



**T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**50 YAŞ ÜZERİ TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANISI
OLMAYANLAR, TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANISI OLUP
KOMPLİKASYON GELİŞMEYENLER VE TİP 2 DİYABETES
MELLİTUS TANISI OLUP NEFROPATİ KOMPLİKASYONU GELİŞEN
HASTALARDA SARKOPENİ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Meral ÇELİKER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ADYAMAN
2017**

**T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**50 YAŞ ÜZERİ TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANISI
OLMAYANLAR, TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANISI OLUP
KOMPLİKASYON GELİŞMEYENLER VE TİP 2 DİYABETES
MELLİTUS TANISI OLUP NEFROPATİ KOMPLİKASYONU
GELİŞEN HASTALARDA SARKOPENİ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Meral ÇELİKER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mustafa Yavuz SELÇUK**

**ADİYAMAN
2017**

ONAY SAYFASI

Yard. Doç. Dr. Mustafa Yavuz SELÇUK danışmanlığında Dr. Meral ÇELİKER tarafından yapılan “50 yaş üzeri tip 2 diyabetes mellitus tanısı olmayanlar, tip 2 diyabetes mellitus tanısı olup komplikasyon gelişmeyenler ve tip 2 diyabetes mellitus tanısı olup nefropati komplikasyonu gelişen hastalarda sarkopeni karşılaştırılması” başlıklı tez çalışması gün.../ay.../yıl... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün.../ay.../yıl.**

Prof. Dr.

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŐEKKÜR

Uzun ve yorucu uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Yrd.Doç. Dr. Mustafa Yavuz SELÇUK, Yrd. Doç. Dr. Ayőe Őahin TUTAK, Yrd. Doç. Dr. Fatma AKBAŐ , Yrd. Doç. Dr. Ramazan İlyas ÖNER, Yrd. Doç. Serdar OLT "a ;

Tez çalışmamın planlaması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız ve aynı zamanda tez hocam olan Yrd. Doç.Dr. Mustafa Yavuz SELÇUK "a ;

Tez çalışmamın her aşamasında katkılarını esirgemeyen Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Geriatri Bilim Dalı hocalarından Doç. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK ve Doç. Dr. İbrahim Halil TÜRKBEYLER "e ;

Diğer branő rotasyonlarında eğitimime yardımcı olan hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma ;

Hastanede birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm Dahiliye asistanı arkadaşlarıma, uzman doktorlarımıza, hemőirelerimize, sekreter ve hastane personellerine ;

Beni bugünlere getiren ve her zaman desteklerini arkamda hissettiğim anneme, babama, kardeşlerime ve üzerimde emeği olan tüm öğretmenlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

DR. MERAL ÇELİKER

ÖZET

50 yaş üzeri Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı olmayanlar, Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı olup komplikasyon gelişmeyenler ve Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı olup nefropati komplikasyonu gelişen hastalarda Sarkopeni karşılaştırılması.

Giriş

Yaşlı popülasyonun artış göstermesi ve diyabet prevalansının artışıyla birlikte yaşlı diyabet hastalarının sayısı hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Uluslararası Diyabet Fedarasyonu diyabet teşhisi bulunan 415 milyon erişkin olduğunu bildirmiştir. 2030 yılında bu sayının 439 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Fonksiyonel yetersizlikte yaşlılık ve diyabetin her ikisi de risk faktörüdür. Diyabetli yaşlı hastaların kas kitlesi ve kas gücü daha düşük olma eğilimindedir. Ek olarak, periferik nöropati ve retinopati gibi diyabetik komplikasyonlar sarkopeni ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı diyabetik nefropati ve diyabet hastalarında sarkopeni sıklığının incelenmesi, sarkopeni sıklıklarının sağlıklı kontrollere karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmaya komplikasyonu olmayan 56 diyabetik hasta (diyabet grubu), 50 diyabetik nefropatili hasta (diyabet + nefropati grubu), yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 53 sağlıklı kontrol grubu (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Yaş, cinsiyet gibi demografik veriler, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), kalça, bel, baldır ve üst kol çevresi gibi antropometrik ölçümler gerçekleştirildi. Biyoelektriksel empedans yöntemiyle kas kitlesi, yağ yüzdesi ve viseral yağ miktarı belirlendi. Kaliper yardımıyla cilt kalınlığı ölçüldü. Hastaların fiziksel performansı 6 metre yürüme testi ile, el kavrama gücü el dinamometresi yardımıyla değerlendirildi. Üre, kreatinin, albümin, alanin aminotransferaz (ALT), hemogloblin A1c (HbA1C), tiroid stimulan hormon (TSH), Beyaz küre sayısı (WBC), platelet (PLT) ve vitamin B12 düzeyi analizlere dahil edildi. Sarkopeni tanısında el kavrama gücü, 6 metre yürüme testi ve

kas kitlesinden oluşan “European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWSGOP)” kriterleri kullanıldı.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 60.9 ± 6.9 yıldır (medyan 61 yıl, 50-81 yıl aralığında). Ortalama diyabet süresi 8.3 ± 6.9 yıldır (medyan 7, 0-30 yıl aralığında). Diyabet + nefropati grubunun diyabet süresi diyabet grubuna kıyasla daha yüksekti ($p = 0.014$). Gruplar kalça ($p = 0.870$), bel ($p = 0.130$), baldır ($p = 0.852$), üst kol ($p = 0.630$) çevresi ve cilt kalınlığı ($p = 0.339$) açısından benzerdi. Diyabet grubunda sarkopeni sıklığı % 21.4 ($n = 12$), diyabet + nefropati grubunda % 34 ($n = 17$), kontrol grubunda % 15.1'di ($n = 8$). Sarkopeni sıklığı diyabet ve diyabet + nefropati grubunda benzerdi, ancak diyabet + nefropati grubunda kontrol grubundan daha yüksekti ($p = 0.025$). Sarkopeni sıklığı erkeklerde % 25, kadınlarda % 22,3'tü ($p = 0.382$). Sarkopenik hastalarda yaş, diyabet süresi, HbA1C düzeyleri daha yüksekti, tam tersine sarkopenik olmayan hastalarda VKİ ve deri kalınlığı daha yüksekti. Yağ yüzdesi, kreatinin, albümin ve TSH düzeyleri sarkopeni varlığından etkilenmiyordu.

Sonuç

Bu çalışmada nefropatili diyabet hastalarında ilk defa sarkopeni sıklığı değerlendirilmiştir, çalışmamızda sarkopeni sıklığının diyabetik nefropatili hastalarda sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Sarkopeni, diyabet, diyabetik nefropati, EWSGOP

ABSTRACT

Comparison of sarcopenia frequency of patients with type 2 diabetes mellitus with nephropathy, patients with type 2 diabetes without complications and healthy controls over 50 years of age

Introduction

Populations are aging and the prevalence of diabetes mellitus is increasing tremendously. The number of older people with diabetes is increasing unexpectedly. International Diabetes Federation (IDF) has reported that 415 million adults with diagnosed diabetes. It is estimated that this number will be 439 million by 2030. Aging and diabetes are both risk factors for functional disability. Older people with diabetes have lower muscle mass and weaker muscle strength. In addition, diabetic complications like peripheral neuropathy and retinopathy are also associated with sarcopenia. The aim of the study was to investigate the prevalence of sarcopenia in type 2 diabetes with nephropathy and type 2 diabetes without nephropathy, to compare sarcopenia frequency of diabetic patients with healthy controls.

Methods

The study included 56 diabetic patients without complications (diabetes group), 50 diabetic patients with nephropathy (diabetes + nephropathy group), 53 age and sex matched healthy controls (control group). Demographic characteristics such as sex, age, anthropometric measurements such as weight, body mass index (BMI), hip circumference, waist circumference, waist circumference and upper arm circumference were performed. The percentage of muscle mass, percentage of fat tissue and visceral fat amount were evaluated by bioelectrical impedance method. Skin thickness was measured with a caliper. Physical performance of the patients were evaluated by 6-meter walking test. Hand grip strength was measured with a hand dynamometer. Laboratory measurements such as urea, creatinine, albumin, alanine aminotransferase (ALT), hemoglobin A1c (HbA1C), Thyroid Stimulating Hormone (TSH), White blood cell (WBC), platelet (PLT) and vitamin B12 were included in the analyzes. Sarcopenia diagnosis was based on European Working

Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) criteria which consist of hand grip strength, 6-meter walking test and muscle mass.

Results

The mean age of the patients was 60.9 ± 6.9 years (median 61 years, range 50-81 years). The mean duration of diabetes was 8.3 ± 6.9 years (median 7, range 0-30 years). The duration of diabetes in the diabetes + nephropathy group was higher than in the diabetes group ($p = 0.014$). The groups were similar in terms of hip ($p = 0.870$), waist ($p=0.130$), calf ($p=0.852$), upper arm ($p=0.630$) circumference, skin thickness ($p=0.339$). The frequency of sarcopenia was 21.4% ($n = 12$) in the diabetes group, 34% ($n=17$) in diabetes + nephropathy group, 15,1% ($n=8$) in control group. The frequency of sarcopenia was similar in diabetes and diabetes + nephropathy group, but higher in diabetes + nephropathy compared to controls ($p=0.025$). The frequency of sarcopenia was 25% in men, 22,3% in women ($p=0.382$). Age, duration of diabetes, HbA1C levels were higher in sarcopenic patients, but BMI and skin thickness were higher in non-sarcopenic patients. Fat percentage, creatinine, albumin and TSH levels are not affected by the presence of sarcopenia.

Conclusion

In the present study, we first examined prevalence of sarcopenia in diabetic patients with nephropathy, and the present study showed that the prevalence of sarcopenia was higher in patients with diabetic nephropathy compared to healthy controls.

Key words: Sarcopenia, diabetes, diabetic nephropathy, EWGSOP

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Diyabet Sınıflaması, Klinik Bulgu ve Belirtileri	4
2.1.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	6
2.1.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	6
2.1.3. Tanı.....	8
2.1.4. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	10
2.1.4.1. Akut Komplikasyonlar	10
2.1.4.2. Kronik Komplikasyonlar.....	10
2.2. DİYABETİK NEFROPATİ	11
2.2.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	11
2.2.2. Fizyopatolojisi	12
2.2.3. Tanı ve Klinik Evreler	14
2.2.4. Diyabetik Nefropati ile Ca- P Dengesi İlişkisi.....	17
2.3. SARKOPENİ.....	19
2.3.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	19
2.3.1.1. Kas kütesinin değerlendirilmesi.....	20
2.3.1.2. Kas gücünün değerlendirilmesi.....	21
2.3.1.3. Fiziksel performansın değerlendirilmesi	21
2.3.2. Patofizyoloji.....	22
2.3.3. Risk faktörleri	23
2.3.4. Diyabet ve Sarkopeni.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
3.1. HASTALARIN TOPLANMASI VE VERİ KAYITLARI	25
3.2. ARAŞTIRMANIN TİPİ	25
3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ	25
3.4. VERİLERİN ANALİZİ	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ.....	45
7. KAYNAKLAR	46

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflandırması	5
Tablo 2. Diyabet tanı kriterleri.....	9
Tablo 3. Artmış diyabet riski kategorileri	10
Tablo 4. Albumin atılım hızlarının tanımı.....	15
Tablo 5. Diyabetik nefropati evreleri	17
Tablo 6. Kas kütlesi, gücü ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan testler	19
Tablo 7. TEMD 2017 diyabet tanısı.....	26
Tablo 8. EWGSOP sarkopeni evrelemesi	28
Tablo 9. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve grupların karşılaştırılması	30
Tablo 10. Katılımcıların antropometrik özellikleri ve grupların karşılaştırılması	31
Tablo 11. Katılımcıların antropometrik ölçümleri ve grupların karşılaştırılması	32
Tablo 12. Grupların kas kitlesi yüzdesi ve grupların karşılaştırılması	33
Tablo 13. Grupların total kas kitlesi miktarı ve grupların karşılaştırılması.....	33
Tablo 14. Grupların el kavrama gücü düzeyi ve grupların karşılaştırılması.....	34
Tablo 15. Katılımcıların yürüme süreleri ve grupların karşılaştırılması	35
Tablo 16. Grupların sarkopeni sıklığı ve karşılaştırılması.....	37
Tablo 17. Kadın ve erkeklerde sarkopeni sıklığı.....	37
Tablo 18. Sarkopeni varlığının klinik ve laboratuvar özelliklerle ilişkisi.....	38

Şekil 1. Diyabetik nefropati patogenezi	12
Şekil 2. Diyabetik nefropatinin doğal seyri	15
Şekil 3. Kronik böbrek hastalığında kemik, fosfor ve kalsiyum anormalliklerinin gelişim şeması	18
Şekil 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların grup dağılımları	29
Şekil 5. Tüm katılımcılarda sarkopeni sıklığı.....	35
Şekil 6. Tüm katılımcılarda sarkopeni şiddeti.....	36
Şekil 7. Grupların sarkopeni sıklığı dağılımları.....	36
Şekil 8. Grupların sarkopeni şiddeti	38



SİMGELER VE KISALTMALAR

VKİ	:	Vücut kitle indeksi
ALT	:	Alanin aminotransferaz
HbA1C	:	Hemoglobin A1c
Hb	:	Hemoglobin
TSH	:	Tiroid stimulan hormon
WBC	:	Beyaz küre sayısı
PLT	:	Platelet
EWSGOP	:	European Working Group on Sarcopenia in Older People
DM	:	Diabetes Mellitus
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
SDBY	:	Son dönem böbrek yetmezliği
KVH	:	Kalp ve damar hastalıkları
PTH	:	Parathormon
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
IDF	:	Uluslararası Diyabet Federasyonu
TURDEP	:	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
MODY	:	Maturity-onset diabetes of the young
FABP2	:	İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein 2
PPAR-γ	:	Peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama
TNF-α	:	Tümör nekrozis faktör-alfa
EKG	:	Elektrokardiyogram
ADA	:	Amerikan Diyabet Birliği
OGTT	:	Oral glukoz tolerans testi
NGSP	:	Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
DCCT	:	Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması
HPLC	:	Yüksek performanslı likid kromatografi
IGT	:	Bozulmuş glukoz toleransı
IFG	:	Bozulmuş açlık glukozu
DKA	:	Diyabetik Ketoasidoz
HHS	:	Hiperosmolar hiperglisemik sendrom
HT	:	Hipertansiyon
TND	:	Türk Nefroloji Derneği
A-II	:	Anjiotensin-II
ET	:	Endotelin
AGE	:	İleri glikasyon ürünleri
TGF-β	:	Transforme edici büyüme faktörü beta
VEGF	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ECM	:	Ekstrasellüler matriks
RAAS	:	Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi
GH	:	Büyüme hormonu
IGF-1	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
CTGF	:	Bağ dokusu büyüme faktörü)
ROS	:	Reaktif oksijen türleri)
BİA	:	Biyoelektrik impedans analiz
DEXA	:	Dual enerji x-ray absorpsiyometri
KFBP	:	Kısa fiziksel performans bataryası
DHEAS	:	Dehidroepiandrostenedion sülfat
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
MR	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
PI3K	:	Fosfotidil-inozitol-3-kinaz
TEMĐ	:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
AWSG	:	Asian Working Group for Sarcopenia
Health ABC	:	Health, Aging, and Body Composition

1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), tüm dünyada prevalansı artma eğiliminde olan ve önemli komplikasyonları nedeniyle yaşam kalitesini, süresini negatif yönde etkileyen kronik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2000 yılı değerlendirme sonuçlarına göre, dünya genelinde 171 milyon DM hastası vardır (1). Bu sayının artarak 2010 yılında 285 milyona ulaştığı, 2030 yılına kadar ise 439 milyona ulaşabileceği öngörülmektedir (2).

DM'nin en önemli komplikasyonlarından biri olan diyabetik nefropati sıklığı, DM prevalansındaki artma ve diyabetik hastaların yaşam süresindeki pozitif yöndeki artışa bağlı olarak hızla artmaktadır (3). Diyabetik nefropati, dünya geneli popülasyonda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) sebepleri arasında öncelikli olup, diyaliz ihtiyacı olan hastalarında büyük bir kısmını da diyabetik hastalar oluşturmaktadır (4). Tip 2 DM'li hastalarda, tanı konulduktan yaklaşık 10 yıl sonra mikroalbuminüri prevalansı %25-40 olarak bildirilmiştir. Nefropati gelişen olguların ise %20'sinde, 20 yıl içinde SDBY gelişmekte olduğu bildirilmiştir. Bundan dolayı diyabetik nefropatinin erken dönemde saptanması, SDBY gelişiminin engellenebilmesi açısından önemlidir (5,6).

SDBY'deki en sık mortalite nedenini kalp ve damar hastalıkları (KVH) oluşturmaktadır (7). KVH risk artışı, vasküler kalsifikasyon ile ilişkilidir ve özellikle hiperfosfatemi ve PTH düzeylerindeki önemli artışın vasküler kalsifikasyon gelişimine sebep olduğu belirtilmektedir (8,9).

Yaşın ilerlemesi ile birlikte kas kütlelerinde azalmanın giderek arttığı görülmektedir. Genç yaşlarda toplam vücut ağırlığının yaklaşık üçte birini oluşturan kas kütlesi, ilerleyen yaşlarda azalmakta ve 75 yaşına gelindiğinde yarıya inmektedir (10,11). Kas kütlesi kaybı genellikle sırt, kol, bel ve bacak kaslarında kuvvet kaybı olarak ortaya çıkmaktadır (12). Diyabetik hastalar hızlanmış yaşlanma sürecine eğilimli olup bu bireylerde çeşitli faktörlerin de etkisiyle kas kütlelerinde ve gücünde kayıp daha erken yaşta olmaktadır (13,14).

Sarkopeni yaşlılarda ilerleyici olarak kas kütlelerinin ve fonksiyonlarının kaybı ile karakterize geriatrik bir sendromdur (15). Fiziksel aktivitenin, fonksiyonelliğin ve

performansın azalması ile hastalar başkasına bağımlı hale gelmektedir. Bunun yanında kas kütesinin kaybı vücudun stres ve hastalıklara karşı metabolik adaptasyonunu da bozmaktadır (16). Sarkopeni oluşumunun engellenmesi, düşme riskinin minimize edilerek, bağımsız hayat sürme yetisinin artırılması yönünden önem taşımaktadır. Sağlıklı ve sorunsuz bir iskelet kasının varlığı, bağımsız bir hayat anlamına gelmektedir (17).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada; prevalansı her geçen yıl artan diyabet ve diyabetik nefropatinin, sarkopeni ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım ve Epidemiyolojisi

DM, insülin salınımının ve/ veya insülinin hormonal etkisine karşı oluşan doku cevabının kusuru sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozulmalara sebep olan hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolizma hastalığıdır (18). DM ile alakalı olarak kan glukoz düzeyi yüksekliği sonucu protein, karbonhidrat ve lipid metabolizması kusurları, kapiller membran bozuklukları ve hızlanmış ateroskleroz oluşur. Antidiyabetik ilaçların bulunmasıyla diyabet hastalarının yaşam süreleri belirgin artmıştır. Surveyin artması ile ilişkili olarak kronik komplikasyonların prevalansı artmıştır (19). Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D)'nde SDBY, travmadan bağımsız alt ekstremite amputasyonları ve yetişkin körlüklerinin başlıca nedeninin diyabet olduğu bildirilmektedir (20).

