzey olarak alınmıştır.



4 BULGULAR

Çalışmaya iç hastalıkları polikliniğine başvuran 135'i (%69,6) kadın, 59'u (%30,4) erkek olmak üzere toplam 194 (%100) hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 72,9 ($\pm 8,22$), kadınların yaş ortalaması 73 ($\pm 8,5$), erkeklerin yaş ortalaması ise 67 (60-85) yılı. Katılımcıların çoğunun evli (%76,8), ilköğretim/okur-yazar (%59,3) ve çalışmıyor (%66,5) durumda oldukları görüldü. Tanı anından sonra geçen diyabet süresi ortancasının 10 (0,25-50) yıl olduğu tespit edildi. Hastaların %62,4'ünün daha önce en az bir kez diyabet eğitimi aldığı öğrenildi. Yaklaşık beşte birinin hiç kan şekeri ölçümü yapmadığı ve %52,1'inin en az bir kez hipoglisemi atağı tariflediği görüldü. Hasta popülasyonunun %57,2'si diyabet tedavisi için yalnızca oral antidiyabetik ajan kullanmaktaydı. Günlük kullanılan toplan ilaç sayısının ortancası 5'ti. Hastaların %50'si kırılıyordu. OAD'lere ve insülin tedavilerine uyum açısından bakıldığında sırasıyla; hastaların %37,5'inde ve %32,5'inde düşük ilaç kullanım uyumu olduğu tespit edildi. Katılımcıların klinik ve demografik özellikleri Tablo 4'te verilmiştir.

Yaş, yıl		67(60-85)
Cinsiyet	Kadın	135(%69,6)
	Erkek	59(%30,4)
Boy, cm		162,79 \pm 7,71
Kilo, kg		79,86 \pm 14,82
BKI, kg/m ²		30,19 \pm 5,58
Medeni durum	Bekar/dul	45(%23,2)
	Evli	149(%76,8)
Eğitim durumu	Okuryazar değil	45(%23,2)
	İlköğretim/okuryazar	115(%59,3)
	Ortaokul	10(%5,2)
	Lise	15(%7,7)
Okur-yazarlık durumu	Üniversite	9(%4,6)
	Okur-yazar değil	45(%23,2)
	Okur-yazar	149(%76,8)
Çalışma durumu	Çalışmıyor	129(%66,5)
	Çalışıyor	65(%33,5)
Yalnız yaşama durumu	Yalnız yaşıyor	19(%9,8)
	Eş/çocuk/akraba ile yaşıyor	175(%90,2)
Sigara		36(%18,6)
Alkol		6(%3,1)
Diyabet süresi, yıl		10(0,25-50)
Son 3 ay içindeki HbA1C değeri		7,5(5,2-16,7)
Diyabetik retinopati		66(%34)
Diyabetik nefropati		70(%36,1)
Diyabetik nöropati		96(%49,5)
Diyabetik ayak		6(%3,1)
Serebrovasküler Olay (SVO)		15(%7,7)

Diyabet eğitimi		121(%62,4)
Kan şekeri ölçüm sıklığı	Her gün	48(%24,7)
	Haftada birkaç defa	62(%32)
	Nadiren	45(%23,2)
	Ölçmüyor	39(%20,1)
Depresyon tanısı		37(%19,1)
Hipoglisemi öyküsü		101(%52,1)
Hastaneye yatış gerektiren hipoglisemi		16(%8,2)
DM nedeniyle hastane yatış öyküsü		44(%22,7)
Koroner arter hastalığı		61(%31,4)
Konjestif kalp yetmezliği		21(%10,8)
Periferik vasküler hastalık		9(%4,6)
Serebrovasküler hastalık		18(%9,3)
Kronik akciğer hastalığı		25(%12,9)
Konnektif doku hastalığı		4(%2,1)
Peptik ülser hastalığı		23(%11,9)
Son organ hasarı yapan diyabet		89(%45,9)
Hipertansiyon		146(%75,3)
Hiperlipidemi		107(%55,2)
Guatr		40(%20,6)
Charlson komorbidite indeksi		6(4-14)
Diyabet tedavi rejimi	Yalnız OAD kullanıyor	111(%57,2)
	Yalnız insülin kullanıyor	34(%17,5)
	OAD+insülin kullanıyor	49(%25,3)
Günlük kullanılan toplam ilaç sayısı		5(1-12)
Kullanılan OAD ilaç sayısı		1(1-3)
Günlük alınan toplam OAD tablet sayısı		2(1-5)
OAD kullanım süresi, ay		72(1-396)
Kullanılan insülin sayısı (çeşit)		1(1-2)
Günlük yapılan toplam insülin enjeksiyon sayısı		2(1-4)
İnsülin kullanım süresi, ay		60(1-576)
Frail puanı		2,5(0-5)
Kırılganlık durumu	Kırılgan olmayan, Frail puanı 0	37(%19,1)
	Kırılganlık öncesi, Frail puanı 1-2	60(%30,9)
	Kırılgan, Frail puanı \geq 3	97(%50)
Morisky puanı (OAD)		6(0-8)
Morisky ilaç uyum düzeyi (OAD)	Düşük, <6 puan	60(%37,5)
	Orta, 6,7 puan	56(%35)
	Yüksek, 8 puan	44(%27,5)
Morisky puanı (insülin)		7(0-8)
Morisky ilaç uyum düzeyi (insülin)	Düşük, <6 puan	27(%32,5)
	Orta, 6,7 puan	32(%38,6)
	Yüksek, 8 puan	24(%28,9)

Kırılganlık durumuna göre hastaların karşılaştırılması Tablo 5’te verilmiştir. Buna göre; kırılgan hastaların daha yaşlı, evli olma oranı daha düşük, okur-yazar olma oranının daha düşük, diyabet süresinin daha fazla, diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati oranının daha fazla, SVO, depresyon, DM nedeniyle hastaneye yatış öyküsü, peptik ülser, son organ hasarı yapan DM oranının daha fazla olduğu

tespit edildi. Yine kırılğan grupta; Charlson komorbidite indeksi ortancasının daha yüksek, günlük kullanılan ilaç sayısının daha fazla, insülin kullanımına uyum açısından bakılan Morisky skorunun daha düşük olduğu gözlemlendi (p=0,045).

Tablo 5: Kırılğanlık durumuna göre hastaların karşılaştırılması					
		Kırılğan olmayan, Frail puanı 0	Kırılğanlık öncesi, Frail puanı 1-2	Kırılğan, Frail puanı ≥ 3	p-değeri
Yaş, yıl		65(60-76)	67(60-76)	69(60-85)	0,048
Cinsiyet	Kadın	23(%62,2)	38(%63,3)	74(%76,3)	0,127
	Erkek	14(%37,8)	22(%36,7)	23(%23,7)	
BKI, kg/m ²		29,42±4,69	29,74±4,65	30,77±6,35	0,348
Medeni durum	Bekar/dul	3(%8,1)	10(%16,7)	32(%33)	0,003
	Evli	34(%91,9)	50(%83,3)	65(%67)	
Eğitim durumu	Okuryazar değil	4(%10,8)	5(%8,3)	36(%37,1)	<0,001
	İlköğretim/okuryazar	19(%51,4)	44(%73,3)	52(%53,6)	
	Ortaokul	2(%5,4)	4(%6,7)	4(%4,1)	
	Lise	8(%21,6)	4(%6,7)	3(%3,1)	
	Üniversite	4(%10,8)	3(%5)	2(%2,1)	
	Okur yazar	33(%89,2)	55(%91,7)	61(%62,9)	
Yalnız yaşama durumu	Yalnız yaşıyor	3(%8,1)	9(%15)	7(%7,2)	0,261
	Eş/çocuk/akraba ile yaşıyor	34(%91,9)	51(%85)	90(%92,8)	
Sigara		5(%13,5)	14(%23,3)	17(%17,5)	0,450
Alkol		1(%2,7)	4(%6,7)	1(%1)	0,139
Diyabet süresi, yıl		10(0,3-30)	10(0,25-50)	15(0,25-41)	0,009
Son 3 ay içindeki HbA1C değeri		7,2(6-13,7)	7,75(5,8-15,8)	7,6(5,2-16,7)	0,485
Diyabetik retinopati		5(%13,5)	20(%33,3)	41(%42,3)	0,007
Diyabetik nefropati		9(%24,3)	12(%20)	49(%50,5)	<0,001
Diyabetik nöropati		11(%29,7)	23(%38,3)	62(%63,9)	<0,001
Diyabetik ayak		1(%2,7)	2(%3,3)	3(%3,1)	0,985
SVO		0(%0)	3(%5)	12(%12,4)	0,036
Diyabet eğitimi		24(%64,9)	38(%63,3)	59(%60,8)	0,896
Kan şekeri ölçüm sıklığı	Her gün	7(%18,9)	14(%23,3)	27(%27,8)	0,613
	Haftada birkaç defa	13(%35,1)	22(%36,7)	27(%27,8)	
	Nadiren	13(%35,1)	16(%26,7)	16(%16,5)	
	Ölçmüyor	4(%10,8)	8(%13,3)	27(%27,8)	
Depresyon		6(%16,2)	6(%10)	25(%25,8)	0,045
Hipoglisemi öyküsü		16(%43,2)	31(%51,7)	54(%55,7)	0,435
Hastaneye yatış gerektiren hipoglisemi		0(%0)	6(%10)	10(%10,3)	0,128
DM nedeniyle hastane yatış öyküsü		1(%2,7)	11(%18,3)	32(%33)	0,001
Koroner arter hastalığı		9(%24,3)	17(%28,3)	35(%36,1)	0,349
Konjestif kalp yetmezliği		3(%8,1)	2(%3,3)	16(%16,5)	0,052
Periferik vasküler hastalık		0(%0)	3(%5)	6(%6,2)	0,310
Serebrovasküler hastalık		2(%5,4)	3(%5)	13(%13,4)	0,141
Kronik akciğer hastalığı		2(%5,4)	8(%13,3)	15(%15,5)	0,297
Konnektif doku hastalığı		1(%2,7)	0(%0)	3(%3,1)	0,397
Peptik ülser hastalığı		4(%10,8)	2(%3,3)	17(%17,5)	0,027
Son organ hasarı yapan diyabet		12(%32,4)	16(%26,7)	61(%62,9)	<0,001
Hipertansiyon		27(%73)	43(%71,7)	76(%78,4)	0,601
Hiperlipidemi		20(%54,1)	34(%56,7)	53(%54,6)	0,959

