T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

60 YAŞ VE ÜZERİ TİP 2 DİYABET HASTALARINDA HBA1C DÜZEYİ VE VARYABİLİTESİNİN KIRILGANLIKLA İLİŞKİSİ

Dr. Duygu Aksu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2026

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

60 YAŞ VE ÜZERİ TİP 2 DİYABET HASTALARINDA HBA1C DÜZEYİ VE VARYABİLİTESİNİN KIRILGANLIKLA İLİŞKİSİ

Dr. Duygu Aksu

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kadem Arslan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim; mesleki gelişimime ve hekimlik anlayışıma önemli katkılar sağlayan, klinik sorumlumuz değerli hocam Prof. Dr. Beyza Macunluoğlu Atakan'a,

Uzmanlık eğitimimiz süresince yetişmemiz için büyük emek veren, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, eğitim sürecimize önemli katkılar sağlayan değerli eğitim sorumlumuz ve tez hocam Doç. Dr. Kadem Arslan'a,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum; tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesi aşamalarında katkı ve desteklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Baş'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Umut Safer ve Doç. Dr. Nezahat Müge Çatıkkaş'a; ayrıca asistanlık eğitimim boyunca farklı rotasyonlarda birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve mesleki gelişimime katkı sağlayan tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimimin başından itibaren birlikte çalıştığım; bu süreçte yalnızca bir çalışma arkadaşı değil, aynı zamanda her zaman yanımda olan, dostluğu, desteği ve paylaştığımız sayısız anıyla asistanlık eğitimimin ayrılmaz bir parçası haline gelen sevgili eş kıdemim Dr. Helin Tantekin'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm eş kıdemlerime ve asistan arkadaşlarıma; bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşarak eğitim sürecimize katkı sağlayan tüm uzman hekimlerimize; birlikte uyum içerisinde çalışma fırsatı bulduğum tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize ve yardımcı sağlık personeline,

Hayatım boyunca sevgileri, emekleri ve sonsuz destekleriyle her zaman yanımda olan; hekim olmamda en büyük pay sahibi olan, eğitim hayatım boyunca bana duydukları güvenle her zaman güç veren, bana iyi bir insan olmayı ve aile olmanın değerini öğreten sevgili annem Leyla Dede'ye, babam İrfan Dede'ye ve kardeşim Burak Dede'ye,

Hekimlik yolculuğumuzun ilk günlerinden itibaren birlikte yürüdüğümüz; üniversite yıllarından bugüne yalnızca hayatı değil, mesleğin tüm zorluklarını ve güzelliklerini de paylaştığım, sevgisi ve desteğiyle hayatımı güzelleştiren sevgili eşim Muhammed Emin Aksu'ya,

Asistanlık eğitimimin sonunda uzmanlık unvanının yanında anne olma mutluluğunu da bana yaşatan; neşesi, merakı, oyun dolu dünyası ve her gün yeniden hayran olduğum güzel kalbiyle hayatımı bambaşka bir anlamla zenginleştiren canım kızım Ada Güneş Aksu'ya,

Sevgi ve teşekkürlerimle…

Dr. Duygu Aksu

İstanbul, 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vii
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Diabetes Mellitus 3
2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı 3
2.1.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi 4
2.1.3. Diabetes Mellitus Patogenezi 4
2.1.4. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri 6
2.1.5. Diabetes Mellitus Komplikasyonları 7
2.2. Glisemik Kontrol Belirteçleri 8
2.2.1. HbA1c 9
2.2.2. Glisemik Varyabilite 9
2.2.3. HbA1c Varyabilitesinin Ölçüm Yöntemleri 10
2.2.4. HbA1c Varyabilitesi ve Klinik Sonuçlar 11
2.3. Yaşlı Hastalarda Diabetes Mellitus 12
2.3.1. Yaşlanma ve Glukoz Metabolizması 13
2.3.2. Yaşlı Hastalarda Diyabetin Klinik Özellikleri 13
2.3.3. Yaşlı Hastalarda Glisemik Hedefler 14
2.4. Frailty (Kırılganlık) 15
2.4.1. Frailty Tanımı 15
2.4.2. Frailty Epidemiyolojisi 16
2.4.3. Frailty Patofizyolojisi 16
2.4.4. Frailty Değerlendirme Yöntemleri 17
2.5. Yaşlı Hastalarda Diabetes Mellitus ve Frailty 18
2.5.1. Yaşlı Diyabetiklerde Frailty Sıklığı 19

2.5.2. Diyabet ve Frailty İlişkisi 19
2.5.3. Olası Patofizyolojik Mekanizmalar 19
2.5.4. Glisemik Kontrol ve Frailty 20
2.5.5. HbA1c Varyabilitesi ve Frailty İlişkisi 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 23
3.1. Araştırma Grubu ve Çalışma Tasarımı 23
3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilen Parametreler 24
3.3. Ortalama HbA1c Düzeyi ve HbA1c Varyabilitesinin Değerlendirilmesi 25
3.4. Frailty Değerlendirilmesi 26
3.5. İstatistiksel Analiz 27
3.6. Etik Kurul Onayı 28
4. BULGULAR 29
4.1. Çalışma Popülasyonunun Genel Özellikleri 29
4.2. Kırılganlık Durumuna Göre Grupların Karşılaştırılması 34
4.3. HbA1c Varyabilitesi Quartile Gruplarına Göre Analizler 41
4.4. Korelasyon Analizleri 43
4.5. ROC Analizi 43
4.6. Lojistik Regresyon Analizi 45
5. TARTIŞMA 51
5.1. HbA1c Varyabilitesi ile Kırılganlık Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi 54
5.2. HbA1c Varyabilitesi ve Kırılganlık Arasındaki İlişkinin Olası Mekanizmaları 56
5.3. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları 58
6. SONUÇLAR 59
7. KAYNAKLAR 61
8. EKLER 66

KISALTMALAR

ADA : American Diabetes Association
ACCORD : Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
AKO : Albümin/Kreatinin Oranı
ALT : Alanin Aminotransferaz
ANOVA : Analysis of Variance
APG : Açlık Plazma Glukozu
AST : Aspartat Aminotransferaz
BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı
CV : Varyasyon Katsayısı
DBK : Demir Bağlama Kapasitesi
DM : Diabetes Mellitus
EAA : Eğri Altında Alan
eGFR : Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
FRAIL : Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, Loss of Weight
GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı
HbA1c : Hemoglobin A1c
HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
IDF : International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
OAD : Oral Antidiyabetik
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
OR : Odds Ratio
ROC : Receiver Operating Characteristic
SD : Standart Sapma
SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

TS : Transferrin Satürasyonu

TSH : Tiroid Stimülan Hormon

TURDEP-II : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-II

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

VIF : Variance Inflation Factor

VIM : Variability Independent of the Mean

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diabetes Mellitus ve Prediyabet Tanı Kriterleri 7
Tablo 2: HbA1c Varyabilitesinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler 11
Tablo 3: Yaşlı Diyabetiklerde Önerilen Glisemik Hedefler.....15
Tablo 4: Frailty Değerlendirme Yöntemlerinin Temel Özellikleri 18
Tablo 5: Hastaların Demografik ve Antropometrik Özellikleri 29
Tablo 6: Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Alışkanlıkları 30
Tablo 7: Hastaların Komorbid Hastalıklarının Dağılımı 30
Tablo 8: Diyabet Tedavisine Göre Grupların Dağılımı 31
Tablo 9: Hastaların Hemogram ve Anemi Parametreleri 31
Tablo 10: Hastaların Son Başvurudaki Biyokimyasal Parametreleri.....32
Tablo 11: Hastaların 2 Yıllık Ortalama HbA1c Düzeyleri ve HbA1c Varyabilitesi Değerleri 33
Tablo 12: HbA1c Varyabilitesi Quartile Grupları 33
Tablo 13: Hastaların FRAIL Skoru ve Kırılganlık Durumu 34
Tablo 14: Hastaların Kırılganlık Durumuna Göre Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....35
Tablo 15: Hastaların Kırılganlık Durumuna Göre Sosyodemografik Özellikleri ve Alışkanlıklarının Karşılaştırılması.....35
Tablo 16: Hastaların Kırılganlık Durumuna Göre Komorbid Hastalıkların Karşılaştırılması.....36
Tablo 17: Hastaların Kırılganlık Durumuna Göre Mevcut Diyabet Tedavilerinin Karşılaştırılması 37
Tablo 18: Hastaların Kırılganlık Durumuna Göre Hemogram ve Anemi Parametrelerinin Karşılaştırılması 38
Tablo 19: Hastaların Kırılganlık Durumuna Göre Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması.....39
Tablo 20: Hastaların Kırılganlık Durumuna Göre 2 Yıllık Ortalama HbA1c Düzeyleri ve HbA1c Varyabilitesi Parametrelerinin Karşılaştırılması 40
Tablo 21: HbA1c Varyabilitesi Quartile Gruplarına Göre Spot İdrar AKO Değişiminin Karşılaştırılması.....41

Tablo 22: HbA1c Varyabilitesi Quartile Gruplarına Göre FRAIL Skoru ve Kırılganlık Durumunun 42
Tablo 23: Hastaların FRAIL Kırılganlık İndeksi ile HbA1c Düzeyi ve HbA1c Varyabilitesi Arasındaki Korelasyon Analizi.....43
Tablo 24: CV HbA1c'nin Kırılganlığı Öngörmedeki Tanısal Performansının ROC Analizi ile Değerlendirilmesi 44
Tablo 25: VIM HbA1c'nin Kırılganlığı Öngörmedeki Tanısal Performansının ROC Analizi ile Değerlendirilmesi 45
Tablo 26: Kırılganlık ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi (HbA1c CV Modeli) 46
Tablo 27: Kırılganlık Evreleri ile İlişkili Faktörlerin Çok Kategorili Lojistik Regresyon Analizi (HbA1c-CV Modeli).....47
Tablo 28: Kırılganlık ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi (HbA1c-VIM Modeli).....48
Tablo 29: Kırılganlık Evreleri ile İlişkili Faktörlerin Çok Kategorili Lojistik Regresyon Analizi (HbA1c-VIM Modeli) 50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Glisemik Varyabilitenin Sınıflandırılması 10
Şekil 2: CV HbA1c'nin Kırılganlığı Öngörmedeki ROC Eğrisi 44
Şekil 3: VIM HbA1c'nin Kırılganlığı Öngörmedeki ROC Eğrisi.....45