Diyabet prevalansı dünya genelinde doğrusal olarak artmaktadır. Diyabetik hasta sayısı, 1985 yılında 30 milyon iken, 2000 yılında 171 milyona ulaşmıştır (1). Aralık 2015'te yenilenen Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre; bu tarih itibariyle DM tanısına sahip 415 milyon erişkin olduğu bildirilmiştir (21). 2030 yılındaki olası beklenti prevalansın 439 milyon olacağıdır (2). Tip 1 ve Tip 2 DM prevalansı dünya genelinde yükselmesine karşın, sanayileşme ile beraber fiziksel aktivitenin azalması, obezitenin artmasına bağlı olarak, tip 2 DM prevalansındaki artış belirgin seviyede daha hızlıdır (1).

Türkiye'de diyabet prevalansını saptamak amacıyla, toplum geneli popülasyonu yansıtabilecek şekilde planlanmış ve uluslararası standartlarda yapılmış ilk çalışma 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP)'dir. Bu çalışmada, diyabet prevalansı %7 olarak saptanmış olup, kadınlarda ve kentsel bölgelerde yaşayanlarda oranın daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada DM gelişme olasılığının aşırı kilo artışı, kan basıncı yüksekliği, özgeçmişinde DM hikayesi, yaşlanma, eğitim seviyesinin düşük olması, gelir seviyesi ile alakalı olduğu belirtilmiştir (22). 2010 yılında gerçekleştirilen devam çalışması olan TURDEP II sonuçlarına göre ülkemizde diyabet prevalansı % 13.7'ye yükselmiştir (23).

2.1.2. Diyabet Sınıflaması, Klinik Bulgu ve Belirtileri

DM sınıflaması, hiperglisemiye neden olan patogenetik süreç esas alınarak yapılmaktadır. Çok sayıda tip 2 DM'li hastanın, hastalığının bir döneminde glisemik kontrol için insüline ihtiyaç duyması sebebiyle “insüline bağımlı DM” ve “insüline bağımlı olmayan DM” terimleri kullanılmamaktadır. Yeni sınıflamadaki diğer bir değişiklik, yaş kriterinin terk edilmesidir. Tip 1 DM sıklıkla 30 yaşından önce ortaya çıkmasına rağmen, otoimmün beta hücre hasarlanması herhangi bir yaşta gelişebilir. 30 yaş üzerinde olup DM tanısı konulan hastaların %5-10'unda tip 1 DM saptanmıştır. Tip 2 DM genellikle ileri yaşlarda görülür ancak çocuklar, genç erişkinler ve özellikle obez adölesanlarda prevalansı artmaktadır (20).

DM sınıflamasında tip1 DM, tip 2 DM, gestasyonel DM ve diğer spesifik tipler olmak üzere 4 ana grup Tablo 1'de sınıflandırılmıştır (18). Tip 1 DM sıklıkla insülin eksikliği sonucunda oluşurken, tip 2 DM glukoz üretiminde artış, insülin sekresyonunda defekt ve insülinin metabolik etkisine karşı direnç ile karakterizedir. Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı, glukoz hemostazının bozulduğu prediyabetik periyodu tanımlar ve tip 2 DM oluşumunun ön bildiricisidir (20).

Tablo 1. Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflandırması (18)

I	I. Tip 1 Diyabet (Genellikle mutlak insülin eksikliğine neden olan β hücre yıkımı vardır.)	
	A. İmmun aracılı (%10)	B. İdiyopatik (%90)
II	Tip 2 Diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım kusuru ile karakterizedir.)	
III	Gestasyonel Diyabetes Mellitus	
IV	Diğer spesifik diyabet tipleri	
	<p>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti</p> <ul style="list-style-type: none">• 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1)• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)• 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3)• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)• 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5)• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)• Mitokondriyal DNA• Diğerleri <p>B. İnsülin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none">• Leprekonizm• Lipoatrofik diyabet• Rabson-Medenhall sendromu• Tip A insülin direnci• Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none">• Fibrokalkülöz pankreopati• Hemokromatoz• Kistik fibrozis• Neoplazi• Pankreatit• Travma/pankreatektomi• Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Aldosteronoma• Cushing sendromu• Feokromositoma• Glukagonoma• Hipertiroidi• Somatostatinoma• Diğerleri	<p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Atipik anti-psikotikler• Anti-viral ilaçlar• B-adrenerjik agonistler• Diazoksid• Fenitoin• Glukokortikoidler• A-İnterferon• Nikotinik asit• Pentamidin• Proteaz inhibitörleri• Tiyazid grubu diüretikler• Tiroid hormonu• Vacor• Diğerleri <p>F. İnfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Konjenital rubella• Sitomegalovirüs• Diğerleri <p>G. İmmun aracılı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none">• Anti-insülin reseptör antikorları• Stiff-man sendromu• Diğerleri <p>H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none">• Alström sendromu• Down sendromu• Friedreich tipi ataksi• Huntington korea• Klinefelter sendromu• Laurence-Moon-Biedl sendromu• Miyotonik distrofi• Porfiriya• Prader-Willi sendromu• Turner sendromu• Wolfram (DIDMOAD) sendromu• Diğerleri

2.1.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM, β hücre yıkımının devamında meydana gelen insülin düzeyindeki azalma ile karakterizedir. β hücre yıkımından genetik, çevresel ve immünolojik faktörler sorumludur. Her yaşta görülmekle beraber, sıklıkla üçüncü dekatın altındaki yaş gruplarında görülmektedir. Çocukluk yaş grubunda sıklıkla ortaya çıkan bir hastalıktır (24).

Tip 1 DM, immün aracılı ve idiyopatik olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır. İdiyopatik tip 1 DM nadir görülmekte ve etiyojisi bilinmemektedir. Genetik geçiş paterni gösterir. Hastalığın seyri sırasında ketoasidoz atakları görülmekte ve bu ataklar arasında farklı düzeylerde insülin eksikliği olmaktadır (24).

Diyabet hastalarının %5–10 kadarı immün aracılı tip 1 DM hastalığına sahiptir. Doğumda β hücre kitlesi normaldir fakat enfeksiyonlar ve/veya çevresel uyaranların otoimmün süreci tetiklemesi ile beraber β hücre yıkımı başlar. Bu yıkım sonucunda β hücre kitlesinin yaklaşık olarak %80'i zarar gördüğünde diyabet oluşmaktadır. Hastaların büyük kısmında prelinik dönemde immünolojik belirteçler saptanabilir (20).

Erken klinik dönemde kan glukoz düzeyi yüksekliğine yönelik noktüri, poliüri, polidipsi, yorgunluk, ağız kuruluğu gibi semptomlar görülmektedir. Geç klinik dönemde tanı ve tedavisi gecikmiş hastalarda ketoasidoz bulguları ortaya çıkabilir. Bunun nedeni beta hücre düzeyinin azalmasıdır. Bazal ölçülen C-peptid düzeyleri 0,5 ng/mL'dan fazla saptanmıştır. Beta hücre rezervleri, hastalığa ait temel bulguların görüldüğü dönemde çok düşüktür. Otoantikör titreleri azalır. Hastalar ekzojen insülin ihtiyacı duyarlar ve kan glukoz düzeyinin kontrolünü sağlamak zordur. Ketoasidoz, hipoglisemi gibi akut komplikasyonlar daha sık gözlenir. İleri dönemde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişir. Hastaların yaklaşık yarısında ölüm nedeni diyabetik nefropatidir (24).

2.1.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM, diyabet hastalığı olan popülasyonun %80-90'ını oluşturmaktadır. Çoğunlukla 30 yaş üzerinde görülür, ancak obezite sıklığının artması nedeniyle, son 10-15 yıldır çocuk ve adolesanlarda da yaygınlaşmıştır. Hastalar genellikle obez ya

da aşırı kiloludur. Genellikle başlangıç evresinde hiçbir semptom görülmez iken, bazı hastalar tekrarlayan mantar enfeksiyonları, gecikmiş yara iyileşmesi, alt ve üst extremitelerde paralizi, ayaklarda ağrılar, görmeye bulanıklık gibi kronik komplikasyonlara bağlı bulgular ile başvurabilir (26).

Tip 2 DM, poligenik ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Monozigot ikizlerde konkordans %70 ile %90 arasındadır. Ebeveynlerin ikisinde de tip 2 DM olan kişilerde diyabet görülme riski %40 civarındadır. Genetik yatkınlığı belirleyen ortak bir gen saptanamamıştır. Hastalığın poligenik formlarında intestinal yağ asidi bağlayıcı protein 2 (FABP2), peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama (PPAR- γ), β 3 adrenerjik reseptör ve Calpain 10 mutasyonları tanımlanmıştır. Genetik yatkınlığın yanında obezite ve aşırı kilo artışı, beslenme alışkanlıkları, yetersiz mobilizasyon gibi çevresel faktörler fenotipi belirler (27).

Tip 2 DM, bozulmuş insülin salınımı, insülin direnci, hepatik glukoz üretiminde artış ve anormal yağ metabolizması ile karakterizedir. İnsülinin hedef dokuları olan kas, yağ dokusu ve karaciğer de insüline karşı biyolojik yanıtın bozulması insülin direncidir. İnsülin, karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenezi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini azaltır. Yağ ve kas dokusuna glukoz alımından ve depolanmasından sorumludur. İnsülinin bahsi geçen etkilerine karşı direnç oluşumu, karaciğerden glukoz çıkışında artış, glukozun yağ ve kas dokusuna alınamaması ve kan glukoz düzeyinin yüksekliğine neden olur. Hastalığın erken dönemlerinde oluşan hiperglisemi beta hücrelerinden insülin salınımını artırılarak kompanse edilir. Fakat, Beta hücrelerinin bu kapasitesi aşıldığında ise diyabet ortaya çıkar (24).

İnsülin direncine yol açan moleküler mekanizmalar tam olarak belirtilememiştir. İnsülin direnci; pre-reseptör, reseptör veya post-reseptör seviyesinde olabilir. İnsülin direnci gelişiminden genellikle glukoz taşınmasında ve reseptör sinyal sisteminde defektler, tirozin kinaz uyarımında bozukluklar, gibi post-reseptör düzeyindeki bozukluklar sorumlu tutulmaktadır (24).

İnsülin direncine cevap olarak hastalığın erken evrelerinde artan insülin salınımında, zamanla azalma görülür ve ağır insülin yetmezliğine kadar ilerleyebilir. İnsülin salınımındaki bu azalmanın nedeni bilinmemektedir. DM'un sebep olduğu metabolik olayların adacık hücre fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği

öngörülmektedir. Kronik hiperglisemi ve serbest yağ asitlerinin artışı adacık hücre fonksiyon bozukluğunun ilerlemesine sebep olmaktadır (20).

Obezite, tip 2 DM patogenezinde önemli bir role sahiptir. İntraabdominal adipoz dokuda lipolitik aktivite yüksektir ve insülin etkisine dirençlidir. Dolaşımda serbest yağ asitleri ile esterleşmemiş serbest yağ asitleri, retinol bağlayıcı protein-4, leptin, TNF- α , resistin ve adiponektin gibi adiposit ürünleri artar. Artmış serbest yağ asitleri ve adipokinler iskelet kası ve karaciğerde insülin direnci oluşmasına, beta hücre işlevlerinin bozulmasına ve inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açabilir (20).

Tip 2 DM'un önlenmesinde yaşam tarzı değişikliği temel unsur olarak bildirilmektedir. Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı saptanan hastalarda ağırlığının %5-10'unu vermesi ve en az haftanın üç günü 30 dakika yüksek olmayan seviyede spor ve egzersizi kapsayan etkinlik yapması en uygun yaklaşım olarak kabul edilmektedir (26).

Diyabetik hastalarda tanı anından itibaren mikro ve makrovasküler komplikasyonlar araştırılması gerekmektedir. Öncelikle yapılması gereken tetkikleri; HbA1c, açlık lipid profili, serum kreatinini, tiroid fonksiyon testleri, tam idrar analizi, idrarda albümin atılımının ölçümü ve EKG'dir. HbA1c değerlendirme periyodu, insülin kullananlarda üç ayda bir, diğer hastalarda üç-altı ayda bir olmalıdır. İdrar albumin atılımının belirlenmesinde sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı seçilmelidir. Göz dibi muayenesi, lipid profili, idrar albümin atılımı ve serum kreatinin ölçümleri yılda bir kez tekrarlanmalıdır. Komplikasyonların önlenmesinde glisemik kontrolün ve kan basıncı kontrolünün sağlanması önceliklidir (26).

2.1.3. Tanı

Polidipsi, poliüri ve sebebi bilinmeyen kilo kaybı gibi klasik semptomların varlığında akla gelen ilk tanı DM olmalıdır. 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından diyabet tanı kriterleri açlık plazma glukozunun 126 mg/dL ve üzerinde veya 75 g glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dL ve üzerinde olması olarak belirlenmiştir. Bu

değerlerin belirlenmesinde, plazma glukozu ile retinopati arasında gözlenen ilişki temel faktör olmuştur (28).

Standardizasyonundaki problemlerden dolayı önceleri glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) tanıda kullanılmamıştır. Fakat zamanla HbA1c'nin standardizasyonuna yönelik çalışmalar ve tanı koymada etkinliğine yönelik kanıtların artmasından dolayı HbA1c' nin uygun bir tanı testi olabileceği öngörülmüştür. Günümüzde testin standardizasyonu sağlanmış olup, 2010 yılında ADA, Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi tarafından %6,5 eşik değerinin diyabet tanısında kullanılması konusunda konsensüs sağlanmıştır. Bu değer de plazma glukozu gibi retinopati prevalansı ile koreledir. 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP), ABD'de tüm laboratuvarlarda HbA1c düzeylerini belirleme tekniklerinin sertifikalandırılması ve elde edilen verilerin Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması'nda (DCCT) referans alınan yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) tekniği çerçevesinde kalibre edilmesi bildirilmektedir (29).

Diabetes Mellitus ADA 2012 tanı kriterleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Diyabet tanı kriterleri (18)

1. A1C \geq %6,5 (Testin NGSP sertifikalı ve DCCT'ye standardize edilmiş bir yöntemi kullanan laboratuvarda yapılması önerilir.), veya
2. Açlık plazma glukozu \geq 126 mg/dl (7.0 mmol/l) En az 8 saatlik açlık sonrası veya
3. OGTT'de 2.saat plazma glukozu \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/l) WHO'nun önerdiği şekilde 75 g suda çözülmüş anhidroz glukoz eşdeğeri ile yapılması önerilir veya
4. Hiperglisemi klasik semptomları veya hiperglisemi krizi olan hastalarda rastgele plazma glukozu \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

Not: Hipergliseminin semptomatik olmadığı durumlarda kriter 1-3 tekrar testi ile doğrulanmalıdır.

Tanı kriterlerinin tam karşılanmadığı, fakat normal kabul edilen değerlerin üzerindeki sonuçlar için 1997 ve 2003 yılında Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanımlamalarını yapmıştır. IGT ve IFG ,DM ve kalp damar hastalıkları gelişimi için predispozan etkenlerdir ve 'Prediyabet' olarak kabul görmektedir. Bu gruptaki hastaların diyabet, kardiyovasküler hastalık açısından izlem ve koruma programına alınması gerektiği bildirilmiştir (18,28,30).

Tablo 2.3'te diyabet için yüksek risk kategorileri özetlenmiştir.

Tablo 3. Artmış diyabet riski kategorileri (18)

Açlık plazma glukozu: 100-125 mg/dL (IFG)

75g OGTT’de 2. saat plazma glukozu: 140-199 mg/dL (IGT)

HbA1c: %5,7- 6,4

2.1.4. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

2.1.4.1. Akut Komplikasyonlar

a) Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Sıklıkla tip 1 DM’ de görülür. Fakat enfeksiyon, travma ve diğer stres durumları gibi tetikleyici faktörlerin varlığında tip 2 diyabette de görülebilmektedir. Erken tanı ve agresif tedaviye rağmen %5 mortalite görülebilmektedir (31).

b) Hiperosmolar hiperglisemik sendrom (HHS)

Genellikle tip 2 DM’de görülür. Tedaviye rağmen %15 gibi yüksek mortalite görülebilmektedir. Hiperosmolar non-ketotik koma olarak adlandırılan metabolik durum, hiperosmolar hiperglisemik sendrom olarak iki noktayı vurgulamak amacıyla yeniden adlandırılmıştır (31).

1. Ketoz ve asidoz değişen derecelerde HHS’de de bulunabilir.
2. Kognitif durumlarda değişiklikler koma olmadan da olabilir.

c) Hipoglisemi

DM’nin en sık görülen komplikasyonudur. İnsülin tedavisi uygulanan diyabetik hastalarda sık görülür. Plazma glukoz düzeyleri 65-70 mg/dl ve altına indiğinde erken hormonal değişiklikler başlar. Kan glukoz düşüklüğündeki semptomların nedeni otonomik aktivite ve beyin fonksiyonlarındaki değişikliklerdir (32).

2.1.4.2. Kronik Komplikasyonlar

a) Makrovasküler Komplikasyonlar

Tip 2 DM' de makrovasküler komplikasyonlar, kesin tanı konulmuş DM'nin oluşmadığı IGT döneminde başlar. Makrovasküler komplikasyonlar yönünden cinsiyet farkı saptanmamıştır (33). Makrovasküler komplikasyonun erken başlatıcı faktörü endotel disfonksiyonudur. Belirlenmiş risk faktörleri; hipertansiyon (HT), sigara kullanımı, dislipidemi, hiperglisemi, metabolik sendrom, mikroalbuminüri, periferik aterosklerotik damar hastalığı, koroner aterosklerotik damar hastalığı, hiperkoagulabilite ve karotid aterosklerotik damar hastalığıdır. Başlıca makrovasküler komplikasyonlar; kalp ve damar sistemi hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalığıdır (26).

b) Mikrovasküler Komplikasyonlar

DM ile birlikte olan yaşam süresi arttıkça; kapiller bazal membranda defekt, kapiller geçirgenlikte artma, kan viskozitesi ve akımında artma, trombositlerin işlevselliğinde defekt meydana gelir. Bunların sonucunda iskemik hasar, mikrotrombüs oluşumu ve mikroalbuminüri oluşabilir. Kan glukoz düzeyinin kronik yüksekliği ve artan ileri glikozillenme son ürünleri, bu lezyonların gelişmesinde önemli role sahiptir. Başlıca mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik nöropati, diyabetik retinopati, diyabetik nefropatidir (34).