Guatr		6(%16,2)	8(%13,3)	26(%26,8)	0,098
Charlson komorbidite indeksi		5(4-10)	5(4-12)	8(4-14)	<0,001
Diyabet tedavi rejimi	Yalnız OAD kullanıyor	28(%75,7)	36(%60)	47(%48,5)	0,012
	Yalnız insülin kullanıyor	3(%8,1)	6(%10)	25(%25,8)	
	OAD+insülin kullanıyor	6(%16,2)	18(%30)	25(%25,8)	
Günlük kullanılan toplam ilaç sayısı		5(2-9)	4(1-12)	6(1-12)	0,002
Kullanılan OAD ilaç sayısı		1(1-3)	1(1-3)	1(1-3)	0,946
Günlük alınan toplam OAD tablet sayısı		2(1-4)	2(1-4)	2(1-5)	0,762
OAD kullanım süresi, ay		81(1-240)	60(1-240)	78(1-396)	0,778
Kullanılan insülin sayısı (çeşit)		1(1-2)	1(1-2)	1(1-2)	0,521
Günlük yapılan toplam insülin enjeksiyon sayısı		2(1-4)	2(1-4)	2(1-4)	0,290
İnsülin kullanım süresi, ay		60(1-180)	60(1-576)	72(1-276)	0,673
Morisky puanı (OAD)		6(0-8)	6(1-8)	7(0-8)	0,568
Morisky ilaç uyum düzeyi (OAD)	Düşük, <6 puan	11(%32,4)	23(%42,6)	26(%36,1)	0,800
	Orta, 6,7 puan	13(%38,2)	19(%35,2)	24(%33,3)	
	Yüksek, 8 puan	10(%29,4)	12(%22,2)	22(%30,6)	
Morisky puanı (insülin)		8(6-8)	7(1-8)	7(0-8)	0,045
Morisky ilaç uyum düzeyi (insülin)	Düşük, <6 puan	0(%0)	10(%41,7)	17(%34)	0,066
	Orta, 6,7 puan	3(%33,3)	9(%37,5)	20(%40)	
	Yüksek, 8 puan	6(%66,7)	5(%20,8)	13(%26)	

Kırılgnlık skoru alt gruplarda incelendiğinde; erkeklerin, evli olanların, lise ve üniversite mezunlarının diğer gruplara nazaran daha düşük skorlara sahip olduğu görüldü. Diyabet süresi uzun olanlarda, retinopati, nefropati, nöropati ve SVO tanısı olanlarda, kan şekeri takibi yapmayanlarda, hipoglisemi öyküsü olanlarda kırılgnlık skorunun daha yüksek olduğu tespit edildi. Diyabet tedavisi için insülin kullanan hastalarda yalnızca OAD kullananlara nazaran kırılgnlık skorunun daha yüksek olduğu gözlemlendi. Yine günlük kullanılan ilaç sayısı beşten fazla olan hastaların diğer hastalara göre daha yüksek kırılgnlık skoruna sahip oldukları anlaşıldı. Kırılgnlık puanının alt gruplarda değerlendirilmesi Tablo 6'da verilmiştir.

		Frail puanı	p-değeri
Cinsiyet	Kadın	3(0-5)	0,046
	Erkek	1(0-4)	
Medeni durum	Bekar/dul	3(0-5)	0,001
	Evli	2(0-5)	
Eğitim durumu	Okuryazar değil	3(0-5)	<0,001
	İlköğretim/okuryazar	2(0-5)	
	Ortaokul	1,5(0-4)	
	Lise	0(0-4)	
	Üniversite	1(0-3)	
Diyabet süresi grup	Diyabet süresi ≤10 yıl olanlar	2(0-5)	0,031
	Diyabet süresi >10 yıl olanlar	3(0-5)	

Diyabetik retinopati	Yok	2(0-5)	0,001
	Var	3(0-5)	
Diyabetik nefropati	Yok	1,5(0-5)	<0,001
	Var	3(0-5)	
Diyabetik nöropati	Yok	1(0-4)	<0,001
	Var	3(0-5)	
SVO	Yok	2(0-5)	0,008
	Var	3(1-5)	
Kan şekeri ölçüm sıklığı	Her gün	3(0-5)	0,022
	Haftada birkaç defa	1(0-5)	
	Nadiren	2(0-4)	
	Ölçmüyor	3(0-4)	
Hipoglisemi öyküsü	Yok	2(0-4)	0,047
	Var	3(0-5)	
DM nedeniyle hastane yatış öyküsü	Yok	2(0-4)	<0,001
	Var	3(0-5)	
Koroner arter hastalığı	Yok	2(0-5)	0,014
	Var	3(0-5)	
Konjestif kalp yetmezliği	Yok	2(0-4)	0,001
	Var	4(0-5)	
Serebrovasküler hastalık	Yok	2(0-5)	0,041
	Var	3(0-5)	
Kronik akciğer hastalığı	Yok	2(0-5)	0,009
	Var	4(0-4)	
Peptik ülser hastalığı	Yok	2(0-5)	0,048
	Var	3(0-5)	
Son organ hasarı yapan diyabet	Yok	1(0-4)	<0,001
	Var	3(0-5)	
Diyabet tedavi rejimi	Yalnız OAD kullanıyor	2(0-4)	0,004
	Yalnız insülin kullanıyor	3(0-5)	
	OAD+insülin kullanıyor	3(0-5)	
Günlük kullanılan ilaç sayısı grup	Günlük kullanılan toplam ilaç sayısı ≤ 5 olanlar	1(0-5)	<0,001
	Günlük kullanılan toplam ilaç sayısı >5 olanlar	3(0-5)	
Morisky ilaç uyum düzeyi (OAD)	Düşük, <6 puan	2(0-4)	0,913
	Orta, 6,7 puan	2(0-5)	
	Yüksek, 8 puan	2,5(0-4)	
Morisky ilaç uyum düzeyi (insülin)	Düşük, <6 puan	3(1-5)	0,395
	Orta, 6,7 puan	3(0-5)	
	Yüksek, 8 puan	3(0-5)	

Kırılganlık değeri ile yaş arasında çok zayıf, diyabet süresi ve günlük kullanılan toplam ilaç sayısı arasında zayıf, Charlson komorbidite indeksi arasında orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü korelasyon tespit edildi (sırasıyla; $p=0,042$ $\rho=0,147$, $p=0,003$ $\rho=0,210$, $p<0,001$ $\rho=0,271$ ve $p<0,001$ $\rho=0,413$). Kırılganlık puanının diğer değişkenler ile ilişkisi Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Kırılganlık puanının klinik özellikler ile ilişkisi		
	Frail puanı	
	Rho katsayısı	p-değeri
Yaş, yıl	0,147	0,042
Boy, cm	-0,078	0,282
Kilo, kg	0,054	0,457
BKI, kg/m^2	0,083	0,248

Diyabet süresi, yıl	0,210	0,003
Son 3 ay içindeki HbA1C değeri	-0,002	0,973
Charlson komorbidite indeksi	0,413	<0,001
Günlük kullanılan toplam ilaç sayısı	0,271	<0,001
Kullanılan OAD ilaç sayısı	-0,017	0,833
Günlük alınan toplam OAD tablet sayısı	-0,068	0,395
OAD kullanım süresi, ay	0,012	0,877
Kullanılan insülin sayısı	0,122	0,273
Günlük yapılan toplam insülin enjeksiyon sayısı	0,158	0,154
İnsülin kullanım süresi, ay	0,075	0,500
Morisky puanı (OAD)	0,025	0,749
Morisky puanı (insülin)	-0,158	0,154

Morisky OAD ilaç uyum durumuna göre grupların karşılaştırılması Tablo 8’de verilmiştir. OAD ilaç uyumu düşük olanlarda; diyabet süresinin daha kısa, diyabet eğitim oranının daha az, kan şekeri ölçmeme oranının daha fazla, hipertansiyon oranının daha az, HbA1c değerinin daha yüksek ve günlük kullanılan ilaç sayısının daha az olduğu tespit edildi.

		Düşük, <6 puan	Orta, 6,7 puan	Yüksek, 8 puan	p-değeri
Cinsiyet	Kadın	40(%66,7)	43(%76,8)	32(%72,7)	0,475
	Erkek	20(%33,3)	13(%23,2)	12(%27,3)	
Medeni durum	Bekar/dul	16(%26,7)	8(%14,3)	15(%34,1)	0,063
	Evli	44(%73,3)	48(%85,7)	29(%65,9)	
Eğitim durumu	Okuryazar değil	11(%18,3)	11(%19,6)	15(%34,1)	0,477
	İlköğretim/okuryazar	37(%61,7)	37(%66,1)	22(%50)	
	Ortaokul	4(%6,7)	2(%3,6)	1(%2,3)	
	Lise	4(%6,7)	4(%7,1)	5(%11,4)	
Çalışma durumu	Üniversite	4(%6,7)	2(%3,6)	1(%2,3)	
	Çalışmıyor	37(%61,7)	40(%71,4)	32(%72,7)	0,394
	Çalışıyor	23(%38,3)	16(%28,6)	12(%27,3)	
Yalnız yaşama durumu	Yalnız yaşıyor	8(%13,3)	5(%8,9)	5(%11,4)	0,754
	Eş/çocuk/akraba ile yaşıyor	52(%86,7)	51(%91,1)	39(%88,6)	
Sigara		12(%20)	5(%8,9)	9(%20,5)	0,183
Alkol		0(%0)	3(%5,4)	3(%6,8)	0,143
Diyabet süresi grup	Diyabet süresi <=10 yıl olanlar	43(%71,7)	28(%50)	22(%50)	0,027
	Diyabet süresi >10 yıl olanlar	17(%28,3)	28(%50)	22(%50)	
Diyabetik retinopati		15(%25)	17(%30,4)	14(%31,8)	0,710
Diyabetik nefropati		16(%26,7)	9(%16,1)	18(%40,9)	0,021
Diyabetik nöropati		24(%40)	26(%46,4)	23(%52,3)	0,458
Diyabetik KAH		14(%23,3)	11(%19,6)	13(%29,5)	0,511
Diyabetik ayak		1(%1,7)	0(%0)	0(%0)	0,432
SVO		3(%5)	5(%8,9)	4(%9,1)	0,649
Diyabet eğitimi		27(%45)	36(%64,3)	29(%65,9)	0,046
Kan şekeri ölçüm sıklığı	Her gün	5(%8,3)	13(%23,2)	17(%38,6)	0,003
	Haftada birkaç defa	15(%25)	20(%35,7)	11(%25)	
	Nadiren	20(%33,3)	12(%21,4)	11(%25)	
	Ölçmüyor	20(%33,3)	11(%19,6)	5(%11,4)	
Depresyon		13(%21,7)	10(%17,9)	10(%22,7)	0,810
Hipoglisemi öyküsü		23(%38,3)	32(%57,1)	21(%47,7)	0,128
Hastaneye yatış gerektiren hipoglisemi		7(%11,7)	4(%7,1)	1(%2,3)	0,197