ÖZET

Giriş ve Amaç: HbA1c varyabilitesi, tip 2 diabetes mellituslu yaşlı bireylerde glisemik dalgalanmayı yansıtan ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olduğu giderek daha fazla gösterilen bir parametre olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı, 60 yaş ve üzeri tip 2 diabetes mellitus hastalarında ortalama HbA1c düzeyi ve HbA1c varyabilitesinin kırılganlık ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, 01.01.2026-15.05.2026 tarihleri arasında Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Poliklinliklerine başvuran 60 yaş ve üzeri tip 2 diabetes mellitus hastaları üzerinden yapılmıştır. Hastaların güncel demografik özellikleri, komorbiditeleri ve laboratuvar verileri incelenerek kaydedildi. Kırılganlık durumu, FRAIL ölçeği kullanılarak belirlendi. Ayrıca geçmişe yönelik 2 yıllık laboratuvar verileri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden geriye dönük olarak elde edildi ve değerlendirildi. HbA1c varyabilitesi standart sapma (SD), varyasyon katsayısı (CV) ve ortalamadan bağımsız değişkenlik indeksi (VIM) kullanılarak hesaplandı. HbA1c düzeyi ve varyabilite ölçütleri ile kırılganlık arasındaki değerlendirildi. Hastaların 2 yıllık HbA1c ortalamaları ve HbA1c varyabilitesi düzeyleri ile FRAIL kırılganlık puanı arasında karşılaştırmalar yapıldı. Elde edilen verilerle istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 171 kadın, 79 erkek olmak üzere toplam 250 tip 2 diyabetik hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 66,28±5,89 yıldı. Hastaların %28,4'ü kırılgan, %44,4'ü kırılganlık öncesi ve %27,2'si kırılgan olmayan olarak sınıflandırıldı. Kırılgan hastalarda yaş anlamlı daha yüksek ($p=0,008$), kadın cinsiyet oranı anlamlı daha fazlaydı ($p=0,006$). Hipertansiyon ($\%p<0,001$), kronik böbrek hastalığı ($p=0,020$), hiperlipidemi ($p=0,019$) ve astım/KOAH ($p=0,001$) prevalansı kırılgan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca hemoglobin ($p<0,001$), hematokrit ($p<0,001$), albümin ($p<0,001$) ve eGFR ($p<0,001$) düzeyleri anlamlı olarak daha düşük, spot idrar albümin/kreatinin oranı ise daha yüksek bulundu ($p=0,006$). Ortalama HbA1c düzeyi kırılgan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$). HbA1c varyabilitesini gösteren SD, CV ve VIM

değerleri kırılgan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001). HbA1c varyabilitesi arttıkça FRAIL skorlarının ve kırılgan hasta oranlarının kademeli olarak yükseldiği gösterildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde HbA1c varyabilitesi kırılganlık ile bağımsız olarak ilişkili bulundu (CV modeli için OR=1,091, %95 GA: 1,028–1,158; p=0,004). ROC analizinde CV HbA1c'nin kırılganlığı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı ayırt edici güce sahip olduğu (EAA=0,682; %95 GA: 0,608–0,756; p<0,001) ve %6,51 eşik değerinin artmış kırılganlık riski ile ilişkili olduğu gösterildi.

Sonuç: Çalışmamızda 60 yaş ve üzeri tip 2 diyabet hastalarında HbA1c varyabilitesinin kırılganlık ile anlamlı ve bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterildi. Bulgularımız, yaşlı diyabetik bireylerin değerlendirilmesinde yalnızca rutin HbA1c ölçümlerinin değil, uzun dönem glisemik değişkenliğin de dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: FRAIL ölçeği, HbA1c, HbA1c varyabilitesi, kırılganlık, Tip 2 diabetes mellitus.

ABSTRACT

Objective: HbA1c variability has emerged as a parameter reflecting glycemic fluctuations in older adults with type 2 diabetes mellitus and has increasingly been shown to be associated with adverse clinical outcomes. The aim of this study was to evaluate the relationship between mean HbA1c level, HbA1c variability, and frailty in patients aged 60 years and older with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods: This study was conducted among patients aged 60 years and older with type 2 diabetes mellitus who presented to the Internal Medicine Outpatient Clinics of Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital between 01.01.2026 and 15.05.2026. Patients' demographic characteristics, comorbidities, and laboratory data were evaluated and recorded. Frailty status was assessed using the FRAIL scale. In addition, laboratory data from the previous two years were retrospectively obtained from the hospital information management system. HbA1c variability was calculated using standard deviation (SD), coefficient of variation (CV), and variability independent of the mean (VIM). The relationships between HbA1c level, HbA1c variability parameters, and frailty were analyzed.

Results: A total of 250 patients with type 2 diabetes mellitus, including 171 women and 79 men, were included in the study. The mean age of the patients was 66.28±5.89 years. According to the FRAIL scale, 28.4% of the patients were classified as frail, 44.4% as pre-frail, and 27.2% as non-frail. Frail patients were significantly older ($p=0.008$). The proportion of women was significantly higher in the frail group ($p=0.006$). Hypertension ($p<0.001$), chronic kidney disease ($p=0.020$), hyperlipidemia ($p=0.019$), and asthma/chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ($p=0.001$) were significantly more prevalent among frail patients. Hemoglobin ($p<0.001$), hematocrit ($p<0.001$), albumin ($p=0.001$), and eGFR ($p<0.001$) levels were significantly lower, whereas spot urine albumin/creatinine ratio was significantly higher in frail patients ($p=0.006$). Mean HbA1c level was significantly higher in frail patients ($p<0.001$). HbA1c variability parameters,

including SD, CV, and VIM, were also significantly higher in frail patients ($p<0.001$). FRAIL scores and the proportion of frail patients increased progressively with increasing HbA1c variability. In multivariable logistic regression analysis, HbA1c variability was independently associated with frailty (CV model: OR=1.091, 95% CI: 1.028–1.158; p=0.004). ROC analysis showed that CV HbA1c had statistically significant discriminatory ability for predicting frailty (AUC=0.682; 95% CI: 0.608–0.756; $p<0.001$), and a cut-off value of 6.51% was associated with increased frailty risk.

Conclusion: In this study, HbA1c variability was found to be significantly and independently associated with frailty in patients aged 60 years and older with type 2 diabetes mellitus. Our findings suggest that long-term glycemic variability, in addition to routine HbA1c measurements, should be considered in the evaluation of older adults with diabetes.

Keywords: FRAIL scale, frailty, HbA1c, HbA1c variability, type 2 diabetes mellitus.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, dünya genelinde önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer alan kronik hastalıklardan biridir. Yaşam süresinin uzaması ve yaşlı nüfusun giderek artmasıyla birlikte diyabetin ileri yaş grubundaki prevalansı da belirgin şekilde yükselmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF) verilerine göre diyabetli birey sayısının önümüzdeki yıllarda daha da artması beklenmektedir. Yaşlı diyabetik bireylerde komorbid hastalıklar, fonksiyonel kısıtlılıklar ve geriyatrik sendromların daha sık görülmesi, bu hasta grubunun genç erişkinlerden farklı özellikler göstermesine neden olmaktadır. Bu nedenle yaşlı diyabetiklerin değerlendirilmesinde yalnızca glisemik kontrolün değil, bireyin genel sağlık durumunu etkileyen diğer faktörlerin de dikkate alınması gerekmektedir (1–3).

Kırılganlık (frailty), fizyolojik rezervlerde azalma ve stres faktörlerine karşı direncin bozulması sonucunda ortaya çıkan önemli bir geriyatrik sendromdur. Diabetes mellitus ile kırılganlık arasında yakın bir ilişki bulunduğu bilinmekte olup, diyabetli bireylerde kırılganlığın daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Diyabete bağlı metabolik değişiklikler, kronik inflamasyon, sarkopeni ve komplikasyonlar kırılganlık gelişimine katkıda bulunabilirken; kırılganlık da fonksiyonel kapasitede azalma, öz bakım becerilerinde bozulma ve tedaviye uyumun güçleşmesi yoluyla diyabet yönetimini olumsuz etkileyebilmektedir. Diyabet ve kırılganlığın bir arada bulunması, hastaneye yatış, fonksiyonel bağımlılık ve mortalite riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir (3,4).

HbA1c, uzun dönem glisemik kontrolün değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan temel göstergelerden biridir. Bununla birlikte son yıllarda yalnızca ortalama HbA1c düzeyinin değil, HbA1c değerlerinde zaman içerisinde meydana gelen değişkenliğin de klinik sonuçlar üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir. HbA1c varyabilitesi olarak tanımlanan bu değişkenliğin; mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, hastaneye yatış ve mortalite gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bu bulgular, diyabetli bireylerin değerlendirilmesinde yalnızca ortalama glisemik kontrolün değil, glisemik değişkenliğin de dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir (5–7).

Son yıllarda HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık arasındaki ilişki de araştırılmaya başlanmıştır. HbA1c düzeylerinde zaman içerisinde meydana gelen dalgalanmaların oksidatif stres, inflamasyon ve kas fonksiyonlarında bozulma gibi kırılganlıkla ilişkili mekanizmalar üzerinde etkili olabileceği öne sürülmektedir. Bununla birlikte, HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sayısı halen sınırlıdır. Özellikle yaşlı tip 2 diyabetli bireylerde bu ilişkinin daha ayrıntılı olarak ortaya konulmasına ihtiyaç bulunmaktadır (4,7,8).

Bu çalışmada, 60 yaş ve üzeri tip 2 diabetes mellitus hastalarında ortalama HbA1c düzeyi ve HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, HbA1c varyabilitesinin ileri yaşlı diyabetik bireylerde kırılganlığın bağımsız bir belirteci olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı

Diabetes mellitus, glukoz homeostazının bozulması sonucunda ortaya çıkan, kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Hastalığın temelinde insülin üretiminde azalma, insülin etkisinde yetersizlik veya bu iki mekanizmanın birlikte bulunması yer almakla birlikte, günümüzde diabetes mellitus yalnızca bir glukoz metabolizması bozukluğu olarak değil, çoklu organ sistemlerini etkileyen sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (9).

Kronik hipergliseminin yol açtığı metabolik, inflamatuvar ve vasküler değişiklikler zaman içerisinde birçok organ sistemini etkileyerek diyabete özgü komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır. Retina, böbrek ve periferik sinir sisteminde ortaya çıkan mikrovasküler hasarın yanı sıra kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar gibi makrovasküler komplikasyonlar da diyabet ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasında yer almaktadır (9,10).

Güncel sınıflamada diyabet; tip 1 diabetes mellitus, tip 2 diabetes mellitus, gestasyonel diabetes mellitus ve diğer spesifik diyabet tipleri olarak sınıflandırılmaktadır. Tüm diyabet olgularının büyük çoğunluğunu tip 2 diabetes mellitus oluşturmakta olup, hastalığın prevalansı yaşla birlikte belirgin olarak artmaktadır (9).

Yaşam süresinin uzaması ve yaşlı nüfusun giderek artması nedeniyle diyabet, ileri yaş grubunda klinik önemi giderek artan kronik hastalıklardan biri haline gelmiştir (1). Bu durum, diabetes mellitusun klinik etkilerinin yalnızca metabolik bozukluklar ve komplikasyon gelişimi ile sınırlı olmadığını ortaya koymaktadır. Hastalık; fonksiyonel kapasitede azalma, yaşam kalitesinde bozulma, sağlık hizmeti kullanımında artış ve yaşlı bireylerde geriyatrik sendromların ortaya çıkışı ile de ilişkilidir. Özellikle diyabet ve yaşlanma arasındaki etkileşim, son yıllarda giderek daha fazla önem kazanmıştır (3,11).