2.2. Diyabetik Nefropati

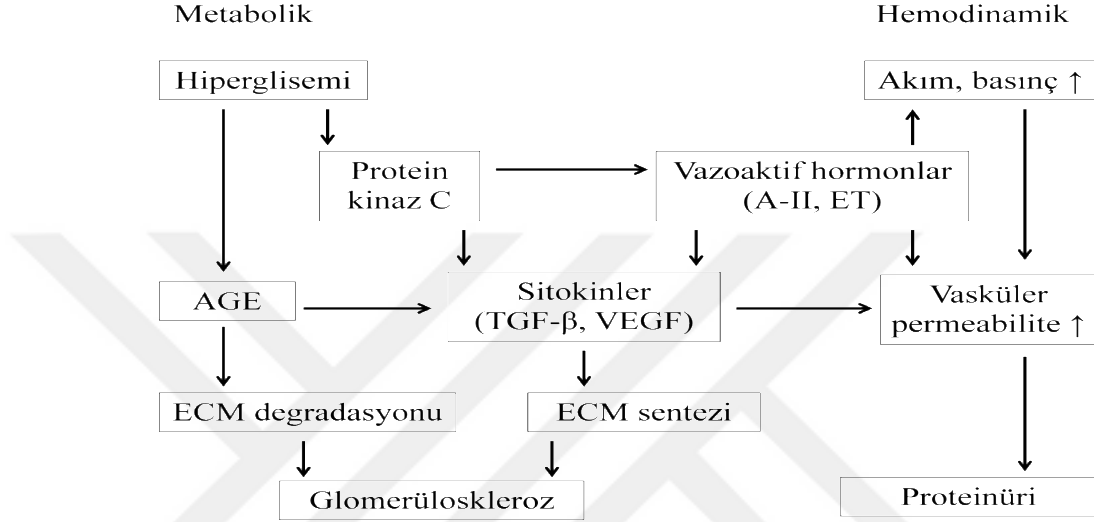
2.2.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabetik nefropati; ABD'de ve ülkemizde SDBY'nin en önemli nedenidir. DM ile alakalı mortalite ve morbiditenin esas nedenidir. DM'li hastalarda mikroalbuminüri ve makroalbuminüri artan kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (35,36). Tip 1 DM hastalarının %30-35, tip 2 DM hastalarının %20'sinde diyabetik nefropati geliştiği bildirilmiştir. Tip 2 DM hastaları SDBY için tedavi alan hastaların büyük bir oranını oluştururlar. Bunun nedeninin hastaların yaşam süresinin uzaması ile korelasyon gösterebileceği düşünülmektedir (31,35).

DM, Türk Nefroloji Derneği(TND) 2009 çalışmasında diyaliz tedavisi alan hastalarda %35'lik bir oran ile SDBY sebepleri içinde birinci sıradadır (37).

2.2.2. Fiziopatolojisi

Diyabetik nefropati, DM'nin erken dönemlerinden itibaren başlayan hemodinamik değişiklikler ile, hipergliseminin etkisindeki metabolik faktörlerin etkileşimi ile oluşur. Bu duruma bazı sitokinler ve büyüme faktörlerinin de etkisi bulunmaktadır (Şekil 1) (38,39).



Şekil 1. Diyabetik nefropati patogenezi (38)

A-II: anjiyotensin-II, ET: endotelin, AGE: ileri glikasyon ürünleri, TGF-β: transforme edici büyüme faktörü beta, VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü, ECM: ekstrasellüler matriks.

DM'den dolayı böbrekte gelişen hasarın en erken bulgusu hiperfiltrasyon ve glomerüler hipertansiyondur. Afferent arteriollerde vazodilatasyon oluşmakta, böbrek kan akımı ve intraglomerüler basıncı arttırmaktadır. Glomerüllerde meydana gelen hemodinamik ve mekanik stres, endotel işlevlerinde bozulmaya ve proteinüriye yol açarken, glomerüloskleroz ve fibrozis ile ilişkili sitokin ve büyüme faktörlerinin de salınımını tetiklemektedir (40).

DM'de glomerüllerde ve interstisyumda lokal renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) uyarılmıştır. Doku A-II seviyelerindeki yükselişi; oksidatif stres metabolitlerinin oluşumu, endotel defekti, vazokonstriksiyon, tromboz, inflamasyon, vasküler yeniden yapılanma ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-β) aracılı hücre dışı matriks birikimi ile sonuçlanır (41).

Diyabetik nefropatinin gelişiminde en önemli faktör kronik hiperglisemi ile ilişkili metabolik değişikliklerdir. Hiperglisemi, glukotoksisite, polyol yolu

aktivasyonu, protein kinaz C aktivasyonu, ileri glikozilasyon metabolitlerinin artışı gibi biyokimyasal değişiklikler glomerül geçirgenliğinde değişikliklere ve matriks proteinlerinin artışına yol açar (42).

Hiperglisemi, endotel ve epitelde doğrudan toksik etkileri ile extraselüler matriks depolanmasına sebep olan laminin, fibronektin, kollajen ve TGF- β 1 sentezini arttırır. Bunun yanında mezenjial hücrelerde heparan sülfat sentezini azaltarak proteinüriye neden olur (43).

Kronik hiperglisemide polyol yolağının uyarılması hücre içi sorbitol depolanmasına yol açar. Sorbitolde miyoinositol ve Na⁺-K⁺ATP'az aktivitesini azaltır, bunun sonucunda da ozmoregülasyon bozulur. Glukoz alımının insülininden bağımsız olduğu dokularda (böbrekler, lens ve retina) glukoz fazlası aldoz redüktaz ile sorbitole, sorbitol de sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza dönüştürülür. Ayrıca NADPH tüketimi oksidatif stresi arttırır (44,45).

Kan glukoz düzeyinin yükselmesine sekonder olarak, Serin-treonin kinaz grubu bir enzim olan protein kinaz C'nin uyarılması, komplikasyonların gelişiminde önemli bir etkidir. Protein kinaz C'nin uyarılması sonucu fosfolipaz A2 etkisinde artış olur ve böylece salınımı artan araşidonik asit, tromboksan A2 ve prostaglandinler, hiperfiltrasyon ve kan basıncı değişikliklerine verilen renal cevabı değiştirebilir (46,47). Protein kinaz C aktivasyonu, TGF- β 1 sentezini aktive ederek mezenjial hücrelerde ekstrasellüler matriks yapımını arttırır, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılığıyla glomerüler permeabilite artışına ve mezenjial hücre aktivasyonu ile glomerüloskleroz oluşumuna yol açar (48,49).

Patogenezle ilgili diğer bir faktörde, proteinlerin nonenzimatik glikozillenmesi ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) birikimidir. Hiperglisemide, glukoz non-enzimatik şekilde amino guruplarına bağlanarak Schiff bazlarını meydana getirir, devamında hala reversibl olan Amadori ürünleri ve Amadori bileşiklerinin çapraz bağlar oluşturmasıyla stabil AGE'ler oluşur (50). AGE'lerin bağlandığı spesifik reseptörler (RAGE) retina, periferik sinirler, vasküler endotelial hücreler, renal proksimal tübüler hücreler ve mezenjial hücrelerde bulunur (51). AGE'ler patogenezde iki farklı role sahiptir. Öncelikle; hücre dışı matriksdeki proteinler arasında çapraz bağlar meydana getirerek matriksin yapısını ve fonksiyonlarını bozması, diğeride; kendine has reseptörleri ile değişik sinyal

yolaklarını uyararak çok sayıda sitokin, kemokin ve vazoaaktif hormon üretimini uyarır. AGE'ler, böbreklerde mezenjial matriks artışına ve TGF- β salınımını tetikleyerek bazal membran kalınlaşmasına yol açarlar (52).

Erken dönemde glomerülopati oluşumunda etkili büyüme faktörleri; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF)'dür (53). Özellikle VEGF ve TGF- β , patogeneizde merkezi bir öneme sahiptir. Böbreklerde VEGF podositlerden salınır ve reseptörleri öncelikle glomerüler endotel hücrelerindedir ve buradan anti-apoptotik proteinlerin salınımını sağlarlar. Hipoksi, hiperglisemi, A-II, protein kinaz C, AGE gibi uyarılarla VEGF salınımının artması glomerüler hipertrofiye yol açar (54,55). DM'li hastalarda glomerüler TGF- β ekspresyonu, kötü glisemik kontrol ile ilişkili olarak yüksek saptanmıştır (56). TGF- β ekspresyonu ilk evrelerde kan glukoz düzeyi yüksekliği ve protein kinaz C, geç dönemlerde ise glikolize proteinler ve oto-indüksiyon ile uyarılır. TGF- β tip 1 kollajen, tip 4 kollajen, fibronektin, laminin gibi ekstrasellüler matriks moleküllerinin yapımını arttırarak glomerüler hipertrofi ve mezenjial matriks birikimine neden olmaktadır (57,58).

Böbrekte oluşan defektlerin sebeplerinden biri de oksidatif strestir. Hiperglisemi glomerüler mezenjial ve tübüler epitelyal hücrelerde reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu arttırmaktadır. Hiperglisemide ROS'un en önemli kaynağı mitokondriyal metabolizma ve NADPH oksidaz'dır. AGE, sitokinler ve protein kinaz C de NADPH oksidaz ve ROS oluşumunu uyarır. ROS, sinyal transdüksiyon kaskadı ve transkripsiyon faktörlerini uyararak TGF- β ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin yapımını arttırır. ROS artışı ile beraber hücre zarı lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı oluşur. Lipid peroksidasyonu ile oluşan prostaglandinler, renal vazokonstriksiyona ve nefronda hemodinamik değişikliklere yol açmaktadır (59,60).

2.2.3. Tanı ve Klinik Evreler

Tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda nefropatinin gelişim basamakları ile gelişme süreleri benzerlik göstermektedir. Diyabetik nefropatinin gelişim basamakları Şekil 2'de gösterilmiştir (61).

Zaman (yıl)	0	3	10	15	20	25
			Mikroalbuminüri		İnatçı proteinüri	
GFR (mL/dk)	120	150	150	120	60	<10
Serum kreatinin (mg/dL)	1.0	0.8	0.8	1.0	>2.0	>5.0

Şekil 2. Diyabetik nefropatinin doğal seyri (61)

Erken dönemlerde glomerüllere gelen kan miktarı artması sonucunda glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi oluşur. Renal boyutlar ve ağırlık artışı olur. GFR’de %20-50 oranında artış görülür. Glisemik kontrolün sağlanması ile renal boyutlarında küçülme olmadan, GFR normalleşebilir. Tip 1 DM’li hastalarda insülin tedavisinin başlamasından sonra böbrek boyutlarında anlamlı bir azalma gözlenebilir. Aşikâr diyabetin oluşumunu takiben, uzun süreli ve böbrek işlev bozukluğuna ait herhangi bir laboratuvar bulgusunun bulunmadığı sessiz bir dönem başlar. Bu dönemdeki böbrek biyopsisinde, glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve mezengial matriks artışı gözlenebilir. Böbrekte yapısal değişiklikler olmasına rağmen, mikroalbuminüri görülmemektedir (39).

Nefropatinin en erken bulgusu mikroalbuminüridir. Albumin atılım hızı; 24 saatlik idrarda, 4 veya 8 saatlik idrarda veya spot idrarda albumin/kreatinin oranı hesaplanarak belirlenebilir. Uygulama kolaylığı yönünden spot idrarda albumin/kreatinin oranı tercih edilmektedir. Albumin idrardan atılımı diürenal varyasyon gösterdiğinden en uygun numune sabah ilk idrarıdır. Albumin atılımına ait tanımlamalar Tablo 4’te gösterilmiştir (62).

Tablo 4. Albumin atılım hızlarının tanımı (62)

	Spot idrar (Mg/g kreatinin)	24 saatlik idrar (Mg/24 saat)	Sürelî Ölçüm (Mg/dk)
Normal	<30	<30	<20
Mikroalbuminüri	30-299	30-299	20-199
Makroalbuminüri	≥300	≥300	≥200

Tip 1 DM'de, mikroalbuminüri olması aşikâr proteinüri (≥ 300 mg/gün) gelişimi için risk faktörüdür. Mikroalbuminürinin başladığı evre, henüz filtrasyon kaybı olmaması ve profilaktik tedaviye yanıtın iyi olması sebebiyle önemlidir. Bu evrede dipstik testlerle olumlu sonuç elde edilemez, bu nedenle, mikroalbumin tayini duyarlı yöntemler ile yapılmalıdır (62).

Tip 1 DM'li hastalarda nefropati çoğunlukla 5-10 yılda başlarken, tip 2 DM'li hastalarda, tanı anında mikroalbuminüri ya da makroalbuminüri bulunabilir. Tip 2 DM'de mikroalbuminüri görülmesi, makroalbuminüri için tip 1 DM'de olduğu kadar güçlü bir belirleyici olmasa da tedavi edilmezse 20 yıl içinde %20-40'ı aşikâr nefropatiye dönüşür. Ayrıca tip 2 diyabette albüminüri, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, prostat hastalıkları gibi diyabet dışı nedenlerle de ilişkili olabilir (62,63).

Aşikâr nefropati döneminde, kapiller lümen çapı genişlemiş, mezenjial matriks tarafından sınırlanmış ve glomerüllerde skleroz başlamıştır. Hastalarda genellikle bu evrede kan basıncı yüksektir ve bu durum prognozu kötüleştirir. Serum kreatinin düzeyi normal veya hafif artmış olabilir. Aşikâr nefropati sıklıkla retinopati, nöropati ve periferik ve koroner vasküler hastalık ile beraberdir (64,65).

Diyabetik nefropatinin kesin tanısı renal biyopsi ile konulmaktadır. Fakat rutin takiplerde biyopsi uygulanması önerilmemektedir. Makroalbuminüri ile birlikte diyabetik retinopatinin bulunmaması tanıyı zorlaştırmaktadır (66). Diyabetik nefropatili hastalarda nefritik idrar sedimenti bulunması, DM dışında böbrek hastalığı öyküsü, proteinüride hızlı artış, günde 5 gramın üzerinde proteinüri olması, retinopati yokluğunda albuminüri, açıklanamayan hızlı böbrek fonksiyon kaybı ve proteinüri yokluğunda renal fonksiyonlarda azalma böbrek biyopsisi endikasyonu oluşturan durumlardır.

Diyabetik nefropati klinik seyiri 5 evreden oluşur (67,68).

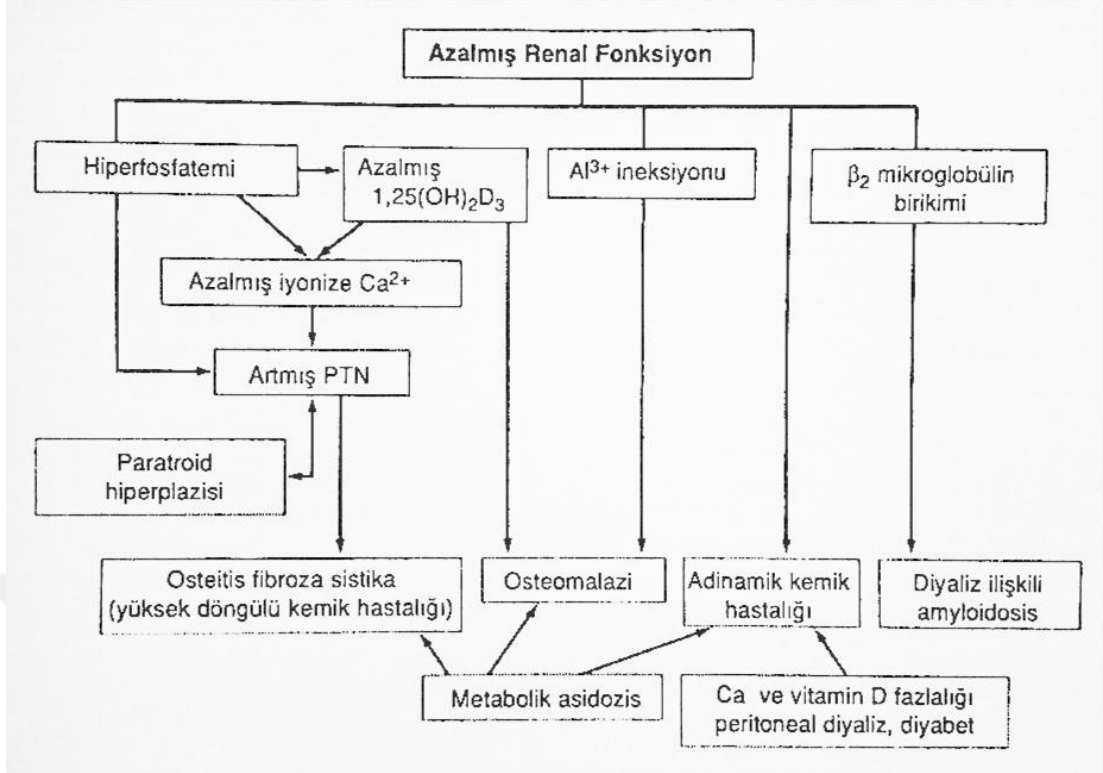
Tablo 5. Diyabetik nefropati evreleri (68)

I. Hiperfiltrasyon evresi (tanı anında)
Böbrekler ve glomerüller büyüktür. GFR %20-50 oranında artmıştır. Belirgin albuminüri yoktur. Kan basıncı normaldir.
II. Latent evre (1.5-5 yıl sonra)
Glomerüler bazal membran kalındır. GFR normaldir veya %20-50 oranında artmıştır. 15-20 µg/dk. albuminüri görülür. Kan basıncı normaldir, yılda 1 mmHg artmaya başlar.
III. Yeni başlayan nefropati (5-15 yıl sonra)
Glomerüler bazal membran kalın, mezengium genişir. GFR normaldir veya bazen çok hafif yüksektir. 20-200 µg/dk. veya 30-300 mg/gün mikroalbuminüri görülür. Kan basıncı artmaya başlar, tedavi edilmezse yılda 3 mmHg artar.
IV. Aşikâr nefropati (10-20 yıl sonra)
Diffüz interkapiller glomerüloskleroz ve mezengiyal genişleme görülür. GFR azalmıştır (yılda 5-10 mL/dk. azalır). İlerleyici proteinüri görülür (>500 mg/gün). Kan basıncı artmıştır (yılda 5 mmHg artar).
V. Son dönem böbrek yetmezliği (> 20 yıl sonra)
Belirgin glomerüloskleroz vardır. GFR 10 ml/dk'dan azdır. Glomerüloskleroz gelişince proteinüri azalabilir. Kan basıncı çok yüksektir.