DM nedeniyle hastane yatışı öyküsü		13(%21,7)	14(%25)	8(%18,2)	0,714
Koroner arter hastalığı		17(%28,3)	17(%30,4)	12(%27,3)	0,941
Konjestif kalp yetmezliği		2(%3,3)	4(%7,1)	5(%11,4)	0,277
Periferik vasküler hastalık		3(%5)	2(%3,6)	1(%2,3)	0,767
Serebrovasküler hastalık		4(%6,7)	5(%8,9)	6(%13,6)	0,479
Kronik akciğer hastalığı		6(%10)	5(%8,9)	1(%2,3)	0,295
Konnektif doku hastalığı		1(%1,7)	2(%3,6)	1(%2,3)	0,801
Peptik ülser hastalığı		5(%8,3)	6(%10,7)	6(%13,6)	0,686
Son organ hasarı yapan diyabet		20(%33,3)	20(%35,7)	22(%50)	0,192
Hipertansiyon		35(%58,3)	43(%76,8)	39(%88,6)	0,002
Hiperlipidemi		31(%51,7)	34(%60,7)	27(%61,4)	0,511
Guatr		15(%25)	8(%14,3)	13(%29,5)	0,162
Diyabet tedavi rejimi	Yalnız OAD kullanıyor	44(%73,3)	36(%64,3)	31(%70,5)	0,563
	Yalnız insülin kullanıyor	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
	OAD+insülin kullanıyor	16(%26,7)	20(%35,7)	13(%29,5)	
Günlük kullanılan ilaç sayısı grup	Günlük kullanılan toplam ilaç sayısı ≤5 olanlar	42(%70)	33(%58,9)	16(%36,4)	0,003
	Günlük kullanılan toplam ilaç sayısı >5 olanlar	18(%30)	23(%41,1)	28(%63,6)	
Kullanılan OAD ilaç sayısı grup	1 tane OAD kullananlar	42(%70)	41(%73,2)	27(%61,4)	0,432
	2 veya daha fazla OAD kullananlar	18(%30)	15(%26,8)	17(%38,6)	
Günlük alınan toplam OAD tablet sayısı grup	Günlük bir tablet kullananlar	10(%16,7)	12(%21,4)	15(%34,1)	0,110
	Günlük 2 tablet kullananlar	34(%56,7)	29(%51,8)	14(%31,8)	
	Günlük 3 ve daha fazla tablet kullananlar	16(%26,7)	15(%26,8)	15(%34,1)	
OAD kullanım süresi grup	60 Aya kadar OAD kullananlar	35(%58,3)	24(%42,9)	17(%38,6)	0,096
	60 Aydan daha uzun süredir OAD kullananlar	25(%41,7)	32(%57,1)	27(%61,4)	
Kullanılan insülin kalem sayısı grup	Yalnızca tek bir çeşit insülin kullananlar	11(%68,8)	12(%60)	7(%53,8)	0,707
	Aynı anda 2 farklı insülin kalemi kullananlar	5(%31,3)	8(%40)	6(%46,2)	
Günlük yapılan toplam insülin enjeksiyon sayısı grup	Günlük 1 veya 2 enjeksiyon yapanlar	11(%68,8)	12(%60)	7(%53,8)	0,707
	Günlük 3 veya 4 enjeksiyon yapanlar	5(%31,3)	8(%40)	6(%46,2)	
İnsülin kullanım süresi grup	60 Aya kadar insülin kullananlar	8(%50)	12(%60)	9(%69,2)	0,575
	60 Aydan daha uzun süredir insülin kullananlar	8(%50)	8(%40)	4(%30,8)	
Kırılganlık durumu	Kırılgan olmayan, Frail puanı 0	11(%18,3)	13(%23,2)	10(%22,7)	0,800
	Kırılganlık öncesi, Frail puanı 1-2	23(%38,3)	19(%33,9)	12(%27,3)	
	Kırılgan, Frail puanı ≥3	26(%43,3)	24(%42,9)	22(%50)	
Yaş, yıl		67(60-82)	65(60-84)	69(60-85)	0,107
Boy, cm		162,98±7,21	161,8±7,65	162,66±7,94	0,692
Kilo, kg		76,13±10,8	80,04±13,81	81,73±16,61	0,097
BKI, kg/m²		28,72±4,11	30,62±5,09	30,97±6,55	0,054
Diyabet süresi, yıl		10(0,25-25)	10,5(0,25-33)	11(0,25-41)	0,021
Son 3 ay içindeki HbA1C değeri		7,7(5,9-16,7)	7,65(5,6-13,7)	6,85(5,3-11,8)	0,002
Charlson komorbidite indeksi		6(4-11)	5(4-13)	7(4-13)	0,020
Günlük kullanılan toplam		4(1-10)	5(1-12)	6(1-12)	0,012

ilaç sayısı				
Kullanılan OAD ilaç sayısı	1(1-3)	1(1-3)	1(1-3)	0,431
Günlük alınan toplam OAD tablet sayısı	2(1-4)	2(1-5)	2(1-4)	0,867
OAD kullanım süresi, ay	54(1-252)	84(1-396)	120(1-300)	0,064
Kullanılan insülin sayısı	1(1-2)	1(1-2)	1(1-2)	0,712
Günlük yapılan toplam insülin enjeksiyon sayısı	2(1-4)	2(1-4)	2(1-4)	0,658
İnsülin kullanım süresi, ay	66(1-240)	60(1-180)	60(1-180)	0,955
Frail puanı	2(0-4)	2(0-5)	2,5(0-4)	0,913

Diyabet süresi uzun olanlarda, diyabet eğitimi olanlarda, kan şekeri takibini günlük yapanlarda, hipertansiyonu olanlarda, OAD kullanım süresi uzun olanlarda Morisky OAD ilaç uyum puanının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Alt gruplarda yapılan karşılaştırmalar Tablo 9’da verilmiştir.

		Morisky puanı	p-değeri
Diyabet süresi grup	Diyabet süresi ≤10 yıl olanlar	6(0-8)	0,022
	Diyabet süresi >10 yıl olanlar	7(0-8)	
Diyabetik ayak	Yok	6(0-8)	0,038
	Var	0(0-0)	
Diyabet eğitimi	Yok	6(0-8)	0,020
	Var	7(0-8)	
Kan şekeri ölçüm sıklığı	Her gün	7(3-8)	<0,001
	Haftada birkaç defa	6,5(0-8)	
	Nadiren	6(0-8)	
	Ölçmüyor	4,5(0-8)	
Hipertansiyon	Evet	7(0-8)	
	Yok	5(0-8)	0,002
	Var	7(0-8)	
Günlük alınan toplam OAD tablet sayısı grup	Günlük bir tablet kullananlar	7(0-8)	0,055
	Günlük 2 tablet kullananlar	6(0-8)	
	Günlük 3 ve daha fazla tablet kullananlar	6(0-8)	
OAD kullanım süresi grup	60 Aya kadar OAD kullananlar	6(0-8)	0,023
	60 Aydan daha uzun süredir OAD kullananlar	7(0-8)	
Kullanılan insülin kalem sayısı grup	Yalnızca tek bir çeşit insülin kullananlar	7(1-8)	0,635
	Aynı anda 2 farklı insülin kalemi kullananlar	7(0-8)	
Günlük yapılan toplam insülin enjeksiyon sayısı grup	Günlük 1 veya 2 enjeksiyon yapanlar	7(1-8)	0,635
	Günlük 3 veya 4 enjeksiyon yapanlar	7(0-8)	
İnsülin kullanım süresi grup	60 Aya kadar insülin kullananlar	7(2-8)	0,158
	60 Aydan daha uzun süredir insülin kullananlar	6,5(0-8)	
Kırılganlık durumu	Kırılgan olmayan, Frail puanı 0	6(0-8)	0,568

	Kırılgnlık öncesi, Frail puanı 1-2	6(1-8)	
	Kırılgn, Frail puanı >=3	7(0-8)	

Morisky OAD ilaç uyum puanı ile diyabet süresi, günlük kullanılan ilaç sayısı ve OAD kullanım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, zayıf düzeyde korelasyon tespit edildi (sırasıyla $p=0,006$ $\rho=0,218$, $p=0,001$ $\rho=0,252$ ve $p=0,011$ $\rho=0,201$). Morisky OAD ilaç uyum puanı ile HbA1C düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü, zayıf düzeyde korelasyon tespit edildi ($p=0,001$ $\rho= -0,271$). Morisky OAD ilaç uyum puanının diğer klinik özellikler ile ilişkisi Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10: Morisky OAD ilaç uyum puanının diğer klinik özellikler ile ilişkisi

	Morisky puanı	
	Rho katsayısı	p değeri
Yaş, yıl	0,011	0,887
Boy, cm	-0,013	0,868
Kilo, kg	0,144	0,070
BKI, kg/m ²	0,135	0,088
Diyabet süresi, yıl	0,218	0,006
Son 3 ay içindeki HbA1C değeri	-0,271	0,001
Charlson komorbidite indeksi	0,139	0,081
Günlük kullanılan toplam ilaç sayısı	0,252	0,001
Kullanılan OAD ilaç sayısı	0,062	0,434
Günlük alınan toplam OAD tablet sayısı	-0,046	0,566
OAD kullanım süresi, ay	0,201	0,011
Kullanılan insülin sayısı	0,069	0,640
Günlük yapılan toplam insülin enjeksiyon sayısı	-0,033	0,822
İnsülin kullanım süresi, ay	-0,096	0,513
Frail puanı	0,025	0,749