2.1.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Diabetes mellitus, prevalansı giderek artan ve önemli sağlık yükü oluşturan kronik hastalıklardan biridir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF) tarafından yayımlanan güncel verilere göre 2024 yılında dünya genelinde 20-79 yaş aralığında yaklaşık 589 milyon bireyin diyabet ile yaşadığı, bu sayının 2050 yılında 853 milyona ulaşmasının beklendiği bildirilmektedir. Aynı verilerde küresel erişkin diyabet prevalansı 2024 yılı için %11,1 olarak tahmin edilmiş, 2050 yılında ise %13,0'a yaklaşacağı öngörülmüştür. Diyabet prevalansındaki bu yükselişte yaşam süresinin uzaması, nüfusun yaşlanması, kentleşme, fiziksel aktivite düzeyindeki azalma ve obezite sıklığındaki artış gibi birçok faktör rol oynamaktadır (1,12).

Türkiye'de de diyabet sıklığında benzer bir artış gözlenmektedir. Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-II (TURDEP-II) sonuçlarına göre erişkin nüfusta diyabet prevalansı %16,5 olarak bulunmuş olup, bu veriler Türkiye'de yaklaşık 6,5 milyon erişkinin diyabetli olduğunu göstermektedir. Diyabet, ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiş olup artan yaşam beklentisi, değişen yaşam tarzı alışkanlıkları ve obezite prevalansındaki yükselişin bu artışta etkili olduğu düşünülmektedir (13).

Diyabet prevalansı yaşla birlikte belirgin olarak artmakta ve hastalık özellikle ileri yaş grubunda daha sık görülmektedir. Yaşlı nüfusun giderek artması, diyabet prevalansındaki yükselişin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Bunun yanı sıra yaşlı diyabetli bireylerde komorbid hastalıkların, fonksiyonel kısıtlılıkların ve geriyatrik sendromların daha sık görülmesi, bu hasta grubunun klinik özelliklerinin ayrıca ele alınmasını gerektirmektedir (1,2).

2.1.3. Diabetes Mellitus Patogenezi

Diabetes mellitusun patogenezi, hastalığın alt tiplerine göre farklılık göstermektedir. Tip 1 diabetes mellitus, pankreatik β-hücrelerin otoimmün yıkımı sonucu gelişen mutlak insülin eksikliği ile karakterize iken, tip 2 diabetes mellitus insülin direnci ve β-hücre fonksiyonlarında zamanla gelişen bozulmanın birlikte rol aldığı kompleks bir süreç sonucunda ortaya çıkmaktadır. Diğer spesifik diyabet tipleri arasında yer alan monogenik diyabetler (MODY), β-hücre fonksiyonlarını

etkileyen genetik mutasyonlar sonucunda gelişirken, latent otoimmün diyabet (LADA) erişkin yaşta ortaya çıkan ve otoimmün β-hücre kaybı ile seyreden bir diyabet formudur. Bunun yanı sıra pankreas hastalıkları, endokrin bozukluklar ve bazı ilaçlar da sekonder diyabet gelişimine neden olabilmektedir. Gestasyonel diabetes mellitus ise gebelik sırasında ortaya çıkan ve artan insülin direncine bağlı gelişen glukoz metabolizması bozukluğu ile karakterizedir. Patogenezlerinde farklı mekanizmalar rol oynamasına rağmen tüm diyabet tiplerinde ortak sonuç glukoz homeostazının bozulması ve kronik hiperglisemi gelişimidir (9).

Diyabet olgularının yaklaşık %90–95'ini oluşturan tip 2 diabetes mellitus, prevalansının yüksekliği ve komplikasyonlara bağlı sonuçları nedeniyle diyabete bağlı sağlık yükünün büyük kısmından sorumludur (1,9).

Tip 2 diabetes mellitusun gelişiminde rol oynayan çok sayıda patofizyolojik mekanizma tanımlanmış olmakla birlikte, hastalığın temelini insülin direnci ve pankreatik β-hücre disfonksiyonu oluşturmaktadır. Bu iki mekanizma birbirini etkileyen ve hastalık sürecini ilerleten dinamik bir ilişki içerisindedir. İnsülin direnci, hedef dokuların normal insülin konsantrasyonlarına beklenen biyolojik yanıtı verememesi olarak tanımlanmaktadır. Özellikle iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusunda gelişen insülin direnci sonucunda glukoz kullanımı azalırken hepatik glukoz üretimi ve dolaşımdaki serbest yağ asidi salınımı artmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde pankreatik β-hücreler artmış insülin sekresyonu ile bu metabolik bozuklukları kompanse etmeye çalışsa da zaman içerisinde β-hücre fonksiyonlarında bozulma gelişmekte ve glisemik kontrol giderek kötüleşmektedir (9,14).

β-hücre disfonksiyonu, tip 2 diabetes mellitusun ilerlemesinde belirleyici rol oynayan temel mekanizmalardan biridir. Hastalığın erken dönemlerinde pankreas β-hücreleri, artan insülin gereksinimini karşılayabilmek amacıyla insülin sekresyonunu artırarak insülin direncini kompanse etmeye çalışmaktadır. Ancak kronik hiperglisemi, artmış serbest yağ asidi düzeyleri ve oksidatif stres gibi faktörlerin etkisiyle zaman içerisinde β-hücre fonksiyonları giderek bozulmaktadır. Bu süreçte ilk olarak postprandiyal glukoz düzeylerinde yükselme görülmekte, β-hücre rezervinin azalmasıyla birlikte açlık plazma glukozu da yükselmeye başlamaktadır. Sonuç olarak glisemik kontrol giderek bozulmakta ve kalıcı hiperglisemi gelişmektedir (9,14).

Tip 2 diabetes mellitusun patogenezine ilişkin güncel bilgiler, hastalığın yalnızca insülin direnci ve β-hücre disfonksiyonu ile açıklanamayacağını göstermektedir. Bu temel mekanizmalara ek olarak α-hücrelerden glukagon sekresyonunun artması, inkretin etkisinin azalması, böbreklerde glukoz geri emiliminin artması ve merkezi sinir sistemi düzeyindeki nörometabolik düzenleme bozuklukları gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerin de hastalığın gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu mekanizmaların birlikte etkisi sonucunda glukoz homeostazı giderek bozulmakta ve kronik hiperglisemi gelişmektedir. Tip 2 diabetes mellitusun kompleks patofizyolojisinin anlaşılması, günümüzde kullanılan hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine önemli katkı sağlamıştır (9,14).

2.1.4. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diabetes mellitus tanısı, hipergliseminin gösterilmesine dayanmaktadır. Diabetes mellitus gelişim sürecinde normal glukoz metabolizması ile diabetes mellitus arasında yer alan ve diyabet gelişme riskinin arttığı ara metabolik durum prediyabet olarak tanımlanmaktadır. Prediyabet, bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya her iki durumun birlikte bulunması şeklinde sınıflandırılmaktadır (9).

Günümüzde diyabet ve prediyabet tanısı Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association, ADA) tarafından belirlenen ölçütler doğrultusunda değerlendirilmektedir. Tanıda açlık plazma glukozu, 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukozu ve hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri kullanılmaktadır (9). Diyabet ve prediyabet tanısında kullanılan glisemik eşik değerler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve Prediyabet Tanı Kriterleri

Ölçüm	Normal	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	Diabetes Mellitus
Açlık plazma glukozu	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	≥126 mg/dL
75 g OGTT 2. saat plazma glukozu	<140 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	≥200 mg/dL
HbA1c	<%5,7	%5,7-6,4*	%5,7-6,4*	%5,7-6,4*	≥%6,5

APG: Açlık plazma glukozu, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, HbA1c: Hemoglobin A1c, OGTT: Oral glukoz tolerans testi.

*HbA1c ile prediyabet tanısı konulabilmekle birlikte, HbA1c düzeyi izole BAG ve izole BGT ayrımını göstermemektedir.

Tablo 1'de belirtilen tanı kriterlerine göre açlık plazma glukozu, OGTT 2. saat plazma glukozu veya HbA1c değerlerinden herhangi birinin diyabet tanı eşiğini karşılaması diabetes mellitus tanısı açısından yeterli kabul edilmektedir. Bununla birlikte hiperglisemik kriz veya klasik hiperglisemi semptomları bulunmayan bireylerde diyabet tanısının farklı bir günde tekrar doğrulanması önerilmektedir (9).

2.1.5. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Diabetes mellitusun klinik önemi yalnızca hiperglisemi ile sınırlı olmayıp, hastalık süresince gelişebilen akut ve kronik komplikasyonlardan da kaynaklanmaktadır. Akut komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar hiperglisemik durum ve hipoglisemiyi içermekte olup, uygun şekilde tedavi edilmediğinde yaşamı tehdit edebilmektedir. Uzun süreli hiperglisemiye bağlı olarak gelişen kronik komplikasyonlar mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak sınıflandırılmaktadır. Diyabete bağlı komplikasyonlar yaşam kalitesinde azalma, fonksiyonel kayıp, sağlık hizmeti kullanımında artış ve mortalitede yükselme ile ilişkilidir (1,9).

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları başlıca diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropatiden oluşmaktadır. Diyabetik retinopati, retinal mikrovasküler yapılarda meydana gelen hasar sonucunda gelişmekte olup, görme kaybının ve önlenebilir körlüğün önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. Diyabetik nefropati ise kronik böbrek hastalığının en sık nedenlerinden

biri olup albüminüri, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı ile karakterizedir. Diyabetik nöropati periferik ve otonom sinir sistemini etkileyebilmekte; duyu kaybı, nöropatik ağrı, denge bozukluğu ve diyabetik ayak gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetli bireylerde fonksiyonel durum ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (1,9,15).

Makrovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığından oluşmaktadır. Diyabet, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörü olup koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği ve kardiyovasküler ölüm riskinde artış ile ilişkilidir. Serebrovasküler hastalıklar inme ve buna bağlı nörolojik sekeller ile sonuçlanabilirken, periferik arter hastalığı alt ekstremite iskemi, ülserasyon ve ampütasyon riskinde artışa neden olabilmektedir (1,9).

Diyabete bağlı komplikasyonların sıklığı ve klinik etkileri yaşla birlikte artış göstermektedir. Özellikle yaşlı diyabetiklerde komorbid hastalıkların eşlik etmesi, komplikasyon yükünün artması ve fonksiyonel kapasitede meydana gelen azalma; günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık, hastaneye yatış sıklığında artış ve bağımsızlığın kaybı gibi olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle yaşlı diyabetiklerin değerlendirilmesinde yalnızca glisemik kontrolün değil, fonksiyonel durumun, komorbiditelerin ve geriyatrik sendromların da dikkate alınması gerekmektedir. Ayrıca tedavi hedeflerinin bireyselleştirilmesi ve hastanın fonksiyonel özelliklerine göre belirlenmesi, yaşlı diyabetiklerde uygun tedavi stratejisinin belirlenmesinde temel unsurlardan biridir (1,9,16).

2.2. GLİSEMİK KONTROL BELİRTEÇLERİ

Diyabet yönetiminde glisemik kontrolün değerlendirilmesi, komplikasyon riskinin belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin izlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Glisemik kontrolün değerlendirilmesinde açlık plazma glukozu, postprandiyal glukoz düzeyleri, HbA1c ve sürekli glukoz monitörizasyonundan elde edilen veriler kullanılmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda yalnızca ortalama glisemik düzeylerin değil, glukoz değerlerinde zaman içerisinde meydana gelen dalgalanmaların da klinik sonuçlar üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu

nedenle glisemik varyabilite kavramı diyabet yönetiminde giderek daha fazla önem kazanmaktadır (1,9,17).