2.2.4. Diyabetik Nefropati ile Ca- P Dengesi İlişkisi

GFR'nin düşmesi ile beraber, renal fosfor atılımı azalmaktadır. Serum fosfor seviyesi arttığında, kalsiyum seviyesi azaltılarak, kalsiyum ile fosfor arasındaki denge korunmaya çalışılır. Kan Ca seviyesindeki azalma, Parathormon (PTH) salgılanmasını uyarır ve PTH'un fosfatürik etkisi ile fosfor atılımı artar. Bu şekilde, SDBY'nin erken döneminde yeni bir kalsiyum-fosfor dengesi kurularak serum fosfor düzeyleri normal sınırlarda tutulur (69,70).

SDBY'de Ca-P metabolizması ile ilgili komplikasyonlar iskelet sistemi ve vasküler sistemde ortaya çıkmaktadır (Şekil 3). Fosfat düzeyi yüksekliği ile kardiyovasküler mortalite artışı arasında da güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişkinin erken evre kronik böbrek hastalığında da saptanması serum fosfor seviyelerinin önemine dikkat çekmektedir (71).



Şekil 3. Kronik böbrek hastalığında kemik, fosfor ve kalsiyum anormalliklerinin gelişim şeması (72)

GFR normalin %50'sine gerilediği zaman oral fosfor alımı azaltılmalı ve fosfor bağlayıcı ajanlar tedaviye eklenmelidir. Kalsiyum asetat, kalsiyum karbonat gibi fosfor bağlayıcı ajanlar, diyet ile alınan fosfor ile kompleks oluşturarak fosforun emilimini azaltırlar. Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar, özellikle düşük döngülü kemik hastalığında (osteomalazi, adinamik kemik hastalığı) hiperkalsemiye sebep olabilmektedir. Sevelamer, kalsiyum içermeyen bir fosfor bağlayıcıdır, hiperkalsemi riski yoktur ve kalsiyum birikimini azaltabilir. Alüminyum hidroksit de fosfor emilimini azaltan bir ajandır, fakat uzun süreli kullanımda dokularda depolanarak demans, refrakter anemi ve osteomalaziye neden olur. Bu nedenle alüminyum içeren fosfat bağlayıcı antiasitlerden kaçınılmalıdır. Hastalara oral olarak yeterli kalsiyum alımı (1-2 g/gün) önerilmeli ve fosfat düzeyi kontrolü sağlandıktan sonra vitamin D desteği eklenmelidir. Sekonder hiperparatiroidizm tedavileri sırasında paratiroid bezlerinin aşırı baskılanmaması konusunda dikkatli olunmalıdır. Düşük PTH düzeylerinde kırıklar ve ektopik kalsifikasyonlar ile beraber olan adinamik kemik

hastalığı meydana gelebilmektedir. PTH düzeyinin 150-300 pg/mL arasında tutulması önerilmektedir (71,73).

2.3. Sarkopeni

2.3.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Sarkopeni ilk kez 1989 yılında Rosenberg tarafından "yaşlılarda istemsiz kas kaybı ve bunun sonucunda ortaya çıkan kas fonksiyonlarında azalma" olarak tanımlanmıştır. Sonraki zamanlarda yapılan çalışmalar ile sarkopeni tanımı "yaşla ilişkili kas fonksiyon ve kütlesindeki progresif azalma" şeklinde değişiklik göstermiştir (74,75).

Sarkopeni diyebilmek için kas kütlesi, gücü ve fiziksel performans değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmelerde kullanılan testler çok çeşitlidir ve maliyet, kolay ulaşım ve kullanım durumlarına göre farklılıklar gösterir (76).

Tablo 6. Kas kütlesi, gücü ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan testler

Ölçülen faktör	Klinik pratikte kullanılan testler	Araştırma amaçlı kullanılan testler
Kas kütlesi	BİA DEXA Antropometrik ölçümler	BT MR DEXA BİA Potasyum/yağsız ağırlık
Kas gücü	El sıkma gücü	El sıkma gücü testi Diz fleksiyon/ekstansiyon Pik ekspiratuar akım
Fiziksel performans	KFPB Yürüme hızı Kalk ve yürü testi	KFPB Yürüme hızı Merdiven tırmanma Kalk ve yürü testi

Biyoiimpedans analiz (BİA) kullanılarak büyük ölçekli bir çalışmada sarkopeni prevalansı, 80 yaş altında genel popülasyonda %20 iken; 80 yaş üstünde

%30 olarak belirlenmiştir (75). Sağlık ve Beslenme Örgütünün yaptığı 2005 yılına ait diğer bir çalışmada ise 60 yaş üzerindeki popülasyondaki sarkopeni prevalansı %20 bulunmuştur (10). Health Ageing and Body Composition çalışma verilerine göre ise 70-80 yaş arası sarkopeni prevalansı %20-%30 aralığında bulunmuştur. Yaşlanan nüfus ile beraber sarkopeni prevalansının artacağı öngörülmektedir (77).

2.3.1.1 Kas kütleinin değerlendirilmesi

a) Biyoimpedans analiz (BİA): Yağ hacmini ve bunun dışında kalan vücut kütleini yaklaşık şekilde ölçer. Normal şartlar altında BİA sonuçları manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçlarıyla anlamlı şekilde koreledir (78,79). Bundan dolayı kas kütleinin değerlendirilmesi konusunda dual enerji X ray absorpsiyometri (DEXA)'ye alternatif gibi görülmektedir (80). Maliyetinin ucuz ve uygulanabilirliğinin kolay olması ile ambulator ve yatan hastalar için tercih edilmektedir (81).

b) Antropometrik ölçüm: Dirsek ile omuz arasında kol çevresi ölçümleri ve bu bölgede bulunan derinin kıvrım kalınlığı kas kütleinin yaklaşık değerini saptamak için kullanılan bir yöntemdir. Diz ile kalça eklemi arası üst bacak çevresi ölçümleri ile kas kütleinin arasında ilişki saptanmıştır. Ancak artan yaşa bağlı olarak oluşan yağ depozitleri ve cilt elastisitesindeki kayıp geriatric yaş grubunda tahmini zorlaştırabilir. Bu yöntem, ölçümü yapan kişiye bağlı değişkenlik gösterebileceğinden dolayı ölçüm hataları olabilir. Bundan dolayı sarkopeninin rutin tanısı için tercih edilmemektedir (82).

c) Vücut görüntüleme teknikleri: MRG, DEXA veya Bilgisayarlı tomografi (BT), kas kütleinin ölçümü için kullanılabilen görüntüleme yöntemlerindedir. BT ve MRG bu konuda altın standarttır ancak maliyetin yüksek oluşu ve radyasyon harabiyetinden dolayı bilimsel çalışmalar dışında tercih edilen yöntemler değildir. DEXA kemik, kas ve yağ dokuyu birbirinden ayırt edebildiğinden, oluşabilecek radyasyon harabiyeti de minimal olmasından dolayı uygun alternatif bir yöntemdir (81).

d) Total/parsiyel vücut potasyumu/yağsız yumuşak doku oranı: Vücutta bulunan toplam potasyumun yaklaşık yarısı iskelet kasında bulunmaktadır. Koldan ölçülebilen potasyum düzeyide tercih edilebilecek bir diğer yöntem olabilir. Ancak rutin kullanımda yer almamaktadır (82).

2.3.1.2. Kas gücünün değerlendirilmesi

a. El sıkma gücü testi: Bu test, diz germe momenti, baldır kas çevresi ölçümü ve alt ekstremitel kas gücü ile anlamlı derecede ilişkilidir (83). Vücudun genel fiziksel işlevleri (yürüme, koşma, ağır spor) konusunda alt ekstremiteler üst ekstremitelerden daha çok görev alsada, sıklıkla tercih edilen test el sıkma gücü testidir (84).

b. Diz fleksiyon-ekstansiyon teknikleri: Özel araçlar ve kullanım için eğitim gerekliliğinden dolayı rutinde tercih edilmemektedir. Daha çok bilimsel çalışmalarda tercih edilmektedir (85).

c. Pik ekspiratuar akım: Akciğerlerinde herhangi bir patoloji bulunmayanlarda, solunum kaslarının gücü pik ekspiratuar akımı bildirmektedir. Düşük maliyetli, uygulaması kolay ve tanı değeri olan bir yöntemdir (86).

2.3.1.3. Fiziksel performansın değerlendirilmesi

a. Kısa fiziksel performans bataryası (KFBP): Dayanıklılık, güç ve dengeyi saptamaktadır. Geriatrik yaş grubunda yapılan çalışmalarda fonksiyonel sonuçların belirlenmesi için kullanılmaktadır. Klinik pratikte ve bilimsel araştırmalarda fiziksel performansın değerlendirilmesi için uygun bir testtir (87).

b. Genel yürüme hızı: Genel yürüme hızı testi KFBP'nin bir parçasıdır. Literatürde doğal yürüme hızı ile bacağın sahip olduğu güç arasında doğrusal korelasyon saptayan çalışmalar bulunmaktadır. Altı metrelik olan genel yürüme hızı testinin önemli hareket bozuklukları ve ölüm gibi durumlara yönelik yol gösterici bir test olduğu öngörülmektedir (88).

c. Zamanlı kalk ve yürü testi: Bu test dengenin belirlenmesinde kullanılır. Özellikle performans ölçümü ve geriatrik değerlendirmede kullanılır (89).

d. Merdiven tırmanma gücü testi: Alt ekstremitel gücünün belirlenmesinde kullanılmaktadır (90).

2.3.2. Patofizyoloji

Sarkopeninin oluşumu ile ilgili çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Bunlar protein sentezi ve yıkımı, sinir kas paketindeki bütünlük ve kas yağ içeriği ile ilişkili olabilir. Sarkopeninin fizyopatolojisinde anabolik hormonlarda azalma, miyofibrillerin apoptotik aktivitesinde artma, proinflamatuvar sitokinlerde artma, serbest radikal oluşumundan dolayı oksidatif strese artma, miyositlerin mitokondriyal işlevlerinde bozukluklar ve α -motor nöronların miktarında azalma olabilir (91).

Kas gücü ile kas kütlesi arasında pozitif korelasyon olduğu düşünülmektedir. Kas kütlesindeki azalma, miyofibrillerde azalmayla beraber atrofi meydana gelir. Motor ünitelerin öncelikle denervasyonu ve devamında yavaş motor üniteler tarafından reinnervasyonu kas yorgunluğundaki artışın sebebidir (92). Sarkopenide özellikle tip 2 lifler azalmaktadır (93). Bu durum esas olarak mitokondriyal DNA da oluşan sık mutasyon sonucu “caspas” aktivasyonu ile “apoptosis” uyarılarak gerçekleşmektedir (94). Tip 2 kas liflerindeki azalmanın bir başka sebebi de inaktivitenin indüklediği atrofi modelidir. Atrofi sürecinin genellikle hareketsiz yaşam tarzında olduğundan, sarkopeni gelişmesi ve önlenmesinde egzersizin ve hareketli yaşamın önemi ortaya çıkmaktadır (95). İnaktivitenin tetiklediği atrofi, aksonlardaki alfa motor nöronların ilerleyen dejenerasyonu sonucunda gelişmektedir (96). Nöron dejenerasyonu sonucunda kas ve sinir uyumu bozularak kas güçsüzlüğü oluşmaktadır (97).

İnsülin direnci, yaşlanma ile ilgili oluşan inflamasyon sürecini tetiklemektedir (98). Kas dokusunda insülin duyarlılığın azalması sonucu, glukoz ve aminoasit kullanımını bozulur, kas kütlesinde azalma meydana gelir. Bu durum “sarkopenik obezite” patofizyolojisinin de esasını teşkil etmektedir (99).

Artan yaş ile beraber, Growth Hormon (GH), insülin like growth faktör (IGF-1), androjen (testesteron ve dihidroepiandrosteron) düzeyleri azalmakta; bu durum da sarkopeni oluşuma destek vermektedir. Bu süreç genetik kontrol altındadır (100).

Kas işlevlerinin temel yapılanmasında renin-anjiyotensin sisteminin de görevli olduğu bildirilmiştir. AT-II'nin kasta zayıflama, IGF-1 düzeylerinde azalma

ve insülin direnci ile alakalı olduğu bununla beraber sarkopeni oluşumuna katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (99).

2.3.3. Risk faktörleri

1. Yapısal faktörler: Kadın cinsiyet, düşük doğum ağırlığı sarkopeni için risk faktörleridir. Genetik özelliklerin de kas metabolizmasını etkilediği bildirilmiştir (101).

2. Yaş: Yaşlanma süreci ile katabolik metabolizmada artma ve anabolik metabolizmada azalma ile kas döngüsü revize edilmektedir (102). Yaşlanmayla meydana gelen hormonal değişikliklerin (GH, IGF-1, Testosteron azalması), insülin direncinde artma, mitokondriyal fonksiyonlarda bozulma ve nöral stimulusdaki defektlerin, kas kütleindeki azalmayla ilgili olduğu düşünülmektedir.

3. Yaşam tarzı ve koşulları: Yetersiz beslenme ve özellikle proteinden fakir beslenme, sedanter yaşam, madde bağımlılığı (sigara, alkol vb), sarkopeni riskini artırmaktadır.

4. Kronik hastalıklar: Diyabet, son dönem organ yetmezlikleri, kognitif bozukluk ve duygudurum bozuklukları gibi hastalıklar, kas gücü ve kütledeki azalma ile alakalıdır. Buradaki esas neden inflamasyonun kronik olmasındandır (103).

2.3.4 Diyabet ve Sarkopeni

Diyabet hastaları, hızlanmış yaşlanma sürecine meyillidirler (13,14). Bu süreç sonunda, kas fonksiyonunda azalma oluşmaktadır. Renal yetersizliği olan diyabetiklerde bu durum daha da aşıkardır (104).

Diyabet, periferik nöropati oluşumu ve motor son plaklarda azalma ile alakalıdır. Motor son plaklar, kas kütlelerinin devamlılığında ve kas kasılmasının koordinasyonunda görevlidir. Motor son plakların kaybı, kas fonksiyonunun kaybı patogeneğinde önemli bir rol oynar (105).

Anabolik hormonlar hücredeki fosfotidil-inozitol-3-kinaz (PI3K) protein kinaz sistemini aktive ederek kas kütlelerinin devam ettirilmesinde önemli role sahiptir (106). İnsülin direnci bu yolun aktivitesini bozmaktadır. GH, protein yapımının artırılması ve yıkımının azaltılmasında önemli bir role sahip olan IGF-1'i

artırmaktadır. IGF-1'in bir varyantı olan "mekanogrowth faktör", satellit hücrelerin uyarılması ve motor ünitelerin tamirinde önemli bir rol oynamaktadır (107).

Testosteron ve dehidroepiandrostedion sülfat (DHEAS) kas gücü ve kütlesi ile alakalıdır (108). Diyabetik hastalarda testosteron düşüklüğü kas kütlesi ve gücünün azalmasında önemli bir etkiye sahiptir (109).

Kas kütlesi, gücü ve fonksiyonel durumu ile TNF- α ve IL-6 seviyeleri arasında güçlü bir ilişki vardır (110). Diyabetli hastalarda sitokin düzeylerinde artış, sarkopeni gelişiminde sitokinlerin önemli bir role sahip olduğunu desteklemektedir (111).

Diyabet, AT-II seviyelerinde artışa neden olur. AT-II miyozinden aktini ayıran kaspazları aktifler. Bu ayrılma kas yıkımında ilk adımı oluşturur (112).

Renal hastalık endişesi sebebiyle diyabet hastaları beslenmede çok az protein kullanır. Zayıf beslenme sonucunda oluşan kilo kaybı, kas kütlesinin kaybına yol açar (113).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastaların Toplanması ve Veri Kayıtları

Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniklerine 1 Ocak 2016- 1 Ekim 2016 tarihleri arasında başvuran 50 yaş üzeri diyabet hastaları ve kontrol grubunda gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.05.2016 tarih ve 12/03 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uyumlu bir şekilde gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 50 yaş üzeri bireyler
- 2017 TEMD'e göre tip 2 DM tanısı olan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- Kas kütlesini, kas gücünü ve 6 metre yürüme testini etkileyecek başka bir hastalığı olanlar (polio sekeli, malignite, amputasyon, kas ve iskelet sistemi hastalıkları vb.)
- 50 yaş altı hastalar

3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırma tanımlayıcı tipte epidemiyolojik bir çalışmadır.

3.3. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya sadece tip 2 DM olan 56 hasta (diyabet grubu), tip 2 DM ve nefropatisi olan 50 hasta (diyabet + nefropati grubu), yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 53 sağlıklı kontrol dahil edildi (kontrol grubu).

Hastaların cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi demografik özellikleri, diyabet süresi, kalça çevresi, baldır çevresi, bel çevresi ve üst kol çevresi gibi antropometrik ölçümleri yapıldı. Biyoelektriksel empedans yöntemiyle kas kitlesi yüzdesi, yağ yüzdesi ve viseral yağ miktarı değerlendirildi. Kaliper yardımıyla cilt kalınlığı ölçüldü. Hastaların fiziksel performansı 6 metre yürüme testi ile değerlendirildi. Kas güçleri el dinamometresiyle el kavrama gücü şeklinde analiz edildi. Laboratuvar ölçümlerinden üre, kreatinin, albümin, alanin aminotransferaz, Na, K, HbA1C, TSH, WBC, Hb, PLT ve Vitamin B12 seviyeleri aynı laboratuvarında ölçüldü. Antropometrik, biyoelektriksel empedans ölçümleri ve 6 metre yürüme testi aynı araştırmacı tarafından yapıldı.

Diyabet tanısında Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma derneğinin (TEMĐ) 2017 kılavuzu temel alındı (114). Bu kılavuz ışığında diyabetes mellitus tanısı aşağıda özetlenmiştir. Çalışmamızda Diyabet tanısında aşağıda belirtilen 4 seçenekten birisinin varlığı kullanıldı.