Morisky insülin ilaç uyum durumuna göre gruplar karşılaştırıldığında; ilaç uyumu düşük olan grupta kadın cinsiyet ve diyabetik ayak oranının daha fazla, alkol kullanma oranının daha düşük ve günlük kullanılan ilaç sayısının daha az olduğu tespit edildi. Morisky insülin ilaç uyum durumuna göre grupların karşılaştırılması Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: Morisky insülin ilaç uyum durumuna göre grupların karşılaştırılması

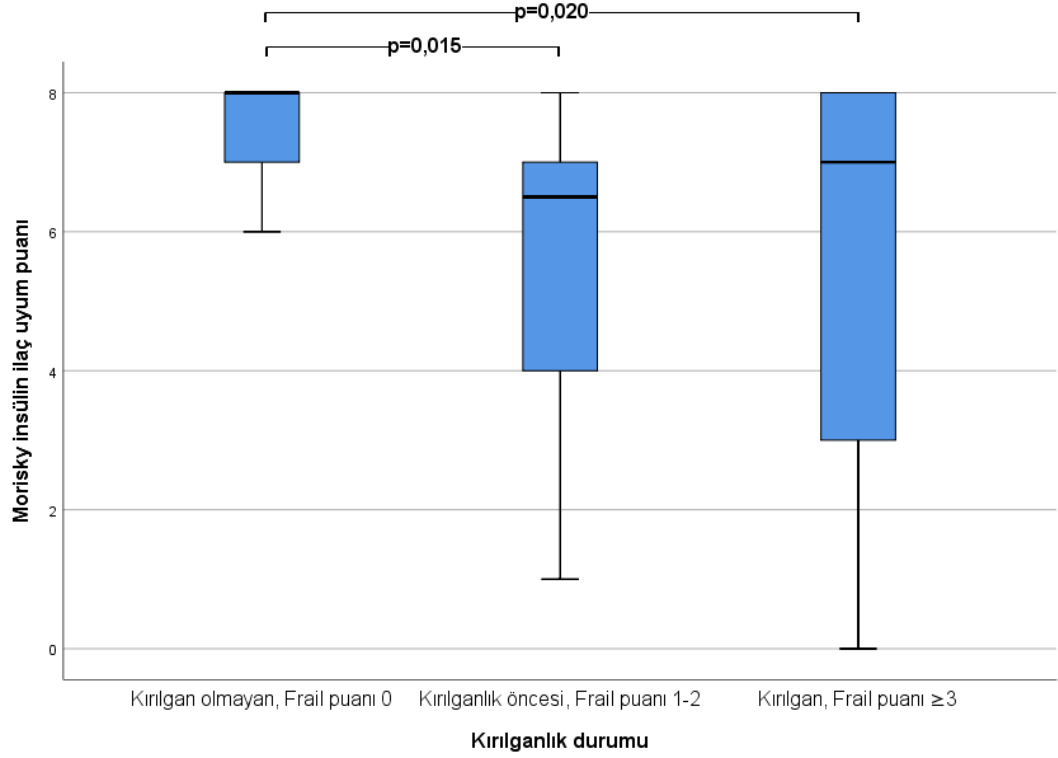
		Düşük, <6 puan	Orta, 6,7 puan	Yüksek, 8 puan	p değeri
Cinsiyet	Kadın	15(%55,6)	26(%81,3)	13(%54,2)	0,049
	Erkek	12(%44,4)	6(%18,8)	11(%45,8)	
Medeni durum	Bekar/dul	6(%22,2)	5(%15,6)	6(%25)	0,665
	Evli	21(%77,8)	27(%84,4)	18(%75)	
Eğitim durumu	Okuryazar değil	7(%25,9)	7(%21,9)	7(%29,2)	0,279
	İlköğretim/okuryazar	17(%63)	19(%59,4)	12(%50)	

	Ortaokul	2(%7,4)	3(%9,4)	0(%0)	
	Lise	0(%0)	3(%9,4)	2(%8,3)	
	Üniversite	1(%3,7)	0(%0)	3(%12,5)	
Çalışma durumu	Çalışmıyor	15(%55,6)	25(%78,1)	13(%54,2)	0,100
	Çalışıyor	12(%44,4)	7(%21,9)	11(%45,8)	
Yalnız yaşama durumu	Yalnız yaşıyor	2(%7,4)	4(%12,5)	2(%8,3)	0,778
	Eş/çocuk/akraba ile yaşıyor	25(%92,6)	28(%87,5)	22(%91,7)	
Sigara		9(%33,3)	5(%15,6)	8(%33,3)	0,205
Alkol		0(%0)	1(%3,1)	4(%16,7)	0,030
Diyabetik retinopati		14(%51,9)	20(%62,5)	9(%37,5)	0,180
Diyabetik nefropati		15(%55,6)	16(%50)	13(%54,2)	0,905
Diyabetik nöropati		15(%55,6)	19(%59,4)	14(%58,3)	0,955
Diyabetik KAH		11(%40,7)	10(%31,3)	8(%33,3)	0,734
Diyabetik ayak		5(%18,5)	0(%0)	1(%4,2)	0,019
SVO		3(%11,1)	3(%9,4)	3(%12,5)	0,932
Diyabet eğitimi		20(%74,1)	27(%84,4)	22(%91,7)	0,239
Kan şekeri ölçüm sıklığı	Her gün	7(%25,9)	10(%31,3)	16(%66,7)	0,068
	Haftada birkaç defa	10(%37)	14(%43,8)	4(%16,7)	
	Nadiren	5(%18,5)	3(%9,4)	2(%8,3)	
	Ölçmüyor	5(%18,5)	5(%15,6)	2(%8,3)	
Depresyon		5(%18,5)	5(%15,6)	10(%41,7)	0,056
Hipoglisemi öyküsü		17(%63)	24(%75)	17(%70,8)	0,600
Hastaneye yatış gerektiren hipoglisemi		5(%18,5)	7(%21,9)	1(%4,2)	0,174
DM nedeniyle hastane yatış öyküsü		11(%40,7)	14(%43,8)	10(%41,7)	0,971
Koroner arter hastalığı		11(%40,7)	15(%46,9)	6(%25)	0,240
Konjestif kalp yetmezliği		3(%11,1)	9(%28,1)	4(%16,7)	0,238
Periferik vasküler hastalık		4(%14,8)	1(%3,1)	1(%4,2)	0,178
Serebrovasküler hastalık		3(%11,1)	4(%12,5)	4(%16,7)	0,832
Kronik akciğer hastalığı		6(%22,2)	11(%34,4)	2(%8,3)	0,071
Konnektif doku hastalığı		0(%0)	1(%3,1)	0(%0)	0,446
Peptik ülser hastalığı		1(%3,7)	7(%21,9)	3(%12,5)	0,121
Son organ hasarı yapan diyabet		17(%63)	19(%59,4)	17(%70,8)	0,672
Hipertansiyon		17(%63)	28(%87,5)	19(%79,2)	0,079
Hiperlipidemi		14(%51,9)	19(%59,4)	10(%41,7)	0,423
Guatr		3(%11,1)	4(%12,5)	7(%29,2)	0,160
Diyabet tedavi rejimi	Yalnız OAD kullanıyor	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0,171
	Yalnız insülin kullanıyor	15(%55,6)	11(%34,4)	8(%33,3)	
	OAD+insülin kullanıyor	12(%44,4)	21(%65,6)	16(%66,7)	
Kırılganlık durumu	Kırılgan olmayan, Frail puanı 0	0(%0)	3(%9,4)	6(%25)	0,066
	Kırılganlık öncesi, Frail puanı 1-2	10(%37)	9(%28,1)	5(%20,8)	
	Kırılgan, Frail puanı ≥ 3	17(%63)	20(%62,5)	13(%54,2)	
Yaş, yıl		69(60-78)	67(60-84)	66,5(60-81)	0,941
BKI, kg/m²		29,36 \pm 6,71	30,63 \pm 5,71	31,37 \pm 5,89	0,491
Diyabet süresi, yıl		15(0,3-40)	20(0,3-50)	17(1-41)	0,665
Son 3 ay içindeki HbA1C değeri		9,2(5,6-16,7)	8,9(5,2-12,9)	7,8(5,9-13,7)	0,250
Charlson komorbidite indeksi		8(4-14)	9,5(4-13)	8(4-12)	0,787
Günlük kullanılan		5(1-10)	8(3-12)	7(3-12)	0,012

toplam ilaç sayısı				
Kullanılan OAD ilaç sayısı	1(1-2)	1(1-1)	1(1-3)	0,010
Günlük alınan toplam OAD tablet sayısı	2(1-3)	2(1-2)	2(1-4)	0,198
OAD kullanım süresi, ay	60(1-180)	84(3-396)	84(1-240)	0,481
Kullanılan insülin sayısı	1(1-2)	1(1-2)	1(1-2)	0,896
Günlük yapılan toplam insülin enjeksiyon sayısı	2(1-4)	2(1-4)	2(1-4)	0,549
İnsülin kullanım süresi, ay	72(1-204)	66(3-576)	60(1-276)	0,997
Frail puanı	3(1-5)	3(0-5)	3(0-5)	0,395