2.2.1. HbA1c

HbA1c, dolaşımdaki glukozun eritrositlerde bulunan hemoglobin molekülüne nonenzimatik olarak bağlanması sonucunda oluşan glike hemoglobin fraksiyonudur. Eritrositlerin ortalama yaşam süresinin yaklaşık 120 gün olması nedeniyle HbA1c düzeyi son 2–3 aylık dönemdeki ortalama glisemik durumu yansıtmaktadır. HbA1c ölçümü; açlık gerektirmemesi, gün içi glukoz değişikliklerinden görece daha az etkilenmesi ve uzun dönem glisemik kontrol hakkında bilgi sağlaması sayesinde diyabet tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır (9,18).

HbA1c düzeyi ile diyabete bağlı komplikasyon gelişimi arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) sonuçları glisemik kontrolün iyileştirilmesinin özellikle mikrovasküler komplikasyonların gelişim riskini azalttığını göstermiştir. Çalışma sonuçları, HbA1c'nin uzun dönem glisemik kontrolün değerlendirilmesinde güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmesine ve diyabet tedavisinde temel izlem parametrelerinden biri haline gelmesine katkı sağlamıştır (19).

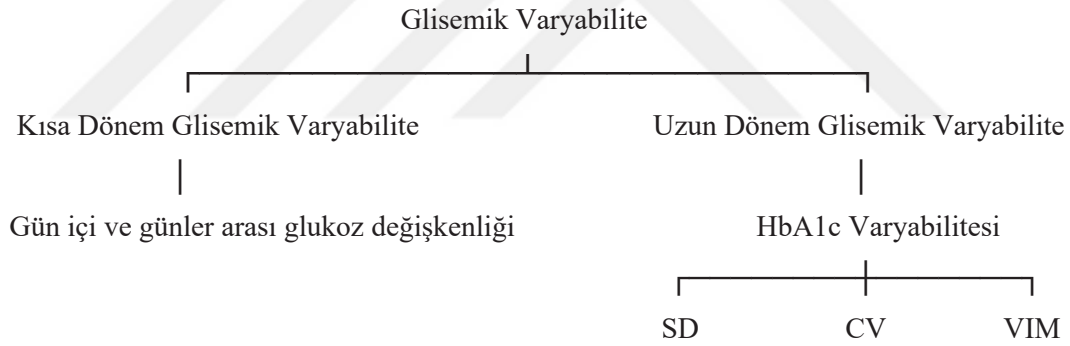
HbA1c, uzun dönem glisemik kontrolün değerlendirilmesinde önemli bir belirteç olmakla birlikte bazı sınırlılıklara sahiptir. HbA1c düzeyi belirli bir dönemdeki glisemik kontrolü yansıtmakta, ancak zaman içerisinde meydana gelen değişkenlik hakkında bilgi vermemektedir. Aynı HbA1c düzeyine sahip bireylerde glisemik kontrolün zaman içerisindeki seyri farklılık gösterebilmekte ve bu durum klinik sonuçların açıklanmasında ek bilgi sağlayabilmektedir. Bu nedenle son yıllarda yalnızca HbA1c düzeyine değil, HbA1c değerlerinde zaman içerisinde meydana gelen değişkenliğe de ilgi artmıştır (5,20).

2.2.2. Glisemik Varyabilite

Glisemik varyabilite, glukoz düzeylerinde zaman içerisinde meydana gelen dalgalanmaları ifade etmektedir. Son yıllarda yalnızca glisemik kontrol düzeyinin değil, glukoz değerlerindeki değişkenliğin de diyabete bağlı komplikasyonlar ve diğer klinik sonuçlar üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Güncel çalışmalar,

glisemik varyabilitenin oksidatif stres, endotelyal disfonksiyon ve inflamasyon gibi mekanizmalar aracılığıyla diyabete bağlı komplikasyonların gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (7,21,22).

Glisemik varyabilite kısa dönem ve uzun dönem glisemik varyabilite olarak sınıflandırılabilmektedir. Kısa dönem glisemik varyabilite, gün içi veya günler arasında meydana gelen glukoz dalgalanmalarını ifade ederken; uzun dönem glisemik varyabilite, haftalar, aylar veya yıllar içerisinde ölçülen glisemik parametrelerdeki değişkenliği tanımlamaktadır. Uzun dönem glisemik varyabilitenin değerlendirilmesinde açlık plazma glukozu, postprandiyal glukoz düzeyleri ve HbA1c gibi parametrelerde zaman içerisinde meydana gelen değişikliklerden yararlanılabilmektedir. Özellikle HbA1c varyabilitesi, uzun dönem glisemik varyabilitenin değerlendirilmesinde en sık kullanılan göstergelerden biri olarak kabul edilmektedir. Glisemik varyabilitenin sınıflandırılması Şekil 1'de gösterilmiştir (7,23).



HbA1c: Hemoglobin A1c, SD: Standart Sapma, CV: Varyasyon Katsayısı, VIM: Ortalamadan Bağımsız Varyabilite.

Şekil 1. Glisemik varyabilitenin sınıflandırılması

Şekilde görüldüğü üzere HbA1c varyabilitesi, uzun dönem glisemik varyabilitenin değerlendirilmesinde kullanılan temel göstergelerden biridir (7,24).

2.2.3. HbA1c Varyabilitesinin Ölçüm Yöntemleri

HbA1c varyabilitesi, ardışık ölçümlerde elde edilen HbA1c değerlerinin zaman içerisindeki değişkenliğini ifade etmektedir. Uzun dönem glisemik varyabilitenin değerlendirilmesinde farklı istatistiksel yöntemler

kullanılabilmektedir. En sık kullanılan ölçüm yöntemleri standart sapma (SD), varyasyon katsayısı (CV) ve ortalamadan bağımsız varyabilite indeksi (Variability Independent of the Mean, VIM) olup, her bir yöntem HbA1c değişkenliğini farklı yönleriyle değerlendirmektedir. HbA1c varyabilitesinin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca yöntemler Tablo 2'de özetlenmiştir (5,6).

Tablo 2. HbA1c Varyabilitesinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Yöntem	Hesaplama	Özellik
SD	Ölçümlerin standart sapması	En basit ve yaygın yöntemdir
CV	SD / Ortalama HbA1c × 100	Ortalama HbA1c düzeyinden kısmen bağımsız değerlendirme sağlar
VIM	100 × SD / (Ortalama HbA1c) ^β	Ortalama HbA1c'den bağımsız varyabiliteyi değerlendirmeyi amaçlar

SD: Standart sapma, CV: Varyasyon katsayısı, VIM: Ortalamadan bağımsız varyabilite indeksi, β: ln (SD) ile ln (ortalama HbA1c) arasındaki regresyon analizinden elde edilen eğim katsayısı.

HbA1c varyabilitesinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin her biri glisemik değişkenliği farklı açılardan yansıtmaktadır. SD, varyabilitenin mutlak büyüklüğünü gösterirken; CV, standart sapmayı ortalama HbA1c düzeyine göre düzelterek bireyler arasında daha karşılaştırılabilir bir ölçüm sunmaktadır. VIM ise varyabilitenin ortalama HbA1c düzeyinden etkilenmesini en aza indirmeyi amaçlayan bir yöntem olarak geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin her birinin kendine özgü avantaj ve sınırlılıkları bulunmakla birlikte, günümüzde HbA1c varyabilitesinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmakta ve diyabete bağlı klinik sonuçlarla ilişkileri araştırılmaktadır (5,6).

2.2.4. HbA1c Varyabilitesi ve Klinik Sonuçlar

Son yıllarda yapılan çalışmalar, HbA1c varyabilitesinin diyabete bağlı komplikasyonlar ve çeşitli klinik sonuçlarla ilişkili olabileceğini göstermiştir. Artmış HbA1c varyabilitesinin, ortalama HbA1c düzeyinden bağımsız olarak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişimine katkıda bulunabileceği; hipoglisemi, hastaneye yatış ve mortalite gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (5,6,25).

HbA1c varyabilitesi ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda, artmış HbA1c varyabilitesinin diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Hsu ve ark. tarafından yürütülen 7 yıllık prospektif kohort çalışmasında, yüksek HbA1c varyabilitesinin tip 2 diyabetli hastalarda mikroalbüminüri gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, HbA1c varyabilitesinin yalnızca glisemik kontrolün bir göstergesi olmayıp, mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (6,26,27).

Makrovasküler komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkili sonuçlar da HbA1c varyabilitesinin klinik önemini desteklemektedir. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) çalışmasının verileri kullanılarak yapılan bir analizde, artmış HbA1c varyabilitesinin tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin ortalama HbA1c düzeyinden bağımsız olarak devam etmesi, HbA1c varyabilitesinin klinik sonuçlar üzerinde ek prognostik bilgi sağlayabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, farklı kohort çalışmalarında da yüksek HbA1c varyabilitesinin kardiyovasküler olaylar ve kötü klinik prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5,28).

Mevcut veriler, HbA1c varyabilitesinin yalnızca uzun dönem glisemik kontrolün bir göstergesi olmadığını, aynı zamanda diyabete bağlı komplikasyonlar ve çeşitli klinik sonuçlarla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, HbA1c varyabilitesinin altında yatan mekanizmalar ve klinik sonuçlar üzerindeki bağımsız etkisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu nedenle HbA1c varyabilitesinin klinik önemini ve farklı hasta gruplarındaki etkilerini değerlendiren çalışmalara gereksinim vardır.

2.3. YAŞLI HASTALARDA DİABETES MELLİTUS

Dünya genelinde yaşam süresinin uzaması ve yaşlı nüfusun giderek artması, diabetes mellitusun yaşlı bireylerde daha sık görülmesine neden olmuştur. Günümüzde tip 2 diyabet, ileri yaş grubunda en yaygın kronik hastalıklardan biri olup önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler, komorbid hastalıklar, polifarmasi ve geriyatrik sendromlar diyabetin klinik seyrini ve yönetimini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle yaşlı

diyabetiklerin değerlendirilmesinde yalnızca glisemik kontrolün değil, bireyin fonksiyonel durumu, bilişsel kapasitesi ve genel sağlık durumunun da dikkate alınması gerekmektedir (1–3).

2.3.1. Yaşlanma ve Glukoz Metabolizması

Yaşlanma süreci, glukoz homeostazının düzenlenmesinde görev alan birçok fizyolojik mekanizmada değişikliğe yol açmaktadır. İleri yaşla birlikte insülin duyarlılığında azalma, pankreatik β-hücre fonksiyonlarında gerileme, fiziksel aktivite düzeyinde düşüş ve vücut kompozisyonunda meydana gelen değişiklikler glukoz metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu değişiklikler sonucunda yaşlı bireylerde bozulmuş glukoz toleransı, prediyabet ve tip 2 diyabet görülme sıklığı artmaktadır (2,3,29).

Yaşlanmayla birlikte iskelet kası kitlesinde ve kas gücünde azalma meydana gelirken, viseral yağ dokusunda artış görülmektedir. Sarkopeni ve artmış adipozite, periferik dokularda insülin direncinin gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bunun yanı sıra fiziksel aktivitenin azalması, kronik düşük dereceli inflamasyon ve eşlik eden komorbid hastalıklar da glukoz metabolizmasındaki bozulmayı derinleştirebilmektedir (2,3,14,30).