Tablo 7. TEMĐ 2017 diyabet tanısı

1. Seçenek	Açlık kan glukozu	$\geq 126\text{mg/dl}$
2. Seçenek	75 g OGTT, 2. saat	$\geq 200\text{ mg/dl}$
3. Seçenek	Rastgele kan glukozu	$\geq 200\text{ mg/dl}$ + Diyabet semptomları
4. Seçenek	HbA1C	$\geq \%6.5$ veya $\geq 48\text{ mmol/l}$

Nefropati tanısında hastaların kreatinin, GFR, 24 saatlik idrar albümin atılım miktarı ve mikroalbuminemi varlığı ve klinik sorgulama kullanılmıştır. Nefropati değerlendirmesinde 2017 TEMĐ kılavuzları temel alınmıştır (114).

The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP, Sarkopeni çalışma grubu) tarafından sarkopeni tanımı objektif kriterlere bağlanmıştır (115). EWGSOP'a göre sarkopeni tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

1. Düşük kas kitlesi
2. Düşük kas gücü
3. Azalmış fiziksel performans

Sarkopeni tanısında 1. maddeye ek olarak 2. veya 3. maddenin varlığı gerekmektedir. Çalışmamızda bu tanı kriterleri kullanılarak sarkopeni tanısı objektif kriterlere dayandırılmış, aynı zamanda tanı sadece kas kitlesi ile sınırlı kalmamıştır.

Çalışmamızda kas kitlesi biyoelektriksel empedans yöntemiyle (Omron vücut kompozisyon monitörü, Omron Healthcare®) hesaplandı. Ölçümleri standartize edebilmek amacıyla, tüm ölçümler kahvaltıdan 2 saat sonra veya öğle yemeğinden önce yapıldı. Yoğun egzersiz sonrası, fazla miktarda su içiminden sonra ölçümlerin yapılmamasına dikkat edildi. Ölçümler, hastaların ayakları ve elleri çıplak, 90° dik pozisyonda, dizleri fleksiyona getirmeden, kollarını 90° fleksiyonda ve ellerinde el elektrotlarını tutacak şekilde yapıldı. Ölçümler üç defa yapıldı, aritmetik ortalamaları alınarak elde edilen değer analizlerde kullanıldı. Bulunan vücut kas yüzdesinin VKİ ile çarpılmasıyla kas kitlesi elde edildi. Omron vücut kompozisyon monitörüyle aynı zamanda vücut yağ yüzdesi de hesaplandı. Düşük kas kitlesi eşik değerleri için farklı sonuçlar bildirilmiştir (116). Ancak çalışmamızda Bahat ve ark'ının 2016 yılında ülkemizde yaptığı çalışmada bildirilen eşik değerler kullanılmıştır. Buna göre, bulunan kas kitlesi erkeklerde 9.2 kg/m², kadınlarda 7.4 kg/m² altında düşük kas kitlesi olarak sınıflandırıldı (117).

Kas gücü dijital el dinamometresi (Baseline smedley digital hand dynamometer) ile değerlendirilmiştir. El kavrama gücü Wang ve ark'ının (118) yaptığı çalışma temel alınarak, erkeklerde 26 kg, kadınlarda 18 kg'ın altında düşük kabul edilmiştir. Hastalara dinamometre hakkında bilgi verildikten sonra 3 defa deneme yapmalarına izin verildi. Sonrasında, maksimum güçleriyle el dinamometresini sıkmaları istendi, toplamda üç defa ölçüm yapıldı ve en iyi sonuç temel alındı.

Hastaların fiziksel performansı 6 metre yürüme testi ile değerlendirilmiştir. Fiziksel performansı değerlendirmek için 6 metre yürüme testinin başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiştir (119). Aynı zamanda sarkopeniyi değerlendiren çalışmalarda yaygın bir şekilde tercih edilmektedir (120). Buna göre 6m yürüme testinde 1.0 m/sn altı yavaş yürüme olarak tanımlanmıştır. Test düz bir zeminde yapıldı, hastaların istenilen mesafeyi zorlama/kısıtlama olmaksızın yürüme istendi. Yardımcı cihaz kullanımına, hasta test öncesinde kullanıyorsa varsa izin verildi. Yürüme testi çalışmamızda iki defa yapılmış ve ölçümlerin ortalaması alınmıştır.

Sarkopeni evrelemesi yine EWGSOP tarafından oluşturulmuş ve yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu tanımlaya göre sarkopeni üç kategoride özetlenmiştir.

Tablo 8. EWGSOP sarkopeni evrelemesi

Evre	Kas kitlesi	Kas gücü	Performans
Presarkopeni	Azalmış	Normal	Normal
Sarkopeni	Azalmış	Azalmış	Normal
Ağır sarkopeni	Azalmış	Azalmış	Azalmış

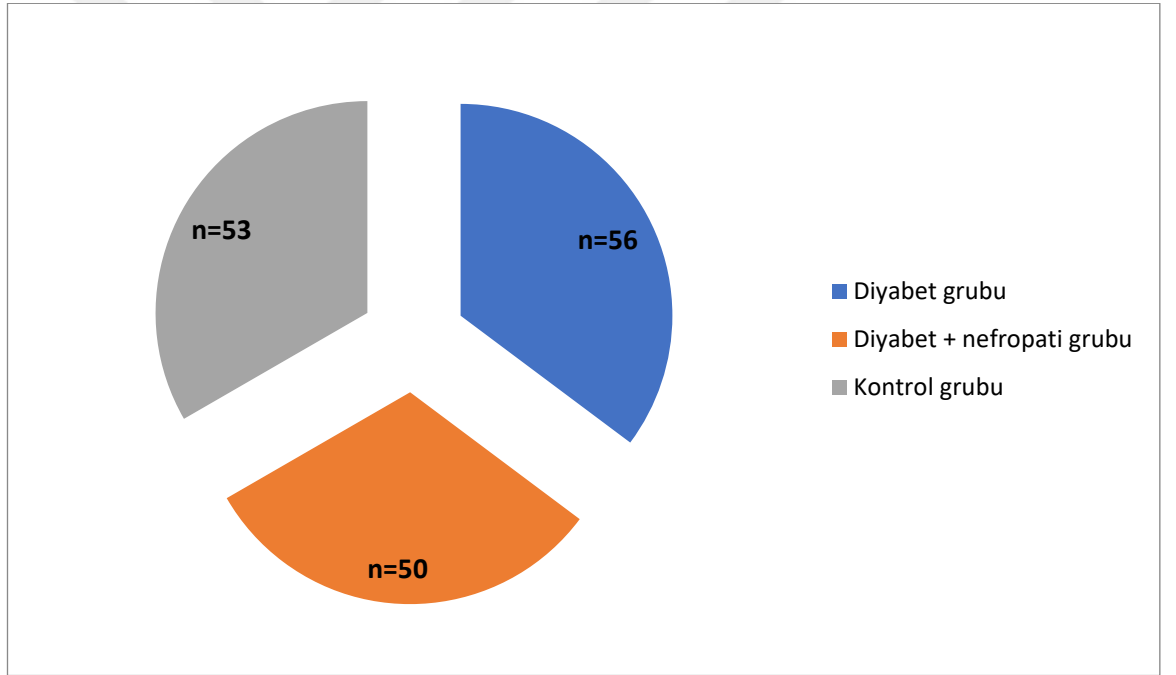
Cilt kalınlığı kaliperle (Holtain Skinfold Caliper) analiz edilmiştir.

3.4. Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM® Inc, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak, üç grup arasında One-Way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Anlamli farklılık bulunan durumlarda Bonferonni testiyle post-hoc analizler gerçekleştirildi. Korelasyon analizlerinde Pearson ve spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grup Kruskal Wallis Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ordinal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanılmıştır. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 159 katılımcı dahil edildi. Bunlardan 56'sı (%35.2) diyabetes mellitusu olan hastalar (diyabet grubu), 50'si (%31.4) diyabetes mellitusu ve diyabetik nefropatisi olan hastalar, 53'ü diyabeti (%33.3) olmayan kontrol grubuydu.



Şekil 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların grup dağılımları

Hastaların yaş ortalaması 60.9 ± 6.9 yıldır (median 61 yaş, 50-81 yaş aralığında). Diyabet grubunun yaş ortalaması 61.7 ± 7.2 yıl, diyabet + nefropati grubunun 61.7 ± 6.9 , kontrol grubunun 59.4 ± 6.5 yıldır. Gruplar yaş açısından birbirine benzerdir ($p=0.151$). Katılımcıların %35.2'si ($n=56$) erkek, %64.8'i ($n=103$) kadındır. Ortalama diyabet süresi 8.3 ± 6.9 yıldır (median 7, 0-30 yıl aralığında). Diyabet grubunda ortalama diyabet süresi 6.7 ± 6.2 yıl, diyabet + nefropati grubunda

10.0 ± 7.3 yılı. Diyabet + nefropati grubunun ortalama diyabet süresi diyabet grubundan daha fazlaydı (p=0.014). Ortalama VKİ 37.5 ± 5.3'tü (median 37.0, 26-53 aralığında). Diyabet grubunun ortalama VKİ 31.4 ± 5.1, diyabet + nefropati grubunun 31.3 ± 6.4, kontrol grubunun 31.0 ± 5.7'ydi. Gruplar VKİ açısından benzerdi (p=0.931)

Tablo 9. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve grupların karşılaştırılması

	Ortalama	SD	Median	Min	Max	p
Yaş (yıl)*						
Diyabet grubu	61.7	7.2	61.0	51	81	
Diyabet+nefropati grubu	61.7	6.9	61.7	51	76	
Kontrol grubu	59.4	6.5	59.0	50	75	
Toplam	60.9	6.9	61.0	50	81	0.151
Diyabet süresi (yıl)**						
Diyabet grubu	6.7	6.2	5.5	0	25	
Diyabet+nefropati grubu	10.0	7.3	10.0	0	30	
Toplam	8.3	6.9	7.0	0	30	0.014
VKİ (Ağırlık/boy²)*						
Diyabet grubu	31.4	5.1	30.2	20.4	42.4	
Diyabet+nefropati grubu	31.3	6.4	29.4	21.3	53.7	
Kontrol grubu	31.0	5.7	31.1	18.9	42.9	
Toplam	37.5	5.3	37.0	26	53	0.931

*One-Way ANOVA testi

**Eşlerde t testi

Hastaların baldır çevresi ortalaması 37.5 ± 5.3 cm'di (median 37.0 cm, 26-53 cm aralığında). Diyabet grubunun baldır çevresi ortalaması 37.3 ± 4.5 cm, diyabet + nefropati grubunun 37.4 ± 6.3, kontrol grubunun 37.9 ± 5.1 cm'di. Gruplar baldır çevresi açısından birbirine benzerdi (p=0.852).

Hastaların bel çevresi ortalaması 104.8 ± 10.6 cm'di (median 104.0 cm, 67-138 cm aralığında). Diyabet grubunun bel çevresi ortalaması 106.6 ± 10.1 cm,

diyabet + nefropati grubunun 105.2 ± 11.0 , kontrol grubunun 102.5 ± 10.4 cm'di. Gruplar bel çevresi açısından birbirine benzerdi ($p=0.135$).

Hastaların kalça çevresi ortalaması 107.3 ± 10.4 cm'di (median 106.0 cm, 90-155 cm aralığında). Diyabet grubunun kalça çevresi ortalaması 107.0 ± 8.9 cm, diyabet + nefropati grubunun 108.0 ± 12.9 , kontrol grubunun 107.0 ± 9.3 cm'di. Gruplar kalça çevresi açısından birbirine benzerdi ($p=0.870$).

Hastaların üst kol çevresi ortalaması 33.3 ± 5.2 cm'di (median 33.0 cm, 25-63 cm aralığında). Diyabet grubunun üst kol çevresi ortalaması 33.8 ± 6.4 cm, diyabet + nefropati grubunun 32.9 ± 4.5 , kontrol grubunun 33.0 ± 4.4 cm'di. Gruplar üst kol çevresi açısından birbirine benzerdi ($p=0.630$).

Tablo 10. Katılımcıların antropometrik özellikleri ve grupların karşılaştırılması

	Ortalama	SD	Median	Min	Max	p
Baldır çevresi (cm)						
Diyabet grubu	37.3	4.5	36.5	29	52	
Diyabet+nefropati grubu	37.4	6.3	36.5	26	53	
Kontrol grubu	37.9	5.1	38.0	27	52	
Toplam	37.5	5.3	37.0	26	53	0.852
Bel çevresi (cm)						
Diyabet grubu	106.6	10.1	104.5	77	132	
Diyabet+nefropati grubu	105.2	11.0	104.0	83	138	
Kontrol grubu	102.5	10.4	104.5	67	119	
Toplam	104.8	10.6	104.0	67	138	0.135
Kalça çevresi (cm)						
Diyabet grubu	107.0	8.9	107.0	92	131	
Diyabet+nefropati grubu	108.0	12.9	104.0	90	155	
Kontrol grubu	107.0	9.3	106.0	90	126	
Toplam	107.3	10.4	106.0	90	155	0.870
Üst kol çevresi (cm)						
Diyabet grubu	33.8	6.4	33.0	25	63	
Diyabet+nefropati grubu	32.9	4.5	32.0	24	44	
Kontrol grubu	33.0	4.4	34.0	22	44	
Toplam	33.3	5.2	33.0	22	63	0.630

*One-Way ANOVA testi

Hastaların cilt kalınlığı ortalaması 26.5 ± 8.1 mm'di (median 26.0, 10-45 aralığında). Diyabet grubunun cilt kalınlığı ortalaması 27.8 ± 7.9 mm, diyabet + nefropati grubunun 25.5 ± 8.3 mm, kontrol grubunun 26.2 ± 8.2 mm'di. Gruplar cilt kalınlığı açısından birbirine benzerdi ($p=0.339$).

Hastaların yağ yüzdesi ortalaması 35.7 ± 11.0 'di (median 38.7, 7.8-53 aralığında). Diyabet grubunun yağ yüzdesi ortalaması 36.8 ± 10.3 , diyabet + nefropati grubunun 37.2 ± 9.7 , kontrol grubunun 33.0 ± 12.4 'di. Gruplar yağ yüzdesi açısından birbirine benzerdi ($p=0.099$).

Hastaların viseral yağ miktarı ortalaması 12.2 ± 4.3 'di (median 12.0, 3-42 aralığında). Diyabet grubunun viseral yağ miktarı ortalaması 12.5 ± 3.6 , diyabet + nefropati grubunun 11.3 ± 3.0 , kontrol grubunun 12.7 ± 5.8 'di. Gruplar viseral yağ miktarı açısından birbirine benzerdi ($p=0.246$).

Tablo 11. Katılımcıların antropometrik ölçümleri ve grupların karşılaştırılması

	Ortalama	SD	Median	Min	Max	p
Cilt kalınlığı						
Diyabet grubu	27.8	7.9	28.0	12.0	45.0	
Diyabet+nefropati grubu	25.5	8.3	26.0	10.0	44.0	
Kontrol grubu	26.2	8.2	26.0	10.0	40.0	
Toplam	26.5	8.1	26.0	10	45	0.339
Yağ yüzdesi						
Diyabet grubu	36.8	10.3	39.7	9.0	53.0	
Diyabet+nefropati grubu	37.2	9.7	40.0	13.5	52.7	
Kontrol grubu	33.0	12.4	36.3	7.8	49.7	
Toplam	35.7	11.0	38.7	7.8	53	0.099
Viseral yağ miktarı						
Diyabet grubu	12.5	3.6	12.0	3.0	26.0	
Diyabet+nefropati grubu	11.3	3.0	12.0	5.0	18.0	
Kontrol grubu	12.7	5.8	12.0	3.0	42.0	
Toplam	12.2	4.3	12.0	3	42	0.246

*One-Way ANOVA testi

Hastaların kas kitlesi (%) ortalaması 28.7 ± 5.2 'di (median 27.1, 19.6-42.3 aralığında). Diyabet grubunun kas kitlesi ortalaması 28.2 ± 4.9 , diyabet + nefropati grubunun 27.7 ± 4.6 , kontrol grubunun 30.1 ± 5.9 'du. Gruplar arasında kas kitlesi yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0.043$). Yapılan post hoc analizlerde, diyabet + nefropati grubunun kas kitlesi yüzdesinin kontrol grubundan daha düşük olduğu görüldü ($p=0.045$). Diğer gruplar arasında kas kitlesi yüzdesi

açısından farklılık yoktu. Cinsiyetin etkisi değerlendirildiğinde erkek katılımcıların kas kitlesi yüzdesinin (34.5 ± 3.8), kadınlardan (25.5 ± 2.4) belirgin derecede yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$).

Tablo 12. Grupların kas kitlesi yüzdesi ve grupların karşılaştırılması

	Ortalama	SD	Median	Min	Max	p
Kas kitlesi (%)*						
Diyabet grubu	28.2	4.9	26.8	20.6	42.0	
Diyabet+nefropati grubu	27.7	4.6	19.6	19.6	39.3	
Kontrol grubu	30.1	5.9	28.2	22.7	42.3	
Toplam	28.7	5.2	27.1	19.6	42.3	0.043
Cinsiyet**						
Kadın	25.5	2.4				<0.001
Erkek	34.5	3.8				

*One-way ANOVA

**Bağımsız gruplarda t testi

Hastaların total kas kitlesi (kg/m^2) ortalaması $8.8 \pm 1.3 \text{ kg/m}^2$ 'ydi (median 8.7 kg/m^2 , $5.6\text{-}12.4 \text{ kg/m}^2$ aralığında). Diyabet grubunun kas kitlesi ortalaması $8.7 \pm 1.1 \text{ kg/m}^2$, diyabet + nefropati grubunun $8.5 \pm 1.5 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunun $9.1 \pm 1.3 \text{ kg/m}^2$ 'ydi. Gruplar arasında total kas kitlesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.069$). Cinsiyetin etkisi değerlendirildiğinde erkek katılımcıların total kas kitlesinin ($9.5 \pm 1.2 \text{ kg/m}^2$), kadınlardan ($8.3 \pm 1.2 \text{ kg/m}^2$) belirgin derecede yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$).

Tablo 13. Grupların total kas kitlesi miktarı ve grupların karşılaştırması

	Ortalama	SD	Median	Min	Max	p
Total Kas kitlesi (kg/m^2)*						
Diyabet grubu	8.7	1.1	8.5	6.6	11.6	
Diyabet+nefropati grubu	8.5	1.5	8.4	5.6	11.9	
Kontrol grubu	9.1	1.3	9.0	5.9	12.4	
Toplam	8.8	1.3	8.7	5.6	12.4	0.069
Cinsiyet**						
Kadın	8.3	1.2				<0.001
Erkek	9.5	1.2				

*One-way ANOVA

**Bağımsız gruplarda t testi

Hastaların el kavrama gücü ortalaması 23.0 ± 10.0 kg'dı (median 20.2, 3.6-72.8 aralığında). Diyabet grubunun el kavrama gücü ortalaması 24.0 ± 11.2 kg, diyabet + nefropati grubunun 19.7 ± 8.9 kg, kontrol grubunun 25.1 ± 9.2 kg'sı. Gruplar arasında el kavrama gücü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0.015$). Yapılan post hoc analizlerde, diyabet + nefropati grubunun el kavrama güçlerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu görüldü ($p=0.023$). Diğer gruplar arasında el kavrama gücü açısından farklılık yoktu. Cinsiyetin etkisi değerlendirildiğinde erkek katılımcıların el kavrama gücünün (32.3 ± 9.7), kadınlardan (17.7 ± 5.4) belirgin derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$).