Alkol kullananlarda, diyabetik ayak öyküsü olmayanlarda, diyabet eğitimi olanlarda, kan şekeri günlük takip edenlerde, depresyon tanısı olanlarda ve kırılğan olmayanlarda daha yüksek Morisky skoru olduğu tespit edildi. Morisky insülin ilaç uyum puanının alt gruplarda değerlendirilmesi Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12: Morisky insülin ilaç uyum puanının alt gruplarda karşılaştırılması		Morisky puanı	p-değeri
Alkol	Yok	7(0-8)	0,033
	Var	8(6-8)	
Diyabetik ayak	Yok	7(0-8)	0,032
	Var	2,5(1-8)	
Diyabet eğitimi	Yok	5,5(0-8)	0,020
	Var	7(1-8)	
Kan şekeri ölçüm sıklığı	Her gün	7(1-8)	0,027
	Haftada birkaç defa	6(0-8)	
	Nadiren	5,5(1-8)	
	Ölçmüyor	6(1-8)	
Depresyon	Yok	6(0-8)	0,027
	Var	7,5(2-8)	
Diyabet tedavi rejimi	Yalnız OAD kullanıyor	0(0-0)	0,042
	Yalnız insülin kullanıyor	6(1-8)	
	OAD+insülin kullanıyor	7(0-8)	
Kullanılan OAD ilaç sayısı grup	1 tane OAD kullananlar	7(1-8)	0,126
	2 veya daha fazla OAD kullananlar	8(0-8)	
Günlük alınan toplam OAD tablet sayısı grup	Günlük bir tablet kullananlar	7(1-8)	0,076
	Günlük 2 tablet kullananlar	7(1-8)	
	Günlük 3 ve daha fazla tablet kullananlar	8(0-8)	
OAD kullanım süresi grup	60 Aya kadar OAD kullananlar	7(0-8)	0,418
	60 Aydan daha uzun süredir OAD kullananlar	7(1-8)	
Kullanılan insülin kalem sayısı grup	Yalnızca tek bir çeşit insülin kullananlar	7(1-8)	0,440
	Aynı anda 2 farklı insülin kalemi kullananlar	6,5(0-8)	
Günlük yapılan toplam insülin enjeksiyon sayısı grup	Günlük 1 veya 2 enjeksiyon yapanlar	7(1-8)	0,440
	Günlük 3 veya 4 enjeksiyon yapanlar	6,5(0-8)	
İnsülin kullanım süresi grup	60 Aya kadar insülin kullananlar	7(1-8)	0,386
	60 Aydan daha uzun süredir insülin kullananlar	7(0-8)	
Kırılğanlık durumu	Kırılğan olmayan, Frail puanı 0	8(6-8)	0,045
	Kırılğanlık öncesi, Frail puanı 1-2	7(1-8)	
	Kırılğan, Frail puanı ≥ 3	7(0-8)	



Şekil 1 Morisky insülin ilaç uyum puanının kırılganlık durumuna göre karşılaştırılması

Kırılgan olmayanlarda, kırılgalık öncesi duruma ve kırılgan duruma kıyasla Morisky insülin uyum puanları daha yüksekti ($p=0,045$).

Morisky insülin uyum puanı ile HbA1c değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı, negative yönlü, zayıf düzeyde, günlük kullanılan ilaç sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, zayıf düzeyde korelasyonlar tespit edildi (sırasıyla $p=0,036$ $\rho=-0,231$, $p=0,004$ $\rho=0,314$). Morisky insülin ilaç uyum puanının diğer değişkenler ile ilişkisinin değerlendirilmesi Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13: Morisky insülin ilaç uyum puanının diğer klinik özellikler ile ilişkisi

	Morisky puanı	
	Rho katsayısı	p-değeri
Yaş, yıl	-0,022	0,846
Boy, cm	-0,042	0,704
Kilo, kg	0,131	0,238
BKI, kg/m ²	0,162	0,144
Diyabet süresi, yıl	0,13	0,241
Son 3 ay içindeki HbA1C değeri	-0,231	0,036
Charlson komorbidite indeksi	0,016	0,886

Günlük kullanılan toplam ilaç sayısı	0,314	0,004
Kullanılan OAD ilaç sayısı	0,227	0,117
Günlük alınan toplam OAD tablet sayısı	-0,015	0,918
OAD kullanım süresi, ay	0,121	0,409
Kullanılan insülin sayısı	-0,085	0,444
Günlük yapılan toplam insülin enjeksiyon sayısı	-0,107	0,338
İnsülin kullanım süresi, ay	0,012	0,911
Frail puanı	-0,158	0,154

OAD ve insülin kullanım uyumunun düşüklüğü ile ilişkili parametreleri tespit edebilmek için, tek değişkenli ve çok değişkenli, *binary logistic regresyon* analizleri yapıldı. Bu analizler neticesinde; OAD kullanımı için düşük uyum ile ilişkili bağımsız faktörlerin kan şekeri ölçüm sıklığı, hipertansiyon ve HbA1c düzeyi olduğu gösterildi. Kan şekeri ölçüm sayısı azaldıkça, OAD kullanımı için düşük uyum riskinin arttığı (OR: 1,751), hipertansiyon olmasının OAD kullanımı için düşük uyum riskini azalttığı (OR: 0,406) ve HbA1c düzeyi arttıkça OAD kullanımı için düşük uyum riskinin arttığı (OR: 1,264) tespit edildi.

İnsülin kullanımı açısından düşük ilaç uyumu ile ilişkili bağımsız faktörlerin diyabetik ayak, kullanılan ilaç sayısı ve kırılabilirlik durumu olduğu görüldü. Diyabetik ayak öyküsünün olması, diyabetik ayak öyküsü olmamasına göre düşük insülin uyumu ile yaklaşık 28 kat daha ilişkiliydi, ilaç sayısının artması düşük insülin uyum ihtimalini yaklaşık %30 azaltmaktaydı ve kırılabilirlik düzeyindeki artışın düşük insülin uyumu ile yaklaşık 2,8 kat daha ilişkili olduğu tespit edildi. Regresyon analizleri ile ilgili detaylı bilgiler Tablo-14'te sunulmuştur.

Tablo 14: OAD ve insülin kullanımı için düşük uyum ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle gösterilmesi

OAD kullanımına düşük uyum ile ilişkili faktörler						
Tek değişkenli analizler				Çok değişkenli analizler ¹		
Parametre	OR	%95 GA	p-değeri	OR	%95 GA	p-değeri
Nefropati	0,983	0,48-2,03	0,963			
DM eğitimi	0,441	0,23-0,85	0,014			
Kan şekeri ölçüm sıklığı	1,865	1,34-2,59	<0,001	1,751	1,21-2,52	0,003
Hipertansiyon	0,307	0,15-0,63	0,001	0,406	0,18-0,92	0,030
Diyabet süresi	0,937	0,89-0,98	0,005			
HbA1c	1,255	1,06-1,48	0,007	1,264	1,04-1,54	0,018
CCI	0,935	0,81-1,07	0,336			
İlaç sayısı	0,826	0,72-0,94	0,005			
Diyabetik ayak	5,304	0,54-52,2	0,153			
İnsülin kullanımına düşük uyum ile ilişkili faktörler						
Tek değişkenli analizler				Çok değişkenli analizler ²		
Parametre	OR	%95 GA	p-değeri	OR	%95 GA	p-değeri
Cinsiyet	1,835	0,71-4,74	0,210			
Diyabetik ayak	13,500	1,49-122,75	0,021	28,097	2,25-350-91	0,010
İlaç sayısı	0,742	0,61—0,90	0,003	0,683	0,55-0,86	0,001
OAD ilaç sayısı	0,885	0,79-4,14	0,877			
DM eğitimi	0,408	0,13-1,32	0,408			
Kan şekeri ölçüm sıklığı	1,457	0,94-2,23	0,091			
Depresyon	0,621	0,12-1,94	0,412			
Kırılgnlık durumu	1,591	0,76-3,31	0,214	2,754	1,09-6,95	0,032
HbA1c	1,178	0,97-1,43	0,092			

CCI: Charlson komorbidite indeksi, DM: Diyabetes Mellitus, OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı, OAD: Oral anti-diyabetik ilaç

1 Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerine tek değişkenli analizlerdeki tabloda görünen ve istatistiksel anlamlı olan tüm parametreler dahil edilmiştir. *Backward stepwise* metodu kullanılarak analizler yapılmıştır. Son aşama olan step-6 tabloda gösterilmiştir. Bu step için *Hosmer-Lemeshow* p-değeri 0,343, *Nagelkerke R square* 0,251, *Omnibus test* p-değeri <0,001 olarak bulunmuştur.

2 Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerine tek değişkenli analizlerdeki tabloda görünen ve istatistiksel anlamlı olan ve/veya p-değeri <0,25 olan tüm parametreler dahil edilmiştir. *Backward stepwise* metodu kullanılarak analizler yapılmıştır. Son aşama olan step-4 tabloda gösterilmiştir. Bu step için *Hosmer-Lemeshow* p-değeri 0,660, *Nagelkerke R square* 0,348, *Omnibus test* p-değeri <0,001 olarak bulunmuştur.

Kan şekeri ölçüm sıklığı 1'den 4'e kadar kategorize edilmiştir, 1 her gün ölçüm yapan, 2 haftada birkaç defa ölçüm yapan, 3 nadiren ölçüm yapan, 4 ise ölçüm yapmayan olarak adlandırılmıştır.

Kırılgnlık durumu; 1 güçlü, 2 prefrail ve 3 frail olacak şekilde adlandırılmıştır.

5 TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen yaşlı, diyabeti olan hastaların (%50'si kırılğan) yaklaşık beşte birinin hiç kan şekeri ölçümü yapmadığı ve %52,1'inin en az bir kez hipoglisemi atağı tariflediği görüldü. OAD'lere ve insülin tedavilerine uyum açısından bakıldığında sırasıyla; hastaların %37,5'inde ve %32,5'inde düşük ilaç kullanım uyumu (Morisky skoru <6 puan) olduğu tespit edildi. Kırılğan olmayanlarda (güçlü olanlarda), kırılğalık öncesi (p=0,015) ve kırılğan duruma (p=0,020) kıyasla Morisky insulin uyum puanları daha yüksekti. Kırılğalık durumuna göre OAD ilaç uyumu incelendiğinde; gruplar arasında Morisky puanları açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü.

Cacciatore ve ark. 1288 hastayı 12 yıl süre ile gözlemledikleri çalışmalarında diyabetiklerde kırılğalık oranının %41,3 olduğunu ve diyabetik hastalarda kırılğalığın mortaliteyi etkilediğini tespit etmişlerdir (99). Xiu ve ark. yaş ortalamaları 68,89±6,88 yıl olan 240 diyabetik hastada yaptıkları çalışmada katılımcıların %39,16'sının sağlam, %45,8'inin pre-frail ve 15,04'ünün frail olduğunu tespit etmişlerdir (100). Thein ve ark. çalışmalarında diabetik hastalarda frailite oranın %18,9 olduğunu ve frail olan diyabetik hastalarda kognitif yetersizliğin daha sık olduğunu bulmuşlardır (101). Liccini ve ark. 198 diyabetli hastayı inceledikleri çalışmalarında katılımcıların %32,3'ü sağlam, %38,9'u pre-frail, %28,8'i frail olduğunu ve kırılğan diyabetik yaşlılarda hastaneye yatış oranı ve günlük yaşam aktivitelerinde yetersizliğin daha fazla olduğunu bulmuşlardır (102). Castrejon-Perez, ve ark. 2016 yılında 7164 katılımcı ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında kırılğalığın diyabet, diyabet süresi ve diyabet komplikasyonları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (33).