Yaşlı bireylerde pankreatik β-hücre fonksiyonlarında azalma ve insülin sekresyonunda bozulma meydana gelebilmektedir. Özellikle erken faz insülin salınımındaki azalma, postprandiyal glukoz düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır. Bu nedenle açlık glukoz düzeyleri normal sınırlarda olsa dahi postprandiyal hiperglisemi ve bozulmuş glukoz toleransı sık olarak gözlenebilmektedir (2,3,31).

2.3.2. Yaşlı Hastalarda Diyabetin Klinik Özellikleri

Yaşlı hastalarda diyabet, genç erişkinlerden farklı klinik özellikler gösterebilmektedir. Hastalığın başlangıcı sıklıkla sinsi olup klasik hiperglisemi semptomları daha az belirgin olabilir. Bunun sonucunda tanı gecikebilmekte ve bazı hastalar diyabete bağlı komplikasyonlar geliştikten sonra tanı alabilmektedir. Ayrıca ileri yaşta artan komorbidite yükü nedeniyle tanı anında hipertansiyon, dislipidemi,

kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı gibi durumlar sıklıkla diyabete eşlik etmektedir (2,3,32).

Yaşlı diyabetiklerde tedavi süreci, eşlik eden geriyatrik sorunlar nedeniyle daha karmaşık hale gelebilmektedir. Bilişsel işlevlerde bozulma, depresyon, görme ve işitme kaybı ile çoklu ilaç kullanımı tedaviye uyumu ve öz bakım becerilerini olumsuz etkileyebilmektedir. Bunun yanı sıra düşmeler, sarkopeni, inkontinans ve kırılganlık gibi geriyatrik sendromlar bu hasta grubunda daha sık görülmekte ve diyabet yönetimini güçleştirebilmektedir. Bu nedenle yaşlı diyabetiklerin değerlendirilmesinde yalnızca metabolik parametrelerin değil, fonksiyonel durumun, bilişsel kapasitenin ve yaşam kalitesinin de dikkate alınması gerekmektedir (2,3,33).

Yaşlı diyabetiklerde glisemik kontrolün sağlanması genç erişkinlere kıyasla daha güç olabilmektedir. Tedaviye uyum sorunları ve ilaç tedavisinin karmaşıklığı kan şekeri regülasyonunu olumsuz etkileyebilirken, yoğun glisemik kontrol amacıyla uygulanan tedaviler bazı hastalarda hipoglisemi riskinde artışa yol açabilmektedir. Hipoglisemi; düşmeler, kırıklar, bilişsel işlevlerde bozulma, kardiyovasküler olaylar ve hastaneye yatışlarda artış ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle yaşlı diyabetiklerde tedavi planı oluşturulurken hipoglisemiden kaçınma önemli hedeflerden biridir (2,3,34).

2.3.3. Yaşlı Hastalarda Glisemik Hedefler

Yaşlı diyabetiklerde glisemik hedefler genç erişkinlerden farklı olarak bireyselleştirilmiş şekilde belirlenmelidir. Bu yaklaşımın temel nedeni, yaşlı bireylerin sağlık durumları açısından heterojen bir grup oluşturmasıdır. Bazı yaşlı bireyler bağımsız yaşamını sürdürebilen, bilişsel ve fonksiyonel açıdan korunmuş kişilerden oluşurken; bazı hastalarda çoklu komorbid hastalıklar, fonksiyonel bağımlılık, bilişsel bozukluk ve kırılganlık bulunabilmektedir. Bu nedenle yaşlı diyabetiklerde tedavi hedefleri belirlenirken yalnızca glisemik kontrol değil, hipoglisemi riski, yaşam beklentisi, fonksiyonel durum ve tedavinin yaşam kalitesi üzerindeki etkileri de dikkate alınmalıdır (2,35).

Güncel kılavuzlar, genel sağlık durumu iyi olan yaşlı bireylerde daha sıkı glisemik hedefler önerirken; komorbid hastalık yükü fazla olan, fonksiyonel bağımlılığı bulunan veya yaşam beklentisi sınırlı olan hastalarda daha esnek

hedeflerin benimsenmesini önermektedir. Böylece yoğun tedaviye bağlı hipoglisemi ve diğer tedavi ilişkili olumsuzlukların azaltılması amaçlanmaktadır. Yaşlı diyabetiklerde genel sağlık durumuna göre önerilen glisemik hedefler Tablo 3'te özetlenmiştir (2,36).

Tablo 3. Yaşlı Diyabetiklerde Önerilen Glisemik Hedefler

Sağlık Durumu	Özellikler	HbA1c hedefi
İyi Sağlık Durumu	Az sayıda komorbidite, korunmuş bilişsel ve fonksiyonel durum	%7,0–7,5
Orta Düzeyde Sağlık Durumu	Birden fazla komorbidite veya hafif bilişsel/fonksiyonel bozukluk	<%8,0
Kötü Sağlık Durumu	İleri fonksiyonel bağımlılık, orta-ileri bilişsel bozukluk veya sınırlı yaşam beklentisi	Hipoglisemiden kaçınmaya odaklı, bireyselleştirilmiş

Hba1c: Hemoglobin A1c

Tabloda görüldüğü üzere, genel sağlık durumu iyi olan yaşlı bireylerde daha sıkı glisemik hedefler önerilirken; komorbidite yükü yüksek, fonksiyonel bağımlılığı bulunan veya yaşam beklentisi sınırlı olan hastalarda hipoglisemi riskini azaltmaya yönelik daha esnek hedefler benimsenmektedir. Bu yaklaşım, tedavinin potansiyel yararları ile olası riskleri arasında denge kurulmasını amaçlamaktadır (2,37).

2.4. FRAILTY (KIRILGANLIK)

2.4.1. Frailty Tanımı

Dünya genelinde yaşlı nüfusun giderek artmasıyla birlikte, yaşlanmaya bağlı sağlık sorunları ve geriyatrik sendromlar daha fazla önem kazanmıştır. Kırılganlık (frailty), yaşlı bireylerde sık görülen ve olumsuz sağlık sonuçları ile ilişkili önemli bir geriyatrik sendromdur. Fizyolojik rezervlerde azalma ve stres faktörlerine karşı direncin bozulması sonucunda gelişen kırılganlık, bireyin çeşitli sağlık sorunlarına karşı daha savunmasız hale gelmesine neden olmaktadır. Kırılgan bireylerde düşme, hastaneye yatış, fonksiyonel bağımlılık ve mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir (3,38–40).

Kırılganlık, biyolojik yaşlanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkan ve çoklu fizyolojik sistemlerde rezerv kaybı ile karakterize bir durumdur. Bu rezerv kaybı, enfeksiyon, travma veya akut hastalık gibi stres durumlarında homeostazın sürdürülmesini güçleştirmekte ve olumsuz sağlık sonuçlarına yatkınlığı artırmaktadır. Günümüzde kırılganlık, yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olarak değil; erken dönemde tanınabilen, önlenebilen ve uygun müdahalelerle etkileri azaltılabilen dinamik bir süreç olarak kabul edilmektedir (38,39,41).

2.4.2. Frailty Epidemiyolojisi

Frailty prevalansı, kullanılan tanım ve değerlendirme yöntemine, çalışılan popülasyonun özelliklerine ve yaş grubuna göre değişiklik göstermektedir. Toplumda yaşayan yaşlı bireylerde kırılganlık prevalansının yaklaşık %5–15 arasında olduğu, ileri yaş gruplarında ve kadınlarda ise daha yüksek oranlara ulaştığı bildirilmektedir. Kırılgan olmayan ve kırılgan bireyler arasında yer alan prefrail grubun sıklığı ise daha yüksektir ve yaşlı nüfusun önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (38,39,42,43).

2.4.3. Frailty Patofizyolojisi

Frailty gelişiminde rol oynayan mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, çok sayıda fizyolojik sistemde meydana gelen yaşa bağlı değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir. Kırılganlık; sarkopeni, kronik inflamasyon, nöroendokrin değişiklikler, immün sistem fonksiyonlarında bozulma ve enerji metabolizmasındaki düzensizliklerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan çok boyutlu bir süreç olarak kabul edilmektedir (38,39,44).

Sarkopeni, kırılganlığın gelişiminde merkezi rol oynayan mekanizmalardan biridir. Yaşlanmayla birlikte iskelet kası kütlesi ve kas gücünde meydana gelen azalma; fiziksel performansın bozulmasına, hareket kabiliyetinde azalmaya ve fonksiyonel bağımlılık riskinde artışa yol açabilmektedir. Kas dokusundaki kayıp aynı zamanda enerji metabolizmasını ve glukoz kullanımını da olumsuz etkileyerek kırılganlık sürecine katkıda bulunmaktadır (38,39).

Kronik düşük dereceli inflamasyonun da kırılganlık gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yaşlanmayla birlikte interlökin-6, tümör nekroz faktörü-α ve C-reaktif protein gibi inflamatuvar belirteçlerde artış meydana gelebilmekte, bu

durum kas kaybı, iştah azalması ve fonksiyonel gerileme ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü-1, büyüme hormonu ve seks steroidleri düzeylerinde meydana gelen değişiklikler de kırılganlık gelişimine katkıda bulunabilmektedir (38,39,45).

Ayrıca enerji metabolizmasındaki değişikliklerin de kırılganlık gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İleri yaşta meydana gelen metabolik değişiklikler ve hücresel enerji üretimindeki azalma, fizyolojik rezervlerin korunmasını güçleştirebilmektedir. Bunun sonucunda kas fonksiyonlarında gerileme, fiziksel performansta azalma ve stres faktörlerine karşı direncin azalması gibi değişiklikler ortaya çıkabilmektedir (38,39).

2.4.4. Frailty Değerlendirme Yöntemleri

Kırılganlık, bireyin fonksiyonel durumu, fiziksel performansı ve genel sağlık özelliklerinin birlikte ele alınmasıyla belirlenebilen çok boyutlu bir geriyatrik sendromdur. Kırılganlığın değerlendirilmesinde kullanılan başlıca yöntemler arasında Fried frailty fenotipi, Frailty Index, Clinical Frailty Scale, Edmonton Frail Scale ve FRAIL ölçeği yer almaktadır. Bu yöntemler ele aldıkları bileşenler ve puanlama sistemleri açısından farklılık göstermektedir. Bazı yöntemler fiziksel performans ve fonksiyonel kapasiteye odaklanırken, bazıları komorbid hastalıklar, bilişsel durum ve günlük yaşam aktiviteleri gibi daha geniş bir değerlendirme yapmaktadır. Kırılganlığın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan başlıca yöntemler ve temel özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir (38,39).