Tablo 14. Grupların el kavrama gücü düzeyi ve grupların karşılaştırması

	Ortalama	SD	Median	Min	Max	p
El kavrama gücü (kg)*						
Diyabet grubu	24.0	11.2	20.1	6.9	72.8	
Diyabet+nefropati grubu	19.7	8.9	17.6	3.6	44.5	
Kontrol grubu	25.1	9.2	24.1	10.7	49.1	
Toplam	23.0	10.0	20.2	3.6	72.8	0.015
Cinsiyet**						
Kadın	17.7	5.4				<0.001
Erkek	32.3	9.7				

*One-way ANOVA

**Bağımsız gruplarda t testi

Hastaların 6 metre yürüme süresi ortalaması 9.6 ± 3.7 s'ydü (median 9.0 sn, 4-23 s aralığında). Diyabet grubunun ortalama yürüme süresi 9.6 ± 3.5 s, diyabet + nefropati grubunun 12.2 ± 3.5 s, kontrol grubunun 7.3 ± 2.6 s'di. Gruplar arasında yürüme süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$). Yapılan post-hoc analizlerde, kontrol grubunun yürüme süresi diyabet grubundan daha az ($p=0.003$), diyabet grubunun yürüme süresi diyabet + nefropati grubundan daha azdı ($p<0.001$). Cinsiyetin etkisi değerlendirildiğinde erkek katılımcıların yürüme

sürelerinin (7.9 ± 3.2), kadınlardan (10.6 ± 3.7) belirgin derecede kısa olduğu görüldü ($p < 0.001$).

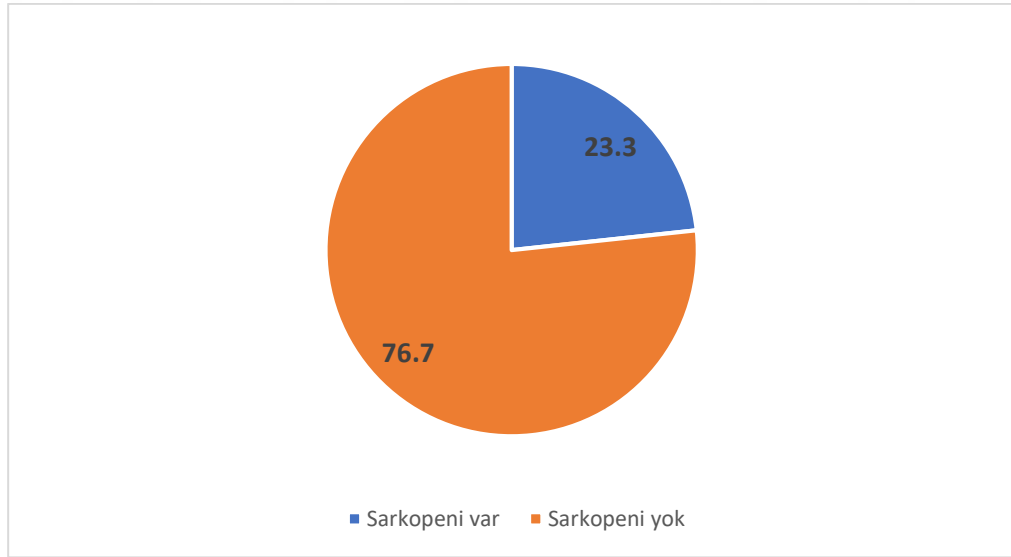
Tablo 15. Katılımcıların yürüme süreleri ve grupların karşılaştırılması

	Ortalama	SD	Median	Min	Max	p
Yürüme süresi (s)*						
Diyabet grubu	9.6	3.5	9.0	5.0	20.0	
Diyabet+nefropati grubu	12.2	3.5	12.0	6.0	23.0	
Kontrol grubu	7.3	2.6	7.0	4.0	17.0	
Toplam	9.6	3.7	9.0	4	23	<0.001
Cinsiyet**						
Kadın	10.6	3.7				<0.001
Erkek	7.9	3.2				

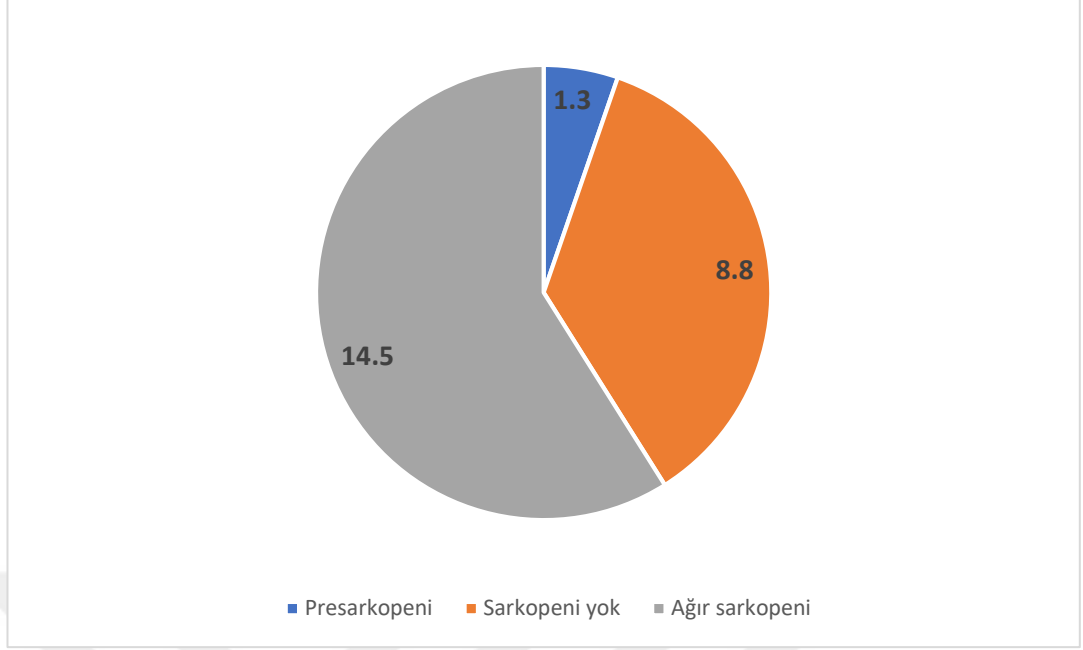
*One-way ANOVA

**Bağımsız gruplarda t testi

Sarkopeni sıklığı tüm hastalarda %23.3'tü (n=37). Hastaların %1.3'ünde (n=9) presarkopeni, %8.8'sinde (n=14) sarkopeni, %14.5'inde (n=23) ağır sarkopeni vardı.

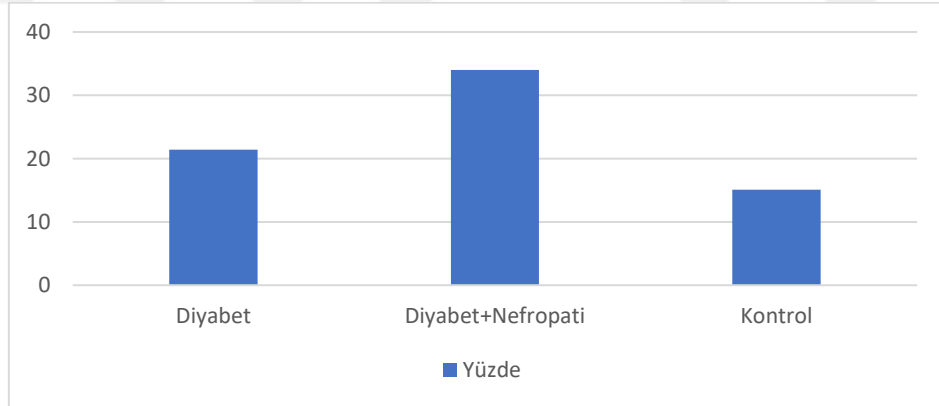


Şekil 5. Tüm katılımcılarda sarkopeni sıklığı



Şekil 6. Tüm katılımcılarda sarkopeni şiddeti

Diyabet grubunda sarkopeni sıklığı %21.4 (n=12), diyabet +nefropati grubunda %34 (n=17), kontrol grubunda %15.1'di (n=8).



Şekil 7. Grupların sarkopeni sıklığı dağılımları

Diyabet + Nefropati grubunda sarkopeni sıklığı diyabet grubundan farklı değilken ($p=0.147$), kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.025$). Sarkopeni sıklığı açısından diyabet ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştı ($p=0.147$).

Tablo 16. Grupların sarkopeni sıklığı ve karşılaştırması

Sarkopeni varlığı							
	Diyabet		Diyabet+ Nefropati		Kontrol		p
	n	%	n	%	n	%	
Yok	44	78.6	33	66.0	45	84.9	
Var	12	21.4	17	34.0	8	15.1	0.382
Grupların karşılaştırması*							
Diyabet (12)	Diyabet + Nefropati (17)						0.147
Diyabet (12)	Kontrol (8)						0.393
Diyabet + Nefropati (17)	Kontrol (8)						0.025

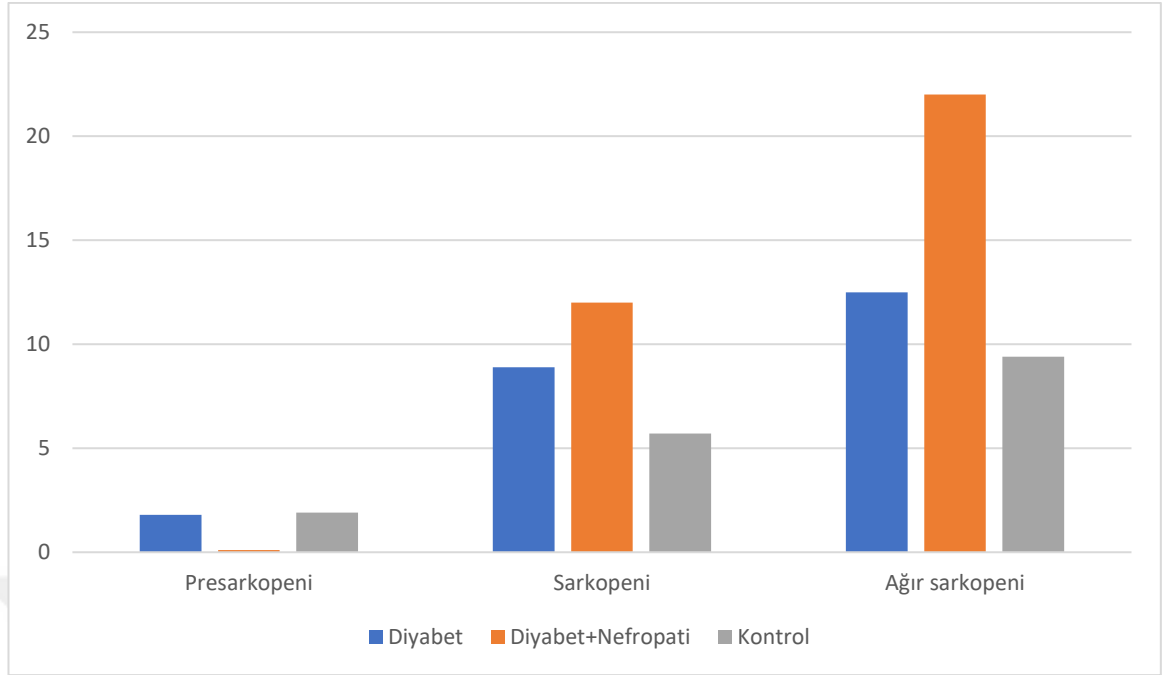
*Ki-kare testi

Sarkopeni sıklığı erkeklerde %25.0 (n=14) kadınlarda %22.3 (n=23) hesaplandı. Sarkopeni sıklığı cinsiyetler arasında benzerdi (p=0.382)

Tablo 17. Kadın ve erkeklerde sarkopeni sıklığı

Sarkopeni varlığı						
Cinsiyet	Yok		Var		p	
	n	%	n	%		
Erkek	42	75.0	14	25.0	0.382	
Kadın	80	77.7	23	22.3		

Diyabet grubunda, hastaların %1.8'i (n=1) presarkopeni, %8.9'u (n=5) sarkopeni, %12.5'i (n=7) ağır sarkopeni sınıfındaydı. Diyabet + nefropati grubunda, hastaların %12.0'si (n=6) sarkopeni, %22'si (n=11) ağır sarkopeni sınıfındaydı, presarkopenik hasta yoktu. Kontrol grubunda, katılımcıların %1.9'u (n=1) presarkopeni, %5.7'si (n=3) sarkopeni, %9.4'ü (n=5) ağır sarkopeni sınıfındaydı.



Şekil 8. Grupların sarkopeni şiddeti

Sarkopenisi olan hastaların yaşı, diyabet süresi ve HbA1C seviyeleri sarkopenisi olmayanlardan anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.022$, $p=0.005$), tam tersine VKİ ve cilt kalınlığı da sarkopenisi olmayanlarda daha yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$). Yağ yüzdesi, kreatinin, albümin ve TSH seviyesi ise sarkopeni varlığından etkilenmiyordu ($p>0,05$).

Tablo 18. Sarkopeni varlığının klinik ve laboratuvar özelliklerle ilişkisi

	Sarkopeni Yok		Sarkopeni Var		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Yaş	60.1	6.7	63.8	7.1	0.004
VKİ	32.8	5.5	26.2	3.1	<0.001
Diyabet süresi	4.8	6.3	7.8	8.2	0.022
Cilt kalınlığı	28.1	7.8	21.2	7.1	<0.001
Yağ yüzdesi	36.4	11.0	33.4	10.8	0.157
Kreatinin	0.8	0.6	0.8	0.2	0.827
Albümin	3.8	0.3	3.8	0.3	0.433
HbA1C	7.6	2.3	9.0	2.8	0.005
TSH	1.5	1.3	1.4	1.7	0.959

5. TARTIŞMA

1989 yılında Rosenburg tarafından ileri sürülen ve kas kitlesinde yaşa bağlı azalmayı ifade eden sarkopeni hakkındaki veriler giderek artış göstermektedir (121). Çalışmaların bir kısmında sarkopeni sadece kas kitlesi ile değerlendirilirken EWSGOP tarafından sarkopeni tanımında kas kitlesinin yanında kas gücü ve fiziksel performansın da dikkate alınması gerektiği ifade edilmiştir (122). Çalışmamızda EWSGOP kriterleri kullanılarak sarkopeni sıklığı (biyoelektriksel impedans yöntemiyle, [BIA]) diyabet hastalarında %21.4, diyabet + nefropati hastalarında %34, kontrol grubunda %15.1 tespit edilmiştir (erkeklerde %25, kadınlarda %22.3). Buna ek olarak sarkopeni sıklığının diyabet + nefropati hastalarında daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Sarkopeni sıklıkla genel popülasyonda ve özellikle yaşlı bireylerde incelenmiştir. Sarkopeni EWGSOP veya “Asian Working Group for Sarcopenia” (AWSG) tarafından önerilen kombine kriterlerden ziyade, çalışmaların çoğunda kas gücü, kas kitlesi veya fiziksel performansla ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu kombine kriterler kullanılarak diyabetik hastalarda sarkopeniyi inceleyen çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmalar arasından, Wang ve ark'ının (123) tarafından yapılan çalışmada diyabet hastalarında sarkopeni sıklığı %14.8, presarkopeni sıklığı %14.4 bildirilmiştir. Kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olan bu oranlar, kontrol grubunda sırasıyla %11.2 ve %8.4'tü. Kim ve ark'ı (124) ise sarkopeni sıklığını diyabet hastalarında %15.7, kontrol grubunda %6.9 bildirmiştir. Çalışmamızda ise diyabetik hastalarda sarkopeni sıklığı %21.4, kontrol grubunda ise %15.1 bulunmuştur. Diyabetik hastalarda sarkopeni sıklığının kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen bulunan farklılık anlamlılık değerine ulaşamamıştır. Bunun muhtemel nedeni hasta sayısının az olmasıydı. Ancak diyabetik nefropatili hastalarda sıklığın daha yüksek olması gösterilemeyen bu ilişkiyi ortaya çıkarmıştır.

Katabolik bir hormon olan insülin protein sentezini ve dolayısıyla kas sentezini de stimüle etmektedir. İskelet kasında protein degradasyonu ve sentezi sürekli olarak devam etmektedir. İnsülin sinyal yolağında bir defekt olduğunda kas sentezinde azalmayla karşılaşılabilir. Diyabet hastalarında fonksiyonel yetersizlik,

kas güçsüzlüğü ve performans kaybıyla sıkça karşılaşılmaktadır. Bu nedenle sarkopeni sıklığının diyabet hastalarında artış gösterdiği düşünülmektedir. Ancak diyabetik bireylerde sarkopeniyi inceleyen çalışmaların sayısı sınırlıdır. Kore’de yapılan bir çalışmada diyabetin sarkopeni sıklığını 3 kat arttırdığı gösterilmiştir (124). Kalyani ve ark’ı tarafından yapılan “Baltimore Longitudinal Study of Aging” çalışmasında HbA1C ile değerlendirilen hipergliseminin kas gücünde (diz ekstansör kas kuvveti ile değerlendirilmiştir) azalmayla ilişkili olduğu ifade edilmiştir (125). Bu çalışmada aynı zamanda periferik polinöropatinin de sarkopeni-diyabet ilişkisine aracılık ettiği görülmüştür. Park ve ark’ı tarafından yapılan “Health, Aging, and Body Composition (Health ABC)” çalışmasında (126) diyabetik bireylerin diz ekstansör güçlerindeki azalmanın diyabetik olmayan bireylerden fazla olduğu gösterilmiştir. 3 yıl hasta takip süresi olan bu çalışmada diyabetle kas gücü, kas kitlesi ve kas kalitesindeki azalma ilişkilendirilmiştir. Aynı grup tarafından yapılan bir diğer çalışmada diyabetik kadınlarda diyabetik olmayanlara kıyasla kesitsel kas alanının 2 kat hızlı azalma gösterdiği ifade edilmiştir (127). Sayer ve ark’ı tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde yeni diyabet tanısı almış erkeklerde diyabetik olmayanlara kıyasla kas gücü ve fiziksel fonksiyon kayıplarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (128). Diyabetik hastalarda kas gücü kaybı ve fonksiyonel kayıpların daha fazla olduğu Leenders ve ark’ı (129), Volpato ve ark’ı (130), Kalyani ve ark’ı (131), Wang ve ark’ı (123), Yoon ve ark’ı (132) tarafından da doğrulanmıştır. Diyabet hastalarında kas kitlesinde ve kas kalitesindeki yaşanan azalmanın diyabetin erken dönemlerinden itibaren başladığı düşünülmektedir. Çalışmamızda diyabet hastalarında sarkopeninin daha sık görülme eğiliminde olması, diyabet süresi ve HbA1C seviyelerinin sarkopeniyle korele olması bu bulguları desteklemektedir. Bu bulgular aynı zamanda sadece diyabetin kendisinin değil, neden olduğu komplikasyonların da kas kitlesi ve kalitesinde etkili olabileceğine işaret etmektedir.