Bizim çalışmamızda yaşlı diyabetik hastaların %24,2'si sağlam, %25,8'i pre-frail ve %50'si frail olarak tespit edilmiştir. Kırılğalık ile diyabet süresi ve komplikasyonları ilişkiliydi. Çalışmamızda frailite oranlarının yüksek çıkmasının sebebi; çalışmanın yapıldığı süreçte tüm dünyayı etkileyen Covid-19 pandemisi olması nedeniyle kırılğan olmayan hastaların hastaneye başvurmadan raporlu ilaçlarını doğrudan eczaneden alabilmeleri nedeniyle poliklinik kontrolüne daha az gelmesi, katılımcıların yaş grubunun yüksek ve çalışmanın yürütüldüğü hastanenin

üçüncü basamak referans hastane olmasından kaynaklanabilir. Kırılmanın patofizyolojisi düşünüldüğünde diyabetik yaşlı hastalarda sıklığının yüksek olduğu ve beklenen yaşam süresinin artması ile birlikte çok daha fazla hastada görüleceği tahmin edilebilir.

Yaşlılıkta diyabet, yüksek komorbidite yükü ve mikro ve makrovasküler komplikasyonlara ek olarak kırılmanın içeren geriatrik sendromların prevalansının artmasıyla ilişkilidir (103). İnsülin direnci ve çoklu komorbidite, kronik inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyon dahil sarkopeni gelişim mekanizmalarından bazıları da DM patogenezi ile ilişkilidir. Sarkopeni, stres faktörlerine karşı oldukça savunmasız olan ve engelliliğe, bağımlılığa ve ölüme yol açabilen bir durum olan kırılmanın temelini oluşturur ve daha yaşlı DM hastaları genellikle bir kırılma durumu (104). Leung ve ark. 884 DM tanılı yaşlı yetişkini inceledikleri çalışmalarında komorbiditeleri fazla olanlarda kırılma durumunun daha sık olduğunu bulmuşlardır (105). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak DM tanılı hastalarda komorbidite ile kırılma arasında ilişki tespit edilmiştir. Kırılma sendromunun patogenezinde kas-iskelet ve endokrin sistemlerdeki etkileyen kronik inflamasyon ve immün aktivasyon dahil olmak üzere multisistem patofizyolojik süreçler rol oynadığı düşünülünce komorbiditeleri fazla olan hastalarda kırılmanın fazla olması beklenen bir sonuçtur diyebiliriz.

Kırılma, kötüleşen yaşam kalitesi, düşme riski, yeni veya artan sakatlık, hastaneye yatış, kötü glisemik kontrol, diyabet komplikasyonları ve artan mortalite ile ilişkilidir (106). Nguyen ve ark. Yaş ortalaması 65,8 olan 11.140 DM tanılı katılımcının verilerini geriye dönük olarak inceledikleri çalışmalarında kırılma olan DM hastalarında makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon riskinin artış olduğunu bulmuşlardır (107). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kırılma DM'li hastalarda diyabet komplikasyonlarından nefropati, retinopati, nöropati ve son dönem böbrek hastalığı oranları daha yüksekti. Kırılmanın stres durumlarında artan morbidite ve mortalite ilişkili olduğu bilindiği için kırılma diyabetik hastalarda daha çok komplikasyon gelişmesi doğal bir sonuçtur denilebilir.

Diyabetik hastaların çoğu, kan şekeri düzeylerinin yeterli kontrolünü sağlamak için diyet ve egzersiz ek olarak insülin ve/veya oral antihiperglisemik

ilaçlar kullanır. Oral antihiperglisemik ilaçlara uyum, glisemik kontrolün elde edilmesinde anahtar stratejilerden biridir (108). Lau ve ark. 900 tip 2 DM'li hastada yaptıkları çalışmada oral antihiperglisemik tedavi rejimine uymayanların %28,9 olduğunu ve bunlarda hastaneye yatış riskinin daha yüksek olduğunu tespit etmiştir (109). Egede ve arkadaşlarının 11272 hastayı ortalama 5,4 yıl takip ettikleri bir kohortta; hastalarda ilaç uyumsuzluğu varlığında glisemik kontrolün zamanla kötüleştiğini bulmuşlardır (110). Evans ve arkadaşlarının 2010-2020 yılları arasında yayınlanmış antihiperglisemik tedavilere uyum ile alakalı çalışmaların sonuçlarını inceledikleri derlemede şu sonuçlara ulaşmışlardır. 1- Antihiperglisemik tedavilere uyum %51,2'dir, 2- Daha iyi uyum daha az mikrovasküler ve/veya makrovasküler sonuçla ilişkilidir ve 3- Daha uyumlu hastaların hastaneye yatış veya acil servise başvurma olasılıkları daha düşüktür (111). Hernández-Ronquillo ve arkadaşlarının çalışmasında; diyet önerileri için %62, egzersiz için %85, oral hipoglisemik ilaç alımı için %17, insülin uygulaması için %13 uyumsuzluk tespit etmişlerdir (112).

Asche ve arkadaşlarının diyabet tedavisine uyum ile alakalı 37 çalışmanın verilerini incelediği bir derlemede daha iyi uyumun, iyileştirilmiş glisemik kontrol ve azalan sağlık hizmeti kaynak kullanımını ile ilişkili olduğu bulunmuştur (113). Williams ve arkadaşları 2973 DM tanılı hastanın verilerini inceledikleri çalışmada kötü ilaç uyumunu olanlarda daha yüksek glukoz ve HbA1C düzeyleri tespit etmişlerdir (114). Shams ve arkadaşları 183 DM tanılı hastayı 10 ay boyunca takip ettikleri çalışmalarında ilaç uyumunun kötü glisemik kontrol, diyetle uyum problemleri ve okuma yazma bilmeme ile alakalı olduğunu bulmuşlardır (115). Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak ilaç uyumsuzluğu OAD için %37,5 ve insülin için %32,5 olarak bulunmuş ve ilaç uyumsuzluğu ile HbA1C düzeyleri arasında ilişki tespit edilmiştir. Antihiperglisemik tedavilere uyumsuzluğun altında yatan sebeplerin tespit edilip uyumu arttıracak stratejiler geliştirilmesi etkin glisemik kontrol sağlanıp komplikasyon gelişimini, hastaneye yatış olasılığını ve tedavi maliyetlerinin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Çalışmalar, diyabetik hastalarda hasta eğitimi, motivasyon stratejileri, doktor-hasta ilişkisinin iyileştirilmesi ve dozaj rejiminin basitleştirilmesi ile uyumun iyileştirilebileceğini bildirmiştir (116, 117). Sharma ve arkadaşlarının tip 2 DM'li

600 hasta ile yaptıkları çalışmada diyabet eğitiminin ilaç uyumunu etkilediği gösterilmiştir (118). Simon ve Stewart yaptıkları çalışmada diyabetik hastalarda ilaç uyumunun %37 olduğunu ve diyabet eğitimi olanlarda uyumun daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (119). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak diyabet eğitimi almış olan hastalarda ilaç uyumu daha iyi olarak tespit edildi. İnsanların hastalıkları ve tedavileri hakkında bilgilendirilmesi ve motive edilmesi konuyu tamamen kavramalarını sağlayarak tedaviye katılımlarını etkileyecek ve tedavi başarısını arttıracaktır.

Ersoy ve arkadaşlarının 130 hastanın verilerini inceledikleri retrospektif bir çalışmada katılımcıların %42,3'ünün diyabet eğitimi olduğunu bulmuşlardır (120). Xiau ve arkadaşlarının toplum temelli çalışmalarında diyabet eğitimi alanların oranının %79,8 olduğu tespit edilmiştir (121). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların çoğu diyabet eğitimi almıştı. Diyabet eğitiminin önemi göz önüne alındığında her hastaya sosyokültürel seviyelerine uygun olarak diyabet eğitimi verilmesi gerekir.

İlaç sayısı arttıkça uyum azalabilmekte ve tedaviler aksayabilmektedir, ancak doğru hastaya doğru ilaçların uygun eğitimlerle verilmesi bu durumun önüne geçebilmektedir. Van Briggen ve arkadaşlarının 1283 DM tanulu hasta ile yaptıkları çalışmada reçetelenen ilaç sayısının artışı ile ilaç uyumunun azalmadığını tespit etmişlerdir (122). Shams ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada günlük kullanılan ilaç sayısı ile ilaç uyumu arasında ilişki bulunmamıştır (115). Hastalara medikal durumları ve tedavileri hakkında yeterli bilgi verildiğinde çoklu ilaç kullanımının ilaç uyumunu etkilememektedir aksine problemleri çözülen hastalar tedaviye daha bağlı olmaktadır (123). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ilaç uyumu ile günlük kullanılan ilaç sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır. Bunun sebebinin hastaların medikal sorunları çözüme ulaştıkça tedaviye bağlılıklarının artmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Özellikle yaşlı popülasyonda medikal sorunlara yönelik yeterli sayıda ve uygun sayıda medikasyon ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak düzenlenmelidir.