Tablo 4. Frailty Değerlendirme Yöntemlerinin Temel Özellikleri

Yöntem	Değerlendirilen başlıca alanlar	Sınıflandırma
Fried Frailty Phenotype	Kilo kaybı, yorgunluk, fiziksel aktivite, yürüme hızı, kavrama gücü	≥3 kriter: frail; 1-2 kriter: prefrail; 0 kriter: sağlam
Frailty Index	Komorbiditeler, semptomlar, fonksiyonel durum, laboratuvar ve klinik değişkenler	Defisit oranına dayalı skor; yüksek skor artmış kırılganlığı gösterir
Clinical Frailty Scale (CFS)	Fonksiyonel durum, bağımsızlık düzeyi, günlük yaşam aktiviteleri	1–9 arası derecelendirme; yüksek skorlar artmış kırılganlığı gösterir
Edmonton Frail Scale (EFS)	Bilişsel durum, sağlık durumu, fonksiyonellik, sosyal destek, beslenme, ilaç kullanımı	0-17 puan; ≥8 kırılganlık lehine
FRAIL Ölçeği	Yorgunluk, direnç, yürüme, hastalıklar, kilo kaybı	3-5 puan: frail; 1-2 puan: prefrail; 0 puan: sağlam

Kırılganlığın değerlendirilmesinde kullanılan çok sayıda yöntem bulunmakta olup, günümüzde herhangi bir ölçek diğerlerine belirgin üstünlük sağlayan altın standart yöntem olarak kabul edilmemektedir. Ölçek seçimi; değerlendirilen popülasyon, çalışma amacı, uygulanabilirlik ve mevcut kaynaklara göre değişebilmektedir. FRAIL ölçeği ise kısa sürede uygulanabilmesi ve özel ekipman gerektirmemesi nedeniyle klinik araştırmalarda yaygın olarak tercih edilmektedir (46).

2.5. YAŞLI HASTALARDA DİABETES MELLİTUS VE FRAILTY

Diabetes mellitus ve kırılganlık, yaşlı bireylerde sıklıkla bir arada bulunan ve birbirini olumsuz yönde etkileyebilen iki önemli klinik durumdur. Her iki durumun prevalansı yaşla birlikte artmakta olup, birlikte bulunmaları fonksiyonel kayıp, yaşam kalitesinde azalma, hastaneye yatış ve mortalite riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, diyabet ile kırılganlık arasında çift yönlü bir ilişki bulunduğunu ve bu iki durumun ortak patofizyolojik mekanizmalar aracılığıyla birbirini etkileyebileceğini göstermektedir (2,3).

2.5.1. Yaşlı Diyabetiklerde Frailty Sıklığı

Kırılganlık, yaşlı diyabetiklerde sık görülen geriyatrik sendromlardan biridir. Diabetes mellitusun neden olduğu metabolik değişiklikler, komorbid hastalık yükü, sarkopeni, malnütrisyon ve diyabete bağlı komplikasyonlar kırılganlık gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Bu nedenle yaşlı diyabetiklerde kırılganlık prevalansının diyabeti olmayan benzer yaş grubundaki bireylere göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (2–4).

Literatürde bildirilen prevalans oranları, kullanılan değerlendirme yöntemi ve çalışılan popülasyona göre değişiklik göstermektedir. Sistematik derleme ve meta-analizlerde diyabetli bireylerde kırılganlık prevalansının yaklaşık %20 civarında olduğu, prefrailty prevalansının ise daha yüksek oranlara ulaşabildiği bildirilmiştir. Bu bulgular, diyabetli yaşlı bireylerin önemli bir bölümünün kırılganlık spektrumunda yer aldığını göstermektedir (14,47).

2.5.2. Diyabet ve Frailty İlişkisi

Diabetes mellitus ve kırılganlık arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, diyabetli bireylerde kırılganlık prevalansının daha yüksek olduğunu ve kırılganlığın diyabetli bireylerde olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Diyabet ve kırılganlık arasındaki ilişkinin çift yönlü olduğu düşünülmektedir. Diyabete bağlı metabolik ve fonksiyonel değişiklikler kırılganlık gelişimine katkıda bulunabilirken, kırılganlık da öz bakım becerilerini ve tedaviye uyumu olumsuz etkileyerek diyabet yönetimini güçleştirebilmektedir (2–4,48).

2.5.3. Olası Patofizyolojik Mekanizmalar

Diabetes mellitus ile kırılganlık arasındaki ilişkinin; kronik hiperglisemi, insülin direnci, kronik düşük dereceli inflamasyon, oksidatif stres ve sarkopeni gibi birbiriyle ilişkili çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu süreçler zaman içerisinde fizyolojik rezervlerde azalmaya, fonksiyonel kapasitede gerilemeye ve kırılganlık gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (3,4,11).

İnsülin direnci ve kronik hiperglisemi, diyabetli bireylerde kas dokusu üzerinde olumsuz etkilere yol açabilmektedir. İnsülinin kas dokusu üzerindeki

anabolik etkilerinin azalması, protein sentezinde bozulmaya ve kas kaybına neden olabilmektedir. Bu durum fiziksel performansın azalmasına ve fonksiyonel kapasitede gerilemeye yol açarak kırılganlık gelişimini kolaylaştırabilmektedir. Bu nedenle sarkopeni, diyabet ve kırılganlık arasındaki ilişkinin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (3,4,14).

Kronik düşük dereceli inflamasyon ve oksidatif stresin de diyabet ile kırılganlık arasındaki ilişkide önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Diyabetli bireylerde artmış inflamatuvar sitokin düzeyleri ve oksidatif stres, kas kaybını hızlandırabilmekte ve fiziksel performansta azalmaya yol açabilmektedir. Ayrıca bu süreçler endotel fonksiyonlarında bozulma, doku hasarı ve fizyolojik rezervlerde azalma ile ilişkilendirilmekte olup kırılganlık gelişimine katkıda bulunabilmektedir (3,4,45).

Diyabete bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar da kırılganlık gelişimini etkileyebilmektedir. Nöropati, retinopati, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalık gibi komplikasyonlar fiziksel aktivitede azalma, fonksiyonel bağımlılık ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açabilmektedir. Bunun yanı sıra malnütrisyon, iştah azalması ve eşlik eden komorbid hastalıklar da kırılganlık gelişimine katkıda bulunan diğer faktörler arasında yer almaktadır (2–4,47).

Bu mekanizmalar göz önüne alındığında, glisemik kontrol düzeyinin kırılganlık gelişimi üzerindeki olası etkileri son yıllarda giderek daha fazla araştırılmaktadır.

2.5.4. Glisemik Kontrol ve Frailty

Glisemik kontrol ile kırılganlık arasındaki ilişki son yıllarda giderek daha fazla araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar, kötü glisemik kontrolün kırılganlık gelişimi ve fonksiyonel gerileme ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Kronik hipergliseminin inflamasyon, oksidatif stres, sarkopeni ve diyabete bağlı komplikasyonlar üzerindeki etkileri aracılığıyla kırılganlık gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (3,4,49).

HbA1c düzeyi, uzun dönem glisemik kontrolün değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan göstergelerden biridir. Çeşitli çalışmalarda yüksek HbA1c

düzeylerinin kırılganlık prevalansında artış ve fiziksel performansta azalma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda düşük HbA1c düzeylerinin de artmış hipoglisemi riski, malnütrisyon ve kırılganlık ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu durum, yaşlı diyabetiklerde yalnızca sıkı glisemik kontrolün değil, bireyselleştirilmiş tedavi hedeflerinin de önemini ortaya koymaktadır (2,3).

Mevcut veriler, glisemik kontrol düzeyi ile kırılganlık arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu düşündürmekle birlikte, yalnızca HbA1c düzeyinin tüm riski açıklamakta yetersiz kalabileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle son yıllarda, ortalama glisemik kontrolün yanı sıra glisemik değişkenliği yansıtan parametrelerin de kırılganlık üzerindeki olası etkileri araştırılmaya başlanmıştır (2–4).

2.5.5. HbA1c Varyabilitesi ve Frailty İlişkisi

HbA1c varyabilitesi, uzun dönem glisemik değişkenliğin önemli göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, HbA1c varyabilitesinin yalnızca ortalama glisemik kontrol düzeyini tamamlayan bir ölçüt olmadığını, aynı zamanda diyabete bağlı komplikasyonlar ve çeşitli klinik sonuçlarla ilişkili olabileceğini göstermiştir. Artmış HbA1c varyabilitesinin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, hastaneye yatış ve mortalite gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (5,6,50).

HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek mekanizmalardan biri, glisemik değişkenliğin neden olduğu oksidatif stres ve inflamasyondur. HbA1c düzeylerinde zaman içerisinde meydana gelen belirgin dalgalanmaların oksidatif stres ve inflamatuvar süreçleri artırabileceği, bunun da kas fonksiyonlarında bozulma, fiziksel performansta azalma ve fizyolojik rezervlerde gerilemeye katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (7,51).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık arasında doğrudan ilişki bulunabileceğini göstermiştir. Zhang ve ark. tarafından tip 2 diyabetli hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmada, daha yüksek kırılganlık skorlarının daha yüksek HbA1c varyabilitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, glisemik değişkenliğin kırılganlık gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (8,8,50).

Bununla birlikte, HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sayısı halen sınırlıdır. Özellikle yaşlı diyabetiklerde HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı araştırılmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Bu nedenle HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, yaşlı diyabetiklerde glisemik değişkenlik ile kırılganlık arasındaki olası ilişkinin ortaya konulması açısından önem taşımaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA GRUBU VE ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışma, 01.01.2026-15.05.2026 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'nde takipli 60 yaş ve üzeri Tip 2 diabetes mellitus hastaları dahil edilerek yapılmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1- 60 yaş ve üzeri olmak

2- Tip 2 diyabet tanılı olmak

3- Hastanemiz İç Hastalıkları polikliniğinde takipli olmak

4- Başvuru itibariyle geçmiş 2 yıldır düzenli diyabet kontrollerine gelmiş ve 3 aylık rutin HbA1c ölçümleri olmak

5- Çalışma verilerinin tamamına ulaşılabilir olmak

6- Çalışmaya gönüllü olmak ve onam vermek

7- FRAIL skoru açısından sorulan soruları anlama ve cevaplama kapasitesine sahip olmak

Çalışmadan Hariç Tutma Kriterleri

1- 60 yaş altında olmak

2- Tip 2 diyabet dışındaki diyabet hastası olmak

3- Hastanemiz İç Hastalıkları polikliniğinde takipli olmayan hastalar

4- Çalışma verilerinin tamamına ulaşılamayan hastalar

5- Çalışmaya gönüllü olmamak

6- Bilinç bozukluğu veya anket uygulamasını engelleyecek bilişsel sorunlara sahip olmak

7- Son 1 ay içerisinde hastanede yatış öyküsü olmak

8- Malignitesi olmak

9- Son 3 ay içerisinde major cerrahi öyküsü olmak

10- Nöromusküler hastalığı olmak

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER

Hastalara ait demografik özellikler, sosyodemografik veriler, antropometrik ölçümler, klinik özellikler, komorbid hastalıklar, tedavi bilgileri, laboratuvar parametreleri, HbA1c ölçümleri ve frailty değerlendirme sonuçları poliklinik başvurusu sırasında kayıt altına alınmıştır. Araştırma kapsamında kullanılan geçmişe yönelik veriler hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden elde edilmiştir.

Demografik ve antropometrik veriler kapsamında hastaların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri değerlendirilmiştir. VKİ, vücut ağırlığının kilogram cinsinden değerinin boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle kg/m2 olarak hesaplanmıştır.

Sosyodemografik verileri ve alışkanlıkları kapsamında eğitim durumu, gelir düzeyi, sigara kullanımı ve alkol tüketimi değerlendirilmiştir. Eğitim durumu okuryazar değil, ilkokul-lise ve üniversite olmak üzere üç grupta sınıflandırılmıştır. Gelir durumu asgari ücret altı, asgari ücret ve asgari ücret üstü olarak gruplandırılmıştır. Sigara kullanımı ve alkol tüketimi “var” veya “yok” şeklinde kaydedilmiştir.