Diyabet ile sarkopeni ilişkisini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen, bildiğimiz kadarıyla diyabetik nefropatili hastalarda sarkopeni sıklığını inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda ilk defa nefropati varlığında sarkopeni sıklığının arttığı gösterilmiştir. Diyabetik nefropatili hastalarda saptanan sarkopeni sıklığı diyabet hastalarından yüksek olmamasına ($p=0.147$) rağmen kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek ($p=0.025$) bulunmuştur. Bu ilişki için bazı olası

açıklamalar yapılabilir. Diyabetik nefropatide glukozun enzimatik olmayan yollarla proteinler, lipidler ve nükleik asitlere bağlanarak ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşmaktadır (133). AGE oluşumu aynı zamanda sarkopeni patogenezi de aracılık ettiği gösterilmiştir (134,135). AGE'ler iskelet kaslarında ve kartilaj dokuda birikim göstererek eklem sertliği ve kas kuvvetlerinde azalmaya neden olmaktadır. Nefropati patogenezinin sorumlu olan oksidatif stres ve reaktif oksijen radikallerinin üretiminin DNA ve protein hasarı yaptığı bilinmektedir (136). Wang ve ark'ı (123) ise bu ilişkide IGF-1 seviyelerinin azalmasının etkili olduğunu bildirmiştir. IGF-1 seviyelerinin azalması ile kas fonksiyonlarında bozulma meydana geldiği ise daha öncesinde ifade edilmiştir (137). Diğer taraftan sarkopeninin diyabet hastalarında sık görülmesine nöropatinin aracılık ettiği bilinmektedir. Diyabetik nefropati varlığında ise periferik nöropati sıklığının arttığı gösterilmiştir (138). Nefropatide kas proteinlerine toksik metabolitlerin birikimi ile karşılaşıldığı için, kas kalitesinde ve protein mimarisinde de defektlerle sonuçlanmaktadır. Bu da kas fonksiyonlarında azalmayla sonuçlanabilmektedir. Diyabetik nefropati-sarkopeni ilişkisine nöropatinin aracılık ettiği düşünülebilir. Birlikte düşünüldüğünde ise diyabet ve nefropati patogenezinin aynı zamanda sarkopeni patogeneziyle benzer olduğu söylenebilir. Diğer taraftan nefropati diyabetin erken dönemlerin de dahi görülmesine rağmen ilerleyen sürelerde sıklığı artış göstermektedir. Çalışmamızda nefropati hastaların diyabet sürelerinin daha uzun olması ve diyabet süresiyle sarkopeninin ilişkili olması bunu desteklemekteydi. Nefropati haricinde, diyabetin daha uzun süredir var oluşu da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Yapılacak olan prospektif dizayndaki çalışmalarla daha homojen hasta gruplarıyla daha kapsamlı sonuçlara ulaşılabilir.

Fukuda ve ark'ı (139) diyabetik retinopati hastalarında sarkopeni sıklığının arttığını bildirmiştir. Kalyani ve ark'ı (125) ise diyabetik nöropatide benzer ilişkiyi göstermiştir. Çalışmamızda da ilk defa diyabetik nefropati ile sarkopeni ilişkisi tanımlanmıştır. Bu komplikasyonların hepsi diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarıdır ve sarkopeni riskinin mikrovasküler komplikasyonlarda arttığı söylenebilir. Bu nedenle özellikle mikrovasküler diyabetik komplikasyonlarda sarkopeni riskinin yüksek olacağı öngörülerek, risk altındaki hastalarda koruyucu önlem alınması, sarkopeninin oluşmadan önlenmesi özellikle yaşlı hastalarda fonksiyonel açıdan bağımsızlığı arttıracaktır.

Literatürde sarkopeni sıklığı farklı popülasyonlarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Kim ve ark'ı (140) tarafından yapılan sistematik derlemede DXA yöntemiyle değerlendirildiğinde sarkopeni sıklığının genel yaşlı popülasyonda, erkeklerde %2.5-28, kadınlarda %2.3-11.7 arasında değiştiği, BIA ile değerlendirildiğinde erkeklerde %7.1-98.0, kadınlarda %19.8-88.0 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bildirilen prevalansların büyük değişkenlik göstermesinin bazı nedenleri vardı. Bazı çalışmalarda düşük kas kitlesi yetişkin bireylerin 2 SD altında olması şeklinde tanımlanırken (141-144), bazı çalışmalarda yaşlı bireylerin kas kitleleri kullanılarak eşik değerler oluşturulmuştur (145,146). Kas kitlesinin yanında sarkopeni sıklığının değerlendirilmesinde total yağsız vücut kitlesi de tercih edilmiştir (147,148). İskelet kasını kullanan çalışmaların da bir kısmında apendiküler kas kitlesi tercih edilirken (149), bir kısmında da total iskelet kas kitlesi tercih edilmiştir (150). Diğer taraftan sarkopeninin farklı yöntemlerle (DXA, BIA vb.) değerlendirilmesi, farklı tanı kriterlerinin kullanılması (kas kitlesi, kas gücü, fiziksel performans vb) ve farklı eşik değerlerin tercih edilmesi bildirilen sarkopeni sıklığının geniş bir aralıkta olmasına katkı sağlamaktadır. Buna ek olarak yaşanan coğrafyanın da sarkopeni sıklığını etkilediği düşünülebilir.

EWGSOP grubu tarafından yapılan çalışmada sarkopeni sıklığı biyoelektriksel impedans analiziyle değerlendirildiğinde erkeklerde %24.2, kadınlarda %39.0 bulunmuştur. Aynı çalışmada, değerlendirmelerde DXA yöntemi tercih edildiğinde prevalans, erkeklerde %13.2, kadınlarda %3.2'ye düşmüştür (122). 2014 yılında AWSG grubu tarafından yapılan çalışmada ise BIA yöntemiyle erkeklerde %7.1, kadınlarda %19.8 bildirilmiştir (151). Bu bulgular çalışmamıza yakın veya sonuçlarımızdan kısmen daha düşüktü. Ancak, bu çalışmalarda genel yaşlı popülasyonda sarkopeni sıklığının saptanması hedeflenmiştir, çalışmamıza ise diyabet ve diyabetik nefropatili hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmamızda sarkopeni değerlendirmesinde kullanılan kas kitlesi, yürüme hızı ve kas gücü eşik değerleri için Bahat ve ark'ının ülkemizde yaptığı çalışmanın sonuçları temel alınmıştır (152). Bahat ve ark'ının çalışmasında bulunan eşik değerler, diğer çalışmalara kıyasla kısmen yüksek olmasına rağmen Fransa, İspanya ve Tayvan'dan bildirilen eşik değerlere yakın olduğu ve önerilen eşik değerlerin sensitivite ve spesifitesinin yüksek olduğu bildirilmiştir.

Yaşlılarda engelliliğin önemli nedenlerinden olan sarkopeni ile ilişkilendirilen sistemik durumlar veya risk faktörleri tanımlanmıştır. Çalışmamızda sarkopeni sıklığı ile ileri yaş, diyabet süresi, HbA1C yüksekliği, nefropati varlığı, VKİ ve cilt kalınlığının az olması ilişkili bulunmuştur. Tam tersine cinsiyet, vücut yağ yüzdesi, kreatinin ve albümin seviyeleri ile sarkopeni arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bulgularımızı destekleyen çalışmalar olduğu gibi farklı sonuçlar bildiren çalışmalar da vardı.

Landi ve ark'ı (153) sarkopenin erkeklerde daha sık görüldüğünü bildirmiştir, ancak tam tersine Yu ve ark'ı kadınlarda daha sık görüldüğünü ifade etmiştir (154). Çalışmamızda ise kadınlarda total kas kitlesi, el kavrama gücü ve yürüme hızı erkeklere kıyasla beklendiği üzere daha düşük bulunmuştur, ancak sarkopeni sıklıkları benzer düzeydeydi (%25 vs %22.3). Kalça çevresinin büyük olmasının sarkopeniye karşı koruyucu olduğu bildirilirken (155), eğitim seviyesinin yüksek olmasının sarkopeniyi arttırdığı ifade edilmiştir (156). Visser ve ark'ı tarafından yapılan, 70-79 yaş arası 1182 hastanın değerlendirildiği prospektif dizayndaki çalışmada albümin seviyelerindeki azalmanın sarkopeni sıklığını arttırdığı belirtilmiştir (157). Sarkopeni sıklığının yaşla birlikte artış gösterdiği çalışmamızın yanında, birçok çalışma tarafından da doğrulanmıştır (154,155,158,159). Yaşla birlikte sarkopeni sıklığında artış görülmesinin altında çeşitli mekanizmaların olduğu ileri sürülmüştür. Bu faktörler içerisinde büyüme hormonu, insülin, östrojen ve testosteron seviyelerinde değişim, proinflamatuvar sitokinlerde artış, hücre apoptozisinin artması, nutrisyonun niteliksel ve niceliksel olarak azalması ve nörojenik nedenler yer almaktadır (160). Doherty ve ark'ı tarafından (161) elektrofizyolojik çalışmalarla yaşla birlikte motor ünite sayısının azaldığı bildirilmiştir. Diğer taraftan yaş artışıyla birlikte tip II liflerin çapında azalma yaşandığı, aynı zamanda tip I lif oranının artış gösterdiği bilinmektedir (162).

Sarkopeni ile ilişkilendirilen diğer faktörler içerisinde serbest testosteron, IGF1, yağ kitlesi, 25 hidroksi vitamin D, PTH, hiperglisemi, sigara kullanımı, insülin direnci, osteoporoz, gama glutamil transferaz seviyesi, kronik böbrek hastalığı, ağrı, kalça çevresi, hiperlipidemi, osteoartrit, sistatin C yer almaktadır (144,153,155,158,163-167). Ancak bu parametreler çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Çok çeşitli sarkopeni risk faktörlerinin gösterilmesi

multifaktöryel etiyojjiye işaret etmektedir. Diğer taraftan diyabetik veya diyabetik nefropatili hastalara yukarıda tanımlanan risk faktörlerinden IGF1 düşüklüğü, insülin direnci, hiperglisemi (168), osteoporoz (169), dislipidemi (170), osteoartrit (171) ve vitamin D eksikliği (172) sıkça eşlik etmektedir.

Çalışmamızda sarkopeni varlığında vücut kitle indeksinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Waters ve Baumgartner (173) tarafından bu ilişki doğrulanmaktadır. 2000 yılında Baumgartner (174) tarafından ileri sürülen sarkopenik obezite, sarkopeni ile obezitenin eř zamanlı görölmesine işaret çekmektedir. Hem obezite hem de sarkopenin metabolik bozukluklar, morbidite ve mortalite üzerinde etkisi olduğu ifade edilmiştir. Bir arada görüldüğünde ise bu etkilerin potansiyalize olduğu ileri sürölmüştür (175). Sarkopeni ve obezite arasındaki ilişkide proinflatuar sitokinler, oksidatif stres, insülin direncinde artış ve fiziksel aktivitede azalma gibi kompleks patofizyolojik mekanizmaların önemli olduğu ifade edilmiştir (176).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi; çalışmamız tanımlayıcı tipte bir çalışmaydı. Bu nedenle neden-sonuç ilişkisini gösterebilen bir çalışma dizaynı değildi. İkincisi; çalışmamızda 159 hasta değerlendirilmiştir (56 diyabet, 50 diyabet + nefropati, 53 kontrol). Daha az hasta sayısında sarkopeninin incelendiği çalışmalar olmasına rağmen hasta sayısının daha yüksek olması, sarkopeninin diyabet ve kontrol grubu arasında benzer düzeyde olması gibi gösterilemeyen ilişkilerin anlamlılığa ulaşmasına katkı sağlayabilir. Çalışmamızda sarkopeni tanısında biyoelektriksel impedans ölçümleri kullanılmıştır. Biyoelektriksel impedans yöntemleri arasında da 8 elektrotlu cihazların daha doğru ölçüm yaptığı ifade edilmektedir. Çalışmamızda bu özellikte bir cihaz kullanılmamıştır. Literatürde bu yöntemin sıkça tercih edilmesine rağmen DXA yönteminin daha kesin sonuç verdiği, pozitif prediktif değerinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak iyonize radyasyon içermesi ve ulaşılabilirliğinin az olması kullanımını sınırlandırmaktadır. Diğer taraftan sarkopeni tanısında sadece biyoelektriksel impedans yöntemi kullanılmamış olup, EWGSOP tarafından bildirilen kas gücü ve fonksiyonel değerlendirme de (yürüme testi) yapılarak sarkopeni tanısı kesinleştirilmiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda ilk defa diyabetik nefropatili hastalarda sarkopeni sıklığı değerlendirilmiştir. Yaşlılarda sıklığı artış gösteren sarkopeninin benzer şekilde, diyabetik nefropatili hastalara da daha sık eşlik ettiği gösterilmiştir. Düşme riskinde artış, kırık, yürüme bozukluğu veya zorluğu, engellilik, enfeksiyon, yaşam kalitesinde azalma ve mortalitede artışla ilişkilendirilen sarkopeninin önemi yaşlı popülasyonun ve diyabet sıklıklarının artış gösterdiği düşünüldüğünde daha da artmaktadır. Diyabetik ve diyabetik nefropatili hastalarda artış göstereceği bilindiğinde, sarkopeni oluşumu koruyucu önlemler, sıkı glisemik kontrol, anti-glisemik tedavi ve fiziksel aktivite programlarıyla engellenebilir veya ertelenebilir.

Sarkopeni sıklığının yanında ileri yaş, diyabet süresinin uzun olması, HbA1C seviyelerinde yükseklik, VKİ'nin düşük olması ve cilt kalınlığının daha az olması sarkopeniyi arttırmaktaydı. Bu faktörlere sahip hastalarda sarkopeninin taranması ve değerlendirilmesiyle sarkopeninin toplum üzerindeki sosyal ve maddi yükü hafifletilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5): 1047-53.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4-14.
3. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney International* 2001; 60: 2041–55.
4. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2002 Apr 11; 346(15): 1145-51.
5. Mogensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. *Med Clin North Am* 1988; 72: 1465–92.
6. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1127-1133.
7. Kundhal K, Lok CE. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in CKD. *Nephron Clin Pract* 2005; 101: 47–52.
8. Mizobuchi M, Tpwler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: The killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1453–64.
9. Jean G, Bresson E, Terrat JC et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 948-55.
10. Healthy Ageing. Practical Pointers on Keeping Well. WHO Western Pacific Regional Office 2005.
11. Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*, 13: 708-712, 2009.
12. Güner R. Yaslanma Sürecinde Bedensel Etkinlik. Yashılarda Beslenme. Geriatri Derneği-TTB Yayınları, 2006: 99-113.
13. Kim MJ, Rolland Y, Cepeda O, et al. Diabetes mellitus in older men. *Aging Male* 2006;9:139–147.

14. Mazza AD, Morley JE. Update on diabetes in the elderly and the application of current therapeutics. *J Am Med Dir Assoc* 2007;8:489–492.
15. Selçuk H. Yaşlılarda Beslenme. Geriatri Kitabı (Aslan D. Ed). Geriatri Derneği-TTB Yayınları, 2006: 159-171.
16. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 39:412–423, 2010.
17. Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*, 13: 717–723, 2009.
18. American Diabetes Association. Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35(Supplement 1): 64-71.
19. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Temel İç Hastalıkları. Cilt 2, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: s. 2279- 2330.
20. Powers AC. “Diabetes mellitus”, Chapter 338 in Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th edition. New York: McGraw-Hill (2008): 2275-2304.
21. IDF Diabetes Atlas 2015, 7th edition. International Diabetes Federation, Brussels, 2015. Available from: www.diabetesatlas.org.
22. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002; 25(9): 1551-6.
23. Satman I (Çalışma grubu adına). TURDEP II Çalışması. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Kongresi 2010.
24. İmamoğlu Ş (editör). *Diabetes Mellitus. Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem*. 3. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2009.
25. TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu* 2011.
26. Güvener N. *Diabetes Mellitus*. Ünal S (editör), *Cecil Textbook of Medicine*, 22.baskı, Güneş Kitabevi Ltd. 2006; 1425-1437.

27. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997 ;20: 1183–1197.
28. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–1334.
29. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2, The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–3167.
30. Lee Goldman DA. *Cecil Medicine: Elsevier & Saunders*; 23. Baskı.
31. Gerich JE, Smith TS. „Beta- cell defects and pancreatic abnormalities in type 2 diabetes.““ In: Pickup JC, Williams G, editors. *Textbook of Diabetes Volume 1*, Blackwell Science, 2003; 23: p.1- 11.
32. Keleştimur F et al. The prevalence and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Kayseri, central Anatolia, Turkey. *Acta Diabetologica*, 1999; 36 (1-2): p. 85- 91.
33. Deckert T, Kofoed- Enevoldsen A, Nørgaard K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B& Jensen T. Microalbuminuria: implications for micro- and macrovascular disease. *Diabetes Care*, 1992; 15 (9): p. 1181- 1191.
34. De Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*. Jun 22 2011;305(24):2532-2539.
35. US Renal Data System. *USRDS 2011 Annual Data Report:Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(1)(suppl 1):e1-e420.
36. Türkiye'de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 Yılı Özet Raporu <http://www.tsn.org.tr/pdf/Registymakalesi-2009.pdf>.