Diyabetli hastalarda sıklıkla gözlemlenen kırılgnlık sendromunda fiziksel yavaşlamayla birlikte zihinsel yavaşlama da görölmekte ve günlük yaşam aktivitelerini kısıtlanmalara neden olmaktadır. şüphesiz ki bu durum ilaç uyumunu da etkileyecektir. Kırılgnlık diyabetle birlikte olduğu gibi diğer kronik hastalıklarla da birliktelik göstermektedir. Kronik hastalıkları olan Çinli toplulukta yaşayan yaşlı hastalar arasında yürütölen çalışmada kırılgnlık, zayıf ilaç uyumu ile ilişkilendirilmiştir (124). Mone ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diyabetik kırılgn hastalarda bilişsel yetersizlik tespit etmişlerdir (125). 296 hipertansiyonu olan hastanın dahil edildiği bir çalışmada kırılgn olanlarda ilaç uyumunun daha kötü olduğu tespit edilmiştir (1). Bonikowska ve arkadaşları yaşlı diyabetik hastalarda kırılgnlığın ilaç uyumunu olumsuz etkilediğini tespit etmişlerdir (126). Bizim alışmamızda yaşlı diyabetik hastalardan güçlü olanlarda kırılgnlık öncesi durumda olanlar ve kırılgn olanlara nazaran insölin uyumu daha iyiydi. OAD kullanımı ile ilgili olarak kırılgnlıkla arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Kırılgnlığın fiziksel ve zihinsel etkileri düşünöldüğünde, özellikle insölin uyumunun kırılgnlıkla birlikte kötüleşmesi beklenen bir sonuçtur diyebiliriz. Diyabetik hastaların kırılgnlık açısından değerlendirilmesi, bilgilendirilmesi ve tedavi stratejilerinin etkin kullanılması insölin uyumunu arttıracak ve glisemik kontrole katkı sağlayacak yöntemlerden olabilir. Diğer taraftan, kırılgn hasta grupta kan şekeri hedeflerinin de daha yüksek olduğu düşünöldüğünde bu hasta grubuna insölin başlanırken, uyumlarının da düşükölüğü göz önünde bulundurlarak bir daha düşünölmesi gereken bir tedavi modalitesi olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın verileri ışığında yaşlı diyabetik hastalarda kırılgnlık sendromu ile insölin uyumu arasında ilişki tespit edilmiştir. Konu ile ilgili daha geniş katılımlı, etki eden faktörleri irdeleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Tek merkezli olması ve hasta sayısının nisbeten az olması bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Diğer taraftan, kesitsel dizayn edilmiş olması bir diğer kısıtlılık olarak sayılabilir. Dolayısıyla nedensellik irdelenememiştir.

6 SONUÇLAR

- Bu çalışma popülasyonunun %62,4'ünün daha önce en az bir kez diyabet eğitimi aldığı öğrenildi. Yaklaşık beşte birinin hiç kan şekeri ölçümü yapmadığı ve %52,1'inin en az bir kez hipoglisemi atağı tarif ettiği görüldü.
- Hasta popülasyonunun %57,2'si diyabet tedavisi için yalnızca oral antidiyabetik ajan kullanmaktaydı. Günlük kullanılan toplam ilaç sayısının ortancası 5'ti ve hastaların %50'si kırılıyordu.
- OAD'lere ve insülin tedavilerine uyum açısından bakıldığında sırasıyla; hastaların %37,5'inde ve %32,5'inde düşük ilaç kullanım uyumu olduğu tespit edildi.
- Kırılmalı hastaların daha yaşlı, evli olma oranı daha düşük, okur-yazar olma oranının daha düşük, diyabet süresinin daha fazla, diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati oranının daha fazla, SVO, depresyon, DM nedeniyle hastaneye yatış öyküsü, peptik ülser, son organ hasarı yapan DM oranının daha fazla olduğu tespit edildi. Yine kırılmalı grupta; Charlson komorbidite indeksi ortancasının daha yüksek ve günlük kullanılan ilaç sayısının daha fazla olduğu gözlemlendi.
- Kırılmalı gurupta insülin kullanımına uyum açısından bakılan Morisky skorunun daha düşük olduğu gözlemlendi.
- Morisky (OAD) ilaç uyumu düşük olanlarda; diyabet süresinin daha kısa, diyabet eğitim oranının daha az, kan şekeri ölçümüne oranının daha fazla, hipertansiyon oranının daha az, HbA1c değerinin daha yüksek ve günlük kullanılan ilaç sayısının daha az olduğu tespit edildi.
- Morisky (insülin) ilaç uyum durumuna göre gruplar karşılaştırıldığında; ilaç uyumu düşük olan grupta kadın cinsiyet ve diyabetik ayak oranının daha fazla, alkol kullanma oranının daha düşük ve günlük kullanılan ilaç sayısının daha az olduğu tespit edildi.
- Morisky (insülin) ilaç uyum puanı ile HbA1c değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı, negative yönlü, zayıf düzeyde, günlük kullanılan ilaç sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, zayıf düzeyde korelasyonlar tespit edildi.
- Güçlü olanlarda, kırılmalı öncesi ve kırılmalı duruma kıyasla Morisky insülin ilaç uyum puanları daha yüksek tespit edildi.

7 KAYNAKLAR:

1. Jankowska-Polańska B, Dudek K, Szymanska-Chabowska A, Uchmanowicz I. The influence of frailty syndrome on medication adherence among elderly patients with hypertension. *Clinical interventions in aging*. 2016;11:1781-90.
2. Uchmanowicz I, Chudiak A, Jankowska-Polańska B, Gobbens R. Hypertension and Frailty Syndrome in Old Age: Current Perspectives. *Cardiac failure review*. 2017;3(2):102-7.
3. Cadarette SM, Solomon DH, Katz JN, Patrick AR, Brookhart MA. Adherence to osteoporosis drugs and fracture prevention: no evidence of healthy adherer bias in a frail cohort of seniors. *Osteoporosis International*. 2011;22(3):943-54.
4. Murad K, Kitzman DW. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management. *Heart Failure Reviews*. 2012;17(4):581-8.
5. Qiao X, Tian X, Liu N, Dong L, Jin Y, Si H, et al. The association between frailty and medication adherence among community-dwelling older adults with chronic diseases: Medication beliefs acting as mediators. *Patient Education and Counseling*. 2020;103(12):2548-54.
6. Satman İ, Grubu T-İÇ. TURDEP-II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması: Türk toplumuna özgü normal referans değerleri: TSH, FT4, IGF1, IGFBP3, Vitamin D ve eGFR.
7. Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation. *Diabet Med*. 2013;30(2):170-8.
8. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, Surcel HM, Knip M. A comparison of childhood and adult type I diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1989;320(14):881-6.
9. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15-s33.
10. Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J. Prognostic Implications of Single-Sample Confirmatory Testing for Undiagnosed Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018;169(3):156-64.
11. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1545-51.
12. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-34.
13. Nathan DM, Bennett PH, Crandall JP, Edelstein SL, Goldberg RB, Kahn SE, et al. Does diabetes prevention translate into reduced long-term vascular complications of diabetes? *Diabetologia*. 2019;62(8):1319-28.
14. Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Muntner P. Comparison of A1C and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2010;33(1):95-7.
15. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care*. 2010;33(3):562-8.
16. Malkani S, Mordes JP. Implications of using hemoglobin A1C for diagnosing diabetes mellitus. *Am J Med*. 2011;124(5):395-401.
17. Meijnikman AS, De Block CEM, Dirinck E, Verrijken A, Mertens I, Corthouts B, et al. Not performing an OGTT results in significant underdiagnosis of (pre)diabetes in a high risk adult Caucasian population. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(11):1615-20.

18. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Hata T, et al. Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J*. 2006;27(20):2413-9.
19. MacIntyre EJ, Majumdar SR, Gamble JM, Minhas-Sandhu JK, Marrie TJ, Eurich DT. Stress hyperglycemia and newly diagnosed diabetes in 2124 patients hospitalized with pneumonia. *Am J Med*. 2012;125(10):1036.e17-23.
20. Weiss B, Pinhas-Hamiel O. Celiac Disease and Diabetes: When to Test and Treat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):175-9.
21. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(3):475-87.
22. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994;331(21):1428-36.
23. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes care*. 1998;21(4):518-24.
24. Meneilly GS, Elahi D. Metabolic alterations in middle-aged and elderly lean patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1498-9.
25. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes care*. 2011;34(6):1329-36.
26. De Rekeneire N, Resnick HE, Schwartz AV, Shorr RI, Kuller LH, Simonsick EM, et al. Diabetes is associated with subclinical functional limitation in nondisabled older individuals: the Health, Aging, and Body Composition study. *Diabetes care*. 2003;26(12):3257-63.
27. Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-Poli R, Stevenson C, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2013;1(2):106-14.
28. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Bauer DC, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1612-7.
29. MacLeod KM, Tooke JE. Direct and indirect costs of cardiovascular and cerebrovascular complications of type II diabetes. *Pharmacoeconomics*. 1995;8(1):46-51.
30. Association GoAD. Standards of medical care in diabetes–2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015;38:S4.
31. Sinclair AJ, Abdelhafiz AH, Rodriguez-Manas L. Frailty and sarcopenia-newly emerging and high impact complications of diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2017;31(9):1465-73.
32. Park S. Health, Aging, and Body Composition Study: Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetes care*. 2007;30:1507-12.
33. Castrejón-Pérez RC, Gutiérrez-Robledo LM, Cesari M, Pérez-Zepeda MU. Diabetes mellitus, hypertension and frailty: a population-based, cross-sectional study of Mexican older adults. *Geriatrics & gerontology international*. 2017;17(6):925-30.
34. Lee S, Lee S, Harada K, Bae S, Makizako H, Doi T, et al. Relationship between chronic kidney disease with diabetes or hypertension and frailty in community-dwelling Japanese older adults. *Geriatrics & gerontology international*. 2017;17(10):1527-33.
35. Fukazawa R, Hanyu H, Sato T, Shimizu S, Koyama S, Kanetaka H, et al. Subgroups of Alzheimer's disease associated with diabetes mellitus based on brain imaging. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2013;35(5-6):280-90.

36. Hirose D, Hanyu H, Fukasawa R, Hatanaka H, Namioka N, Sakurai H. Frailty in diabetes-related dementia. *Geriatrics & gerontology international*. 2016;16(5):653-5.
37. Mehta HB, Mehta V, Goodwin JS. Association of hypoglycemia with subsequent dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2017;72(8):1110-6.
38. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med*. 1998;128(7):517-23.
39. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021;44(11):2589-625.
40. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-53.
41. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, McCoy RG, Prokop LJ, Murad MH. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(1):77-84.
42. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1738-44.
43. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2034-54.
44. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
45. Matyka K, Evans M, Lomas J, Cranston I, Macdonald I, Amiel SA. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes Care*. 1997;20(2):135-41.
46. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2015;313(6):603-15.
47. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
48. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med*. 1994;330(25):1769-75.
49. Wing RR, Hamman RF, Bray GA, Delahanty L, Edelstein SL, Hill JO, et al. Achieving weight and activity goals among diabetes prevention program lifestyle participants. *Obes Res*. 2004;12(9):1426-34.
50. Colagiuri S, Cull CA, Holman RR. Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes?: U.K. prospective diabetes study 61. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1410-7.
51. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.

52. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
53. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, Suzuki T, Yoneoka D, Nishikawa Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10(10):Cd013650.
54. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
55. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
56. Aubert CE, Lega IC, Bourron O, Train AJ, Kullgren JT. When and how to deintensify type 2 diabetes care. *Bmj*. 2021;375:e066061.
57. Sussman JB, Kerr EA, Saini SD, Holleman RG, Klamerus ML, Min LC, et al. Rates of Deintensification of Blood Pressure and Glycemic Medication Treatment Based on Levels of Control and Life Expectancy in Older Patients With Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med*. 2015;175(12):1942-9.
58. Sabaté E, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action: World Health Organization; 2003.
59. Brown MT, Bussell JK, editors. Medication adherence: WHO cares? Mayo clinic proceedings; 2011: Elsevier.
60. Johnson MJ, Williams M, Marshall ES. Adherent and nonadherent medication-taking in elderly hypertensive patients. *Clinical nursing research*. 1999;8(4):318-35.
61. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2011;51(1):90-4.
62. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient education and counseling*. 1999;37(2):113-24.
63. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Annals of Pharmacotherapy*. 2002;36(9):1331-6.
64. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *New England journal of medicine*. 2005;353(5):487-97.
65. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British journal of clinical pharmacology*. 2012;73(5):691-705.
66. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *Journal of general internal medicine*. 2010;25(4):284-90.
67. Solomon MD, Majumdar SR. Primary non-adherence of medications: lifting the veil on prescription-filling behaviors. Springer; 2010. p. 280-1.
68. Lehane E, McCarthy G. Medication non-adherence—exploring the conceptual mire. *International journal of nursing practice*. 2009;15(1):25-31.
69. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Taylor DW, Roberts RS, Johnson AL. Patient compliance with antihypertensive regimens. *Patient counselling and health education*. 1978;1(1):18-21.
70. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2001;26(5):331-42.

71. Steiner JF, Earnest MA. The language of medication-taking. *Annals of internal medicine*. 2000;132(11):926-30.
72. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical therapeutics*. 1999;21(6):1074-90.
73. Hurley F, Cramer J, Spilker B. Statistical approach to subgroup analyses: patient compliance data and clinical outcomes. *Patient compliance in medical practice and clinical trials*. 1991:243-50.
74. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *The journal of clinical hypertension*. 2008;10(5):348-54.
75. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*. 1986:67-74.
76. Gupta S, Goren A. Application of item response theory in validating the Morisky Medication Adherence Scale in patients with hypertension. *Value in Health*. 2013;16(3):A4.
77. Sayiner ZA, Savaş E, Kul S. Validity and reliability of the Turkish version of the 8-item morisky medication adherence scale in patients with type 2 diabetes. *Eur J Ther*. 2020;26:47-52.
78. Fried LP, Hadley EC, Walston JD, Newman AB, Guralnik JM, Studenski S, et al. From bedside to bench: research agenda for frailty. *American Association for the Advancement of Science*; 2005. p. pe24-pe.
79. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M146-M57.
80. Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of 'complexity' and aging: potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *Jama*. 1992;267(13):1806-9.
81. Fried LP, Xue Q-L, Cappola AR, Ferrucci L, Chaves P, Varadhan R, et al. Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2009;64(10):1049-57.
82. Fugate Woods N, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(8):1321-30.
83. Strandberg TE. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2007;369(9570):1328-9.
84. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010;210(6):901-8.
85. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*. 2009;103(11):1616-21.
86. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *The lancet oncology*. 2012;13(10):e437-e44.
87. Courtney-Brooks M, Tellawi AR, Scalici J, Duska LR, Jazaeri AA, Modesitt SC, et al. Frailty: an outcome predictor for elderly gynecologic oncology patients. *Gynecologic oncology*. 2012;126(1):20-4.
88. Aaldriks AA, van der Geest LG, Giltay EJ, le Cessie S, Portielje JE, Tanis BC, et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *Journal of geriatric oncology*. 2013;4(3):218-26.

89. Bennett JA, Winters-Stone KM, Dobek J, Nail LM, editors. Frailty in older breast cancer survivors: age, prevalence, and associated factors. *Oncology nursing forum*; 2013: NIH Public Access.
90. Piggott DA, Muzaale AD, Mehta SH, Brown TT, Patel KV, Leng SX, et al. Frailty, HIV infection, and mortality in an aging cohort of injection drug users. *PloS one*. 2013;8(1):e54910.
91. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007;62(11):1279-86.
92. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(2):248-55.
93. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Nontraditional risk factors combine to predict Alzheimer disease and dementia. *Neurology*. 2011;77(3):227-34.
94. Sayiner ZA, Savaş E, Kul S. Validity and reliability of the Turkish version of the 8-item morisky medication adherence scale in patients with type 2 diabetes. *Eur J Ther*. 2020;26(1):47-52.
95. Morley JE, Malmstrom T, Miller D. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *The journal of nutrition, health & aging*. 2012;16(7):601-8.
96. Hymabaccus Muradi BAB. Yaşlılarda Kırılganlığı Ölçmeye Yönelik FRAİL Ölçeğinin Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. 2017.
97. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
98. Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *The American journal of medicine*. 2000;108(8):609-13.
99. Cacciatore F, Testa G, Galizia G, Della-Morte D, Mazzella F, Langellotto A, et al. Clinical frailty and long-term mortality in elderly subjects with diabetes. *Acta diabetologica*. 2013;50(2):251-60.
100. Xiu S, Mu Z, Zhao L, Sun L. Low free triiodothyronine levels are associated with risk of frailty in older adults with type 2 diabetes mellitus. *Experimental Gerontology*. 2020;138:111013.
101. Thein FS, Li Y, Nyunt MSZ, Gao Q, Wee SL, Ng TP. Physical frailty and cognitive impairment is associated with diabetes and adversely impact functional status and mortality. *Postgraduate Medicine*. 2018;130(6):561-7.
102. Liccini AP, Malmstrom TK. Frailty and sarcopenia as predictors of adverse health outcomes in persons with diabetes mellitus. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(9):846-51.
103. Abdelhafiz AH, Koay L, Sinclair AJ. The effect of frailty should be considered in the management plan of older people with Type 2 diabetes. 2016;2(1):null.
104. Umegaki H. Sarcopenia and frailty in older patients with diabetes mellitus. 2016;16(3):293-9.
105. Leung V, Wroblewski K, Schumm LP, Huisingh-Scheetz M, Huang ES. Reexamining the Classification of Older Adults With Diabetes by Comorbidities and Exploring Relationships With Frailty, Disability, and 5-year Mortality. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2021;76(11):2071-9.

106. Cobo A, Vázquez LA, Reviriego J, Rodríguez-Mañas L. Impact of frailty in older patients with diabetes mellitus: An overview. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2016;63(6):291-303.
107. Nguyen TN, Harris K, Woodward M, Chalmers J, Cooper M, Hamet P, et al. The Impact of Frailty on the Effectiveness and Safety of Intensive Glucose Control and Blood Pressure–Lowering Therapy for People With Type 2 Diabetes: Results From the ADVANCE Trial. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1622-9.
108. Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. *Diabetes care*. 2002;25(6):1015-21.
109. Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(9):2149-53.
110. Egede LE, Gebregziabher M, Echols C, Lynch CP. Longitudinal effects of medication nonadherence on glycemic control. *Ann Pharmacother*. 2014;48(5):562-70.
111. Evans M, Engberg S, Faurby M, Fernandes J, Hudson P, Polonsky W. Adherence to and persistence with antidiabetic medications and associations with clinical and economic outcomes in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic literature review. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(3):377-90.
112. Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF, Garduño-Espinosa J, González-Acevez E. Factors associated with therapy noncompliance in type-2 diabetes patients. *Salud Publica Mex*. 2003;45(3):191-7.
113. Asche C, LaFleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther*. 2011;33(1):74-109.
114. Williams GC, Patrick H, Niemiec CP, Williams LK, Divine G, Lafata JE, et al. Reducing the Health Risks of Diabetes. *The Diabetes Educator*. 2009;35(3):484-92.
115. Shams N, Amjad S, Kumar N, Ahmed W, Saleem F. Drug Non-Adherence In Type 2 Diabetes Mellitus; Predictors And Associations. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28(2):302-7.
116. Jarrett RJER. Epidemiology and public health aspects of non-insulin-dependent diabetes mellitus. 1989;11:151-71.
117. Mellitus WSGoD. Diabetes mellitus: report of a WHO study group: World Health Organization; 1985.
118. Sharma T, Kalra J, Dhasmana D, Basera HJA. Poor adherence to treatment: A major challenge in diabetes. 2014;31(40):40.
119. Simon JW, Stewart MM. Assessing patient knowledge about diabetes. *Mt Sinai J Med*. 1976;43(2):189-202.
120. Ersoy C, Tuncel E, Özdemir B, ERTÜRK E, İmamoğlu ŞJUÜTFD. İnsülin kullanan tip 2 diabetes mellituslu hastalarda diyabet eğitimi ve metabolik kontrol. 2006;32(2):43-7.
121. GUO X-h, YUAN L, LOU Q-q, SHEN L, SUN Z-l, ZHAO F, et al. A nationwide survey of diabetes education, self-management and glycemic control in patients with type 2 diabetes in China. 2012;125(23):4175-80.
122. van Bruggen R, Gorter K, Stolk RP, Zuithoff P, Klungel OH, Rutten GEHM. Refill adherence and polypharmacy among patients with type 2 diabetes in general practice. 2009;18(11):983-91.
123. Murray MD, Kroenke K. Polypharmacy and medication adherence: small steps on a long road. *Journal of general internal medicine*. 2001;16(2):137-9.
124. Qiao X, Tian X, Liu N, Dong L, Jin Y, Si H, et al. The association between frailty and medication adherence among community-dwelling older adults with chronic diseases: Medication beliefs acting as mediators. 2020;103(12):2548-54.

125. Mone P, Gambardella J, Lombardi A, Pansini A, De Gennaro S, Leo AL, et al. Correlation of physical and cognitive impairment in diabetic and hypertensive frail older adults. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):10.

126. Bonikowska I, Szwamel K, Uchmanowicz I. Adherence to Medication in Older Adults with Type 2 Diabetes Living in Lubuskie Voivodeship in Poland: Association with Frailty Syndrome. *J Clin Med.* 2022;11(6).