Klinik veriler kapsamında diabetes mellitus dışında ek kronik hastalık varlığı ve eşlik eden komorbid hastalıklar değerlendirilmiştir. Hiperlipidemi, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı ve astım/kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı hasta kayıtları üzerinden belirlenmiştir. Bu değişkenler “var” veya “yok” şeklinde kategorik olarak kaydedilmiştir.

Hastaların mevcut diyabet tedavileri iki grup halinde değerlendirilmiştir. Yalnızca oral antidiyabetik tedavi kullanan hastalar bir grup, oral antidiyabetik tedaviye ek olarak insülin kullanan hastalar ise diğer grup olarak sınıflandırılmıştır.

Laboratuvar verileri kapsamında hemogram ve anemi parametreleri ile biyokimyasal parametreler incelenmiştir. Hemogram ve anemi parametreleri olarak lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, serum demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyonu, ferritin ve vitamin B12 değerleri kaydedilmiştir. Biyokimyasal parametreleri olarak başvuru HbA1c değeri, glukoz, üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), sodyum, potasyum, total kolesterol, yüksek yoğunluklu

lipoprotein kolesterol (HDL-kolesterol), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-kolesterol), trigliserid, tiroid stimülan hormon (TSH), serbest tiroksin (serbest T4), vitamin D, albümin ve spot idrarda albümin/kreatinin oranı (AKO) değerlendirilmiştir.

Diyabete bağlı komplikasyonlar ve kardiyometabolik hastalık yükü, hasta kayıtları ve mevcut tanı bilgileri üzerinden değerlendirilmiştir. Kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı gibi klinik durumlar analizlerde kategorik değişkenler olarak kullanılmıştır.

3.3. ORTALAMA HBA1C DÜZEYİ VE HBA1C VARYABİLİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların son başvurudan itibaren geçmiş 2 yıllık takip dönemine ait HbA1c ölçümleri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden elde edilmiştir. HbA1c varyabilitesinin güvenilir şekilde değerlendirilebilmesi amacıyla her hasta için mevcut tüm HbA1c ölçümleri kayıt altına alınmış ve analizlerde kullanılmıştır.

Ortalama HbA1c değeri, takip süresince elde edilen tüm HbA1c ölçümlerinin aritmetik ortalaması alınarak belirlenmiştir.

HbA1c varyabilitesinin değerlendirilmesinde standart sapma (SD), varyasyon katsayısı (CV) ve ortalamadan bağımsız değişkenlik ölçütü olan Variability Independent of Mean (VIM) kullanılmıştır.

Standart sapma (SD), bireyin takip süresince elde edilen HbA1c ölçümlerinin ortalama değerden sapma derecesini göstermektedir ve aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Burada x_i her bir HbA1c ölçümünü, $\bar{x}$ ortalama HbA1c değerini ve n toplam ölçüm sayısını ifade etmektedir.

Varyasyon katsayısı (CV), standart sapmanın ortalama HbA1c değerine oranlanması ile hesaplanmış ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir:

$$CV(\%) = \frac{SD}{Ortalama\ \text{HbA1c}} \times 100$$

CV, HbA1c varyabilitesinin bireyin ortalama HbA1c düzeyine göre normalize edilmiş bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

HbA1c varyabilitesinin ortalama HbA1c düzeyinden bağımsız olarak değerlendirilebilmesi amacıyla VIM kullanılmıştır(5). VIM değeri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

$$VIM = \frac{SD}{(Ortalama\ HbA1c)^{\beta}} \times (M^{\beta})$$

Burada SD bireysel HbA1c standart sapmasını, $Ortalama\ HbA1c$ bireyin ortalama HbA1c değerini, M çalışma popülasyonundaki ortalama HbA1c değerini ve β katsayısını ifade etmektedir. β Katsayısı, logaritmik dönüşüm uygulanmış standart sapma ve ortalama HbA1c değerleri arasındaki regresyon analizinden elde edilmiştir.

Ayrıca HbA1c varyabilitesinin kırılganlık ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla hastalar CV değerlerine göre düşükten yükseğe sıralanmış ve dört çeyrek gruba (quartile) ayrılmıştır. Birinci çeyrek (Q1) en düşük HbA1c varyabilitesini, dördüncü çeyrek (Q4) ise en yüksek HbA1c varyabilitesini temsil etmektedir.

3.4. FRAILTY DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmada kırılganlık durumunun değerlendirilmesi amacıyla tüm hastalara poliklinik başvurusu sırasında FRAIL ölçeği uygulanmıştır. FRAIL ölçeği; yorgunluk (Fatigue), direnç (Resistance), yürüme kapasitesi (Ambulation), eşlik eden hastalık varlığı (Illnesses) ve kilo kaybı (Loss of Weight) olmak üzere beş bileşenden oluşmaktadır. Her bir bileşen için verilen olumlu yanıt 1 puan olarak değerlendirilmiş ve toplam FRAIL skoru 0 ile 5 arasında hesaplanmıştır (39).

Katılımcıların FRAIL ölçeği ile değerlendirilmesi poliklinik başvurusu sırasında yapılmıştır. Elde edilen yanıtlar araştırmacılar tarafından değerlendirilmiş ve her katılımcı için toplam FRAIL skoru belirlenmiştir.

Toplam FRAIL skoruna göre katılımcılar üç gruba ayrılmıştır:

- 0 puan: Kırılgan olmayan (robust)
- 1–2 puan: Kırılganlık öncesi (pre-frail)

- 3–5 puan: Kırılgan (frail)

Bununla birlikte, kırılganlık ile ilişkili faktörlerin daha güçlü ve klinik açıdan daha yalın biçimde ortaya konabilmesi amacıyla katılımcılar ayrıca kırılgan olmayan (FRAIL skoru 0–2) ve kırılgan (FRAIL skoru 3–5) olmak üzere iki grup halinde de analiz edilmiştir. İkili sınıflama ile grup sayısının azaltılması, istatistiksel gücün artırılması ve kırılganlık ile ilişkili değişkenlerin daha net değerlendirilmesi amaçlanmıştır. HbA1c düzeyi ve HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık arasındaki ilişkinin farklı sınıflama yaklaşımlarındaki tutarlılığını değerlendirmek amacıyla kırılganlık hem ikili hem de üçlü sınıflama yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmadan elde edilen verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler olarak ortalama±standart sapma, ortanca (çeyrekler arası aralık), frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi.

İki grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren veriler için Independent Samples t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veriler için One-Way ANOVA, normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Anlamlı farklılık saptanan analizlerde uygun post-hoc testler kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve gerekli durumlarda Fisher's Exact testi uygulandı.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. HbA1c varyabilitesi quartil grupları ile kırılganlık arasındaki doğrusal eğilim ilişkisinin değerlendirilmesinde Linear-by-Linear Association testi kullanıldı.

HbA1c varyabilitesinin kırılganlığı öngörmedeki performansını değerlendirmek amacıyla HbA1c-CV ve HbA1c-VIM için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizleri yapıldı ve eğri altında kalan alan (EAA), duyarlılık, özgüllük ve optimal eşik değerler hesaplandı.

Kırılganlık ile ilişkili bağımsız faktörlerin belirlenmesi amacıyla ikili lojistik regresyon ve çok kategorili (multinominal) lojistik regresyon analizleri gerçekleştirildi. Regresyon modellerine yaş, cinsiyet, diyabet tedavi şekli, eGFR, albümin, ortalama HbA1c ve HbA1c varyabilite indeksleri dahil edildi. Sonuçlar odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı (GA) ile sunuldu. HbA1c varyabilite indekslerinin kırılganlık evreleri ile ilişkisi likelihood ratio testleri ile ayrıca değerlendirildi.

Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.6. ETİK KURUL ONAYI

Araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlahan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2025/483 sayı numaralı onayının alınmasının ardından Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür (Bknz Ek-1).

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN GENEL ÖZELLIKLERI

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Toplam 250 hastanın yaş ortalaması 66,28±5,89 yıl olarak belirlenmiştir. Hastaların %68,4'ünü (n=171) kadınlar, %31,6'sını (n=79) ise erkekler oluşturmuştur. Ortalama boy uzunluğu 1,61±0,08 metre, ortalama vücut ağırlığı 79,30±13,33 kg olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi ise 30,46±5,08 kg/m² bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların Demografik ve Antropometrik Özellikleri

	Hastalar (n=250)
Yaş (yıl)	66,28±5,89 [a]
Cinsiyet	
Kadın	171 (%68,4)
Erkek	79 (%31,6)
Boy (metre)	1,61±0,08 [a]
Vücut ağırlığı (kg)	79,30±13,33 [a]
VKİ (kg/m^2)	30,46±5,08 [a]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]. VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Hastaların eğitim durumları incelendiğinde, %31,2'sinin okuryazar olmadığı, %65,2'sinin ilkokul-lise düzeyinde eğitime sahip olduğu ve %3,6'sının üniversite mezunu olduğu belirlenmiştir. Gelir durumuna göre hastaların büyük çoğunluğunun (%90,4) asgari ücret düzeyinde gelire sahip olduğu, %5,6'sının asgari ücretin üzerinde gelir elde ettiği ve %4'ünün asgari ücret düzeyinin altında geliri olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastaların %10,4'ünün sigara kullandığı, %1,6'sının ise alkol tükettiği belirlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Alışkanlıkları

	Hastalar (n=250)
Eğitim durumu	
Okuryazar değil	78 (%31,2)
İlkokul – lise	163 (%65,2)
Üniversite	9 (%3,6)
Gelir durumu	
Asgari ücret altı	10 (%4)
Asgari ücret	226 (%90,4)
Asgari ücret üstü	14 (%5,6)
Sigara kullanımı	26 (%10,4)
Alkol tüketimi	4 (%1,6)

Komorbid hastalık dağılımı Tablo 7'de özetlenmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda (%98,4) diabetes mellitus dışında en az bir ek kronik hastalık bulunduğu saptanmıştır. En sık görülen komorbid hastalık hiperlipidemi (%92) olup, bunu hipertansiyon (%84,4) izlemektedir. Kronik böbrek hastalığı hastaların %38,4 ünde, koroner arter hastalığı hastaların %27,2'sinde görülürken, astım/KOAH varlığı %14,4 olarak belirlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Komorbid Hastalıklarının Dağılımı

	Hastalar (n=250)
Komorbid hastalık varlığı (DM dışı)	246 (%98,4)
Hiperlipidemi	230 (%92)
Hipertansiyon	211 (%84,4)
Kronik Böbrek Hastalığı	96 (%38,4)
Koroner Arter Hastalığı	68 (%27,2)
Astım/KOAH	36 (%14,4)

DM: Diabetes Mellitus, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Hastaların mevcut diyabet tedavilerinin dağılımı Tablo 8'de verilmiştir. Hastaların %58,4'ünün yalnızca oral antidiyabetik tedavi kullandığı, %41,6'sının ise oral antidiyabetik tedaviye ek olarak insülin tedavisi aldığı belirlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Diyabet Tedavisine Göre Grupların Dağılımı