37. Andersen S. Relevance of single nephron studies to human glomerular function. *Kidney Int* 1994; 45: 384–9.
38. DeFronzo RA. “Diabetic Nephropathy” in Inzucchi SE (Editor): *The Diabetes Mellitus Manual: A primary care companion to Ellenberg and Rifkin's, 6th Edition.* McGraw-Hill (2004): 325-346.
39. Forbes JM, Fukami K, Cooper ME. Diabetic Nephropathy: Where Hemodynamics Meets Metabolism. *Exp Clin Endocrinol* 2007; 115(2): 69-84.
40. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensinaldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 120–6.
41. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004; 286(1): F8-15.
42. Gnudi L, Gruden G, Viberti GF. Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Pickup J, Williams G (Eds.). *Textbook of diabetes.* 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 2003: 52.1–22.
43. Haneda M, Koya D, Isono M, Kikkawa R. Overview of glucose signaling in mesangial cells in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2003 May; 14(5): 1374-82.
44. Palm F, Hansell P, Ronquist G, et al. Polyol-pathwaydependent disturbances in renal medullary metabolism in experimental insulindeficient diabetes mellitus in rats. *Diabetologia* 2004; 47: 1223–31.
45. Van Dijk C, Berl T. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord.* 2004; 5(3): 237-48.
46. Tuttle KR, Anderson PW. A novel potential therapy for diabetic nephropathy and vascular complications: protein kinase C beta inhibition. *Am J Kidney Dis.* 2003 Sep; 42(3): 456-65.
47. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract* 2008; 4: 444-50.
48. Hoshi S, Nomoto K, Kuromitsu J, Tomari S, Nagata M. High glucose induced VEGF expression via PKC and ERK in glomerular podocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 177-84.

49. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases. 17th edition. 2005: 955-1021.
50. DeFronzo R.A, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P (eds). International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd edition. Vol. 2. England: John Wiley and Sons Ltd; 2005.
51. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006; 114(6): 597-605.
52. Brosius FC 3rd. Trophic factors and cytokines in early diabetic glomerulopathy. *Exp Diabetes Res*. 2003; 4(4): 225-33.
53. Khamaisi M, Schrijvers BF, De Vriese AS, Raz I, Flyvbjerg A. The emerging role of VEGF in diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18(8): 1427-30.
54. Lee EY, Shim MS, Kim MJ, et al. Angiotensin II receptor blocker attenuates overexpression of vascular endothelial growth factor in diabetic podocytes. *Exp Mol Med* 2004; 36: 65–70.
55. Masayuki I, Atsushi K, Toshihiko N, Hirako S. Quantification of glomerular TGF- β 1 mRNA in patients with diabetes mellitus. *Kidney International* 1996; 49: 1120-1126.
56. Ziyadeh FN. Mediators of diabetic renal disease: the case for TGF-Beta as the major mediator. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jan; 15 Suppl 1: S55-7.
57. Sharma K, McGowan TA. TGF-beta in diabetic kidney disease: role of novel signaling pathways. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2000; 11(1-2): 115-23.
58. Bancha Satirapoj MD. Review on Pathophysiology and Treatment of Diabetic Kidney Disease. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 228-41.
59. Takahashi K, Nammour RM, Fukunaga M, et al. Glomerular actions of a free radical-generated novel prostoglandin, 8-epiprostoglandin F 2α , in the rat: Evidence for interaction with thromboxane A 2 receptors. *J Clin Invest* 1992; 90: 136-41.
60. Olfsky JM, Sherwin RS (eds). *Diabetes Mellitus: Management and Complications*. Churchill Livingstone 1985; 169.
61. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 79-83.

62. Williams G, Pickup JC (editors). Handbook of diabetes. 3rd edition. Blackwell Publishing, 2004.
63. Tuğrul A. Diyabetik Nefropati. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 19: 113-21.
64. Selby JV, Fitz Simmons SC, Newman JM, et al. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy. Implications for prevention and control. JAMA 1990; 263: 1954–60.
65. Barry M. Brenner. Brenner Rector's the Kidney. 7th Edition. Vol 2. Saunders, 2004.
66. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001; s. 316- 340.
67. Mogensen CE. Renal changes and nephropathy in diabetes. Hoechst Marion Roussel: Bridgewater NJ, 1996; p: 3- 12.
68. Belkız Öngen CK, Zuhâl Parıldar. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi Türk Klinik Biyokimya Derg. 2008:23-31.
69. Goodman WG. Calcium and Phosphorus Metabolism in Patients Who Have Chronic Kidney Disease. Med Clin North Am, 2005; 89: 631–647.
70. Bargman JM, Skorecki K. "Chronic Kidney Disease", Chapter 247 in Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition. New York: McGraw-Hill (2008): 1761-1771.
71. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th edition. s.1554.
72. Potts JT. "Diseases of the Parathyroid Gland and Other Hyper- and Hypocalcemic Disorders", Chapter 347 in Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition. New York: McGraw-Hill (2008): 2377-2396.
73. Rosenberg I. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. Am J Clin Nutr 1989; 50: 1231.
74. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol 1998; 147:755-63.

75. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia≠ dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63:829-34.
76. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 251.
77. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 2000; 89: 465–71.
78. Kyle UG, Genton L, Slosman DO et al. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition* 2001; 17: 534–41.
79. Roubenoff R, Baumgartner RN, Harris TB et al. Application of bioelectrical impedance analysis to elderly populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52: M129–36.
80. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1059–64.
81. Wielopolski L, Ramirez LM, Gallagher D et al. Measuring partial body potassium in the arm versus total body potassium. *J Appl Physiol* 2006; 101: 945–9.
82. Al Snih S, Markides K, Ottenbacher K et al. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res*. 2004; 16: 481–6.
83. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashémi F, Reynish W, Rivière D, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1120-4.
84. Callahan D, Phillips E, Carabello R et al. Assessment of lower extremity muscle power in functionally-limited elders. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19: 194–9.
85. Kim J, Davenport P, Sapienza C. Effect of expiratory muscle strength training on elderly cough function. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 48: 361–6.
86. Working Group on Functional Outcome Measures for Clinical Trials Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 160–4.
87. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait

- speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M221–31. 63.
88. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the “get-up and go” test. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67:387–9.
89. Bean JF, Kiely DK, LaRose S et al. Is stair climb power a clinically relevant measure of leg power impairments in at-risk older adults? *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 604–9.
90. Clavel S. Atrophy-related ubiquitin ligases, Atrogin-1 and MuRF1 are upregulated in aged rat tibialis anterior muscle. *Mech Ageing Dev* 2006;127:794-801.
91. Short K. The effect of age on protein metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3:39-44.
92. Glass DJ. Recent advances in the biology and therapy of muscle wasting. *Ann NY Acad Sci* 2010;1211:25-36.
93. Franceschi C. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on ageing and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007;128:92-105.
94. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 433–50.
95. Edstrom E, Altun M, et al. Factors contributing to neuromuscular impairment and sarcopenia during the ageing. *Physiol Behav* 2007;92:127-35.
96. Erim Z, Beg MF, Burke DT, de Luca CJ. Effects of aging on motor-unit control properties. *J Neurophysiol* 1999; 82:2081-91.
97. Gulliet C. Insulin resistance :a contributing factor to age-related muscle mass loss? *Diabetes Metab* 2005;31:520-6.
98. Zamboni k M. Sarcopenic obesity:a new category of obesity in elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:388-95.
99. Maggio M. The hormonal pathway of frailty in older men. *J Endocrinol Invest* 2005;28:15-9.
100. D’Antona G. mTOR signaling as a target of amino acid treatment of the age related sarcopenia . *interdiscip Top Gerontology* 2010;37:115-41.

101. Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW et al. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr* 2008;87: 1562S–6S.
102. Sayer AA, Dennison EM, Syddall HE et al. Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg? *Diabetes Care* 2005; 28:2541–2.
103. Dominguez LJ, Barbagallo M. The cardiometabolic syndrome and sarcopenia obesity in older persons. *J Cardiometab Syndr* 2007;2:183–189.
104. Casellini CM, Vinik AI. Clinical manifestations and current treatment options for diabetic neuropathies. *Endocr Pract* 2007;13:550-566.
105. Guttridge DC. Signaling pathways weigh in on decisions to make or break skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:443–450.
106. Goldspink G. Age-related muscle loss and progressive dysfunction in mechanosensitive growth factor signaling. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1019:294–298.
107. Kohn FM. Testosterone and body functions. *Aging Male* 2006;9:183–8.
108. Kapoor D, Aldred H, Clark S, et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007;30:911–917.
109. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, et al. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:575–584.
110. Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, et al. Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1084:89–117.
111. Nicola W, Sidhom G, El Khyat Z, et al. Plasma angiotensin II, renin activity and serum angiotensin-converting enzyme activity in non-insulin dependent diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy. *Endocr J* 2001;48:25–31.
112. Thomas DR. Anemia: it's all about quality of life. *J Am Med Dir Assoc* 2007;8:80–2.
113. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, 9. baskı, Ankara, 2017.
114. Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Zamboni, M. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*, 39(4), 412–423.

115. Janssen I, Baumgartner R, Ross R, Rosenberg ICH, Roubenoff R. Skeletal Muscle Cutpoints Associated with Elevated Physical Disability Risk in Older Men and Women. *Am J Epidemiol.* 2004;159:413–21.
116. Bahat, G., et al. (2016). "Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition." *Clin Nutr* 35(6): 1557-1563.
117. Wang, Hui et al. "Estimation of Prevalence of Sarcopenia by Using a New Bioelectrical Impedance Analysis in Chinese Community-Dwelling Elderly People." *BMC Geriatrics* 16 (2016): 216.
118. Halil M., , Ülger Z., Arıoğul S. Sarkopeniye yaklaşım. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011; 42:123-132.
119. Walston, Jeremy D. "Sarcopenia in Older Adults." *Current opinion in rheumatology* 24.6 (2012): 623–627.
120. Rosenberg I. Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:1231–1233.
121. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia:European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412–423.
122. Wang, T., Feng, X., Zhou, J., Gong, H., Xia, S., Wei, Q., ... Yu, L. (2016). Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly. *Scientific Reports*, 6, 38937.
123. Kim TN, Park MS, Yang SJ, et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS) *Diabetes Care.* 2010;33:1497–1499.
124. Kalyani RR, Metter EJ, Egan J, et al. Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging. *Diabetes Care.* 2015;38:82–90.
125. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, Tylavsky FA, Cho YW, Newman AB 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;30:1507–1512.
126. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, de Rekeneire N, Harris TB, Kritchevsky S, Tylavsky FA, Nevitt M, Cho YW, Newman AB Health,

Aging, and Body Composition Study. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1993–1997.

127. Sayer AA, Dennison EM, Syddall HE, Gilbody HJ, Phillips DI, Cooper C. Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg? *Diabetes Care*. 2005;28:2541–2542.

128. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, Adam JJ, van Kranenburg J, Nilwik R, van Loon LJ. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:585–592.

129. Volpato S, Bianchi L, Lauretani F, Lauretani F, Bandinelli S, Guralnik JM, Zuliani G, Ferrucci L. Role of muscle mass and muscle quality in the association between diabetes and gait speed. *Diabetes Care*. 2012;35:1672–1679.

130. Kalyani RR, Tra Y, Yeh HC, Egan JM, Ferrucci L, Brancati FL. Quadriceps strength, quadriceps power, and gait speed in older U.S. adults with diabetes mellitus: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:769–775.

131. Yoon JW, Ha YC, Kim KM, Moon JH, Choi SH, Lim S, Park YJ, Lim JY, Kim KW, Park KS, Jang HC. Hyperglycemia is associated with impaired muscle quality in older men with diabetes: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *Diabetes Metab J*. 2016;40:140–146.

132. Lim, A. K. (2014). Diabetic nephropathy – complications and treatment. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 7, 361–381.

133. Dalal M, Ferrucci L, Sun K, Beck J, Fried LP, Semba RD. Elevated serum advanced glycation end products and poor grip strength in older community-dwelling women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:132–137.

134. Semba RD, Bandinelli S, Sun K, Guralnik JM, Ferrucci L. Relationship of an advanced glycation end product, plasma carboxymethyl-lysine, with slow walking speed in older adults: the InCHIANTI study. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108:191–195.

135. Ha H, Lee HB. Reactive oxygen species as glucose signaling molecules in mesangial cells cultured under high glucose. *Kidney Int Suppl*. 2000;77:S19–S25.

136. Uenishi K., Ishida H. & Nakamura K. Development of a simple food frequency questionnaire to estimate intakes of calcium and other nutrients for the prevention

and management of osteoporosis. *Journal of nutritional science and vitaminology* 54, 25–29 (2008).

137. Chandy A, Pawar B, John M, Isaac R. Association between diabetic nephropathy and other diabetic microvascular and macrovascular complications. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008 Nov;19(6):924-8.

138. Fukuda T, Bouchi R, Takeuchi T, et al Association of diabetic retinopathy with both sarcopenia and muscle quality in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2017;5:e000404.

139. Kim, H., et al. (2016). "Sarcopenia: Prevalence and associated factors based on different suggested definitions in community-dwelling older adults." *Geriatr Gerontol Int* 16 Suppl 1: 110-122.

140. Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(9):1710–5.

141. Tichet J, Vol S, Coxe D, Salle A, Berrut G, Ritz P. Prevalence of sarcopenia in the senior French population. *J Nutr Health Aging* 2008;12(3):202-206.

142. Masanes F, Culla A, Navarro-Gonzalez M, Navarro-Lopez M, Sacanella E, TorresB, Lopez-Soto A. Prevalence of sarcopenia in healthy community-dwelling elderly in an urban area of Barcelona (Spain). *J Nutr Health Aging* 2012;16(2):184-7 .

143. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998 Apr 15;147(8):755-63.

144. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 2004;159(4):413-21.

145. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, Rubin SM, Harris TB; Health ABC Study Investigators. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(11):1602-9.

146. Castillo EM, Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D, Morton DJ, Wingard DL, Barrett-Connor E. Sarcopenia in elderly men and women. The Rancho Bernardo Study. *Am J Prev Med* 2003;25(3):226-231.

147. Gould H, Brennan SL, Kotowicz MA, Nicholson GC, Pasco JA. Total and appendicular lean mass reference ranges for Australian men and women: the Geelong osteoporosis study. *Calcif Tissue Int* 2014;94(4):363-72.
148. Cheng Q, Zhu X, Zhang X, Li H, Du Y, Hong W, Xue S, Zhu H. A cross-sectional study of loss of muscle mass corresponding to sarcopenia in healthy Chinese men and women: reference values, prevalence, and association with bone mass. *J Bone Miner Metab* 2014;32(1):78-88.
149. Alemán-Mateo H, Ruiz Valenzuela RE. Skeletal muscle mass indices in healthy young Mexican adults aged 20-40 years: implications for diagnoses of sarcopenia in the elderly population. *Scientific World Journal* 2014 Feb 6;2014:672158 .
150. Chen LK, Liu LK, Woo J et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the asian working group for sarcopenia. *J AmMed Dir Assoc* 2014; 15: 95–101.
151. Bahat, G., et al. (2016). "Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition." *Clin Nutr* 35(6): 1557-1563.
152. Landi F, Liperoti R, Fusco D et al. Prevalence and risk factors of sarcopenia among nursing home older residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 48–55.
153. Yu R, Wong M, Leung J, Lee J, Auyeung TW, Woo J. Incidence, reversibility, risk factors and the protective effect of high body mass index against sarcopenia in community-dwelling older Chinese adults. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14 (Suppl 1): 15–28.
154. Kim H, Suzuki T, Kim M et al. Incidence and predictors of sarcopenia onset in community-dwelling elderly Japanese women: 4-year follow-up study. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 85.e1–85.e8.
155. Volpato S, Bianchi L, Cherubini A et al. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia in community-dwelling older people: application of the EWGSOP definition and diagnostic algorithm. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69:438–446.
156. Visser M, Kritchevsky SB, Newman AB et al. Lower serum albumin concentration and change in muscle mass: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 531–537.

157. Foley RN, Wang C, Ishani A, Collins AJ, Murray AM. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *Am J Nephrol* 2007; 27:279–286.
158. Murakami M, Hirano H, Watanabe Y, Sakai K, Kim H, Katakura A. Relationship between chewing ability and sarcopenia in Japanese community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15: 1007–1012.
159. Berger, M. J. and T. J. Doherty (2010). "Sarcopenia: prevalence, mechanisms, and functional consequences." *Interdiscip Top Gerontol* 37: 94-114.
160. Doherty TJ, Brown WF: Motor unit number estimation: methods and applications; in Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ (eds): *Neuromuscular Function and Disease: Basic, Clinical, and Electrophysiological Aspects*. Philadelphia, Saunders, 2002, pp 274–290.
161. Roos MR, Rice CL, Vandervoort AA: Age-related changes in motor unit function. *Muscle Nerve* 1997;20:679–690.
162. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5766–5772.
163. Kim MK, Baek KH, Song KH et al. Vitamin D deficiency is associated with sarcopenia in older Koreans, regardless of obesity: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV) 2009. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3250–3256.
164. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 52: 71–74.
165. Hong N, Lee EY, Kim CO. Gamma-glutamyl transferase is associated with sarcopenia and sarcopenic obesity in community-dwelling older adults: results from the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2010–2011. *Endocr J* 2015; 62: 585–592.
166. Moon SJ, Kim TH, Yoon SY, Chung JH, Hwang HJ. Relationship between stage of chronic kidney disease and sarcopenia in Korean aged 40 years and older

using the korea national health and nutrition examination surveys 2008–2011. *PLoS ONE* 2015; 10: e0130740.

167. Wilcox, G. (2005). Insulin and Insulin Resistance. *Clinical Biochemist Reviews*, 26(2), 19–39.

168. Abdulameer, S. A., Sulaiman, S. A. S., Hassali, M. A. A., Subramaniam, K., & Sahib, M. N. (2012). Osteoporosis and type 2 diabetes mellitus: what do we know, and what we can do? *Patient Preference and Adherence*, 6, 435–448.

169. Vijayaraghavan, K. (2010). Treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids in Health and Disease*, 9, 144.

170. Louati, K., Vidal, C., Berenbaum, F., & Sellam, J. (2015). Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*, 1(1), e000077.

171. Penckofer, S., Kouba, J., Wallis, D. E., & Emanuele, M. A. (2008). Vitamin D and Diabetes Let the Sunshine In. *The Diabetes Educator*, 34(6), 939–passim.

172. Waters DL, Baumgartner RN. Sarcopenia and obesity. *Clin Geriatr Med*. 2011 Aug;27(3):401-21.

173. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;904:437–448.

174. Kohara K. Sarcopenic obesity in aging population: current status and future directions for research. *Endocrine*. 2014;45:15–25.

175. Choi, K. M. (2016). Sarcopenia and sarcopenic obesity. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 31(6), 1054–1060.