	Hastalar (n=250)
Oral Antidiyabetik Tedavi	146 (%58,4)
Oral Antidiyabetik ve İnsülin Tedavisi	104 (%41,6)

Hastaların hemogram ve anemi parametreleri Tablo 9'da gösterilmiştir. Hastaların median lökosit değeri 7,60 (6,60–8,90)×10³/µL, ortalama hemoglobin değeri 13,14±1,68 g/dL ve ortalama hematokrit değeri %40,07±4,90 olarak saptanmıştır. Median trombosit değeri 239 (201–284)×10³/µL bulunmuştur. Demir metabolizması parametreleri incelendiğinde median serum demir düzeyi 66 (48–87) µg/dL, ortalama demir bağlama kapasitesi 298,04±69,26 µg/dL, median transferrin satürasyonu %17,79 (13,12–25,04) ve median ferritin düzeyi 38 (22–76,25) ng/mL olarak belirlenmiştir. Hastaların median vitamin B12 düzeyi ise 371 (300,75–470,25) pg/mL olarak saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların Hemogram ve Anemi Parametreleri

	Hastalar (n=250)
Lökosit (10^3/µL)	7,60 [6,60-8,90] [a]
Hemoglobin (gr/dl)	13,14±1,68 [b]
Hematokrit (%)	40,07±4,90 [b]
Trombosit (10^3/µL)	239 [201-284] [a]
Demir (µg/dl)	66[48-87] [a]
Demir Bağlama Kapasitesi (µg/dl)	298,04±69,26 [b]
Transferrin Satürasyonu (%)	17,79 [13,12-25,04] [a]
Ferritin (ng/ml)	38 [22-76,25] [a]
Vitamin B12 (pg/ml)	371 [300,75-470,25] [a]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma

Hastaların başvuru HbA1c düzeyleri ve biyokimyasal parametreleri Tablo 10'da gösterilmiştir. Hastaların ortalama HbA1c değeri %7,87±1,49 olarak saptanmıştır. Ortanca glukoz düzeyi 138 [111–189] mg/dL, ortanca üre düzeyi 35,50 [29–43,25] mg/dL ve ortanca kreatinin düzeyi 0,80 [0,69–1,00] mg/dL olarak bulunmuştur. Hastaların ortanca GFR değeri 81 [62–92] ml/dk/1,73 m² olarak belirlenmiştir (Tablo 10).

Karaciğer fonksiyon testleri incelendiğinde ortanca ALT düzeyi 16 [12–21] IU/L ve ortanca AST düzeyi 16 [13–21] IU/L olarak saptanmıştır. Elektrolit

parametrelerinden ortanca sodyum düzeyi 140 [138–141,25] mEq/L ve ortanca potasyum düzeyi 4,50 [4,30–4,80] mEq/L bulunmuştur (Tablo 10).

Lipid parametreleri değerlendirildiğinde ortalama total kolesterol düzeyi 177,02±40,44 mg/dL, ortanca HDL-kolesterol düzeyi 46 [39–55,25] mg/dL, ortanca LDL-kolesterol düzeyi 91,50 [73–122] mg/dL ve ortanca trigliserid düzeyi 134,50 [93–188,25] mg/dL olarak belirlenmiştir. Ortanca TSH düzeyi 1,80 [1,17–2,92] mIU/L, ortanca serbest T4 düzeyi 1,20 [1,10–1,35] ng/mL ve ortanca vitamin D düzeyi 24 [16,75–33] ng/mL olarak saptanmıştır. Hastaların ortanca albümin düzeyi 4,40 [4,20–4,60] g/dL ve spot idrarda ortanca AKO değeri 12 [6–41] mg/gr kreatinin olarak bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Son Muayene Başvuru Biyokimyasal Parametreleri

	Hastalar (n=250)
HbA1c (%)	7,87±1,49 [a]
Glukoz (mg/dl)	138 [111-189] [b]
Üre (mg/dl)	35,50 [29-43,25] [b]
Kreatinin (mg/dl)	0,80 [0,69-1,00] [b]
GFR (ml/dk/1,73 m²)	81 [62-92] [b]
ALT (IU/L)	16 [12-21] [b]
AST (IU/L)	16 [13-21] [b]
Sodyum (mEq/L)	140 [138-141,25] [b]
Potasyum (mEq/L)	4,50 [4,30-4,80] [b]
Total Kolesterol (mg/dl)	177,02±40,44 [a]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	46 [39-55,25] [b]
LDL-Kolesterol (mg/dl)	91,50 [73-122] [b]
Trigliserid (mg/dl)	134,50 [93-188,25] [b]
TSH (mIU/L)	1,80 [1,17-2,92] [b]
Serbest T4 (ng/ml)	1,20 [1,10-1,35] [b]
Vitamin D (ng/ml)	24 [16,75-33] [b]
Albümin (gr/dl)	4,40 [4,20-4,60] [b]
Spot idrarda AKO (mg/gr kreatinin)	12 [6-41] [a]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]. GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, AKO: Albümin Kreatinin Oranı

Hastaların HbA1c düzeyleri, HbA1c varyabilitesi ve HbA1c ölçüm sayıları Tablo 11'de gösterilmiştir. Hastaların ortalama başvuru HbA1c değeri %7,84±1,52 ve ortalama HbA1c değeri %7,87±1,35 olarak saptanmıştır. Ortanca SD HbA1c değeri 0,46 [0,31–0,83], ortanca CV HbA1c değeri 6,10 [4,27–9,76] ve ortanca VIM HbA1c değeri 1,46 [0,87–2,86] olarak bulunmuştur. (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların 2 Yıllık Ortalama HbA1c Düzeyleri ve HbA1c Varyabilitesi Değerleri

	Hastalar (n=250)
HbA1c (başvuru) (%)	7,84±1,52 [a]
Ortalama HbA1c (%)	7,87±1,35 [a]
SD HbA1c (%)	0,46 [0,31-0,83] [b]
CV HbA1c (%)	6,098 [4,265-9,764] [b]
VIM HbA1c (%)	1,46 [0,87-2,86] [b]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]. SD: Standart Sapma, CV: Varyasyon katsayısı, VIM: Variability Independent of the Mean (Ortalamadan bağımsız değişkenlik ölçüsü)

HbA1c varyabilitesine göre oluşturulan quartile grupları Tablo 12'de gösterilmiştir. CV HbA1c değerlerine göre hastalar dört eşit gruba ayrılmıştır. Q1 grubunda CV HbA1c değeri ≤4,265 olan 62 (%24,8) hasta, Q2 grubunda CV HbA1c değeri>4,265 ile ≤6,098 arasında olan 63 (%25,2) hasta, Q3 grubunda CV HbA1c değeri>6,098 ile ≤9,764 arasında olan 63 (%25,2) hasta ve Q4 grubunda CV HbA1c değeri>9,764 olan 62 (%24,8) hasta yer almıştır (Tablo 12).

Tablo 12. HbA1c Varyabilitesi Quartile Grupları

	CV HbA1c Aralığı (%)	**Hasta Grubu (n=250)**
Q1 Grup	≤ 4,265	62 (%24,8)
Q2 Grup	> 4,265- ≤ 6,098	63 (%25,2)
Q3 Grup	> 6,098- ≤ 9,764	63 (%25,2)
Q4 Grup	> 9,764	62 (%24,8)

CV: Varyasyon katsayısı

Hastaların FRAIL kırılganlık indeksi puanları ve kırılganlık durumları Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Hastaların ortanca FRAIL kırılganlık indeksi puanı 2 [0–3] olarak saptanmıştır. FRAIL kırılganlık indeksine göre hastaların 68'i (%27,2) kırılgan olmayan, 111'i (%44,4) kırılganlık öncesi ve 71'i (%28,4) kırılgan olarak değerlendirilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların FRAIL Skoru ve Kırılganlık Durumu

	Hastalar (n=250)
FRAIL Kırılganlık İndeksi puanı	2 [0-3] [a]
Kırılganlık durumu	
Kırılgan olmayan	68 (%27,2)
Kırılganlık öncesi	111 (%44,4)
Kırılgan	71 (%28,4)

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark].

4.2. KIRILGANLIK DURUMUNA GÖRE GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların kırılganlık durumuna göre demografik özellikleri değerlendirildiğinde, yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0,008**). Kırılgan hastaların yaş ortalaması, kırılgan olmayan hastalara göre daha yüksekti (Tablo 14).

Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu (**p=0,006**). Kadın cinsiyet oranı kırılganlık öncesi ve kırılgan hasta gruplarında daha yüksek saptanırken, erkek cinsiyet oranı kırılgan olmayan grupta daha yüksek bulundu (Tablo 14).

Boy uzunluğu açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptandı (**p=0,010**). Kırılgan olmayan hastaların boy uzunluğu, kırılganlık öncesi olan ve kırılgan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü. Vücut ağırlığı ve VKİ açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların Kırılganlık Durumuna Göre Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Kırılgan Olmayan Hastalar (n=68)	Kırılganlık öncesi Hastalar (n=111)	Kırılgan Hastalar (n=71)	p
Yaş (yıl)	64,81±4,61 [a,k]	66,15±5,99 [a]	67,87±6,48 [a,k]	**0,008 [b,*]**
Cinsiyet				**0,006 [c,*]**
Kadın	36 (%52,9) ł	81 (%73)	54 (%76,1)	
Erkek	32 (%47,1) ł	30 (%27)	17 (%23,9)	
Boy (metre)	1,63±0,08 [a,k,l]	1,60±0,08 [a,k]	1,59±0,08 [a,l]	**0,010 [b,*]**
Vücut ağırlığı (kg)	79,47±13,48 [a]	78,87±12,87 [a]	79,79±14,05 [a]	0,897 [b]
VKİ (kg/m^2)	29,68±4,55 [a]	30,73±4,76 [a]	30,79±5,96 [a]	0,328 [b]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: ANOVA Test (Anlamlılık durumunda post hoc: Bonferroni test), c: Chi-Square Test. ł: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren simge. k,l: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Hastaların kırılganlık durumuna göre sosyodemografik özellikleri değerlendirildiğinde, eğitim düzeyi ve gelir durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Sigara kullanımı ve alkol tüketimi açısından da kırılgan ve kırılgan olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların Kırılganlık Durumuna Göre Sosyodemografik Özellikleri ve Alışkanlıklarının Karşılaştırılması

	Kırılgan Olmayan Hastalar (n=68)	Kırılganlık öncesi Hastalar (n=111)	Kırılgan Hastalar (n=71)	p
Eğitim durumu				0,066 [a]
Okuryazar değil	14 (%20,6)	36 (%32,4)	28 (%39,4)	
İlkokul – lise	49 (%72,1)	72 (%64,9)	42 (%59,2)	
Üniversite	5 (%7,4)	3 (%2,7)	1 (%1,4)	
Gelir durumu				0,196 [a]
Asgari ücret altı	4 (%5,9)	5 (%4,5)	1 (%1,4)	
Asgari ücret	57 (%83,8)	102 (%91,9)	67 (%94,4)	
Asgari ücret üstü	7 (%10,3)	4 (%3,6)	3 (%4,2)	
Sigara kullanımı	7 (%10,3)	12 (%10,8)	7 (%9,9)	0,979 [a]
Alkol tüketimi	2 (%2,9)	1 (%0,9)	1 (%1,4)	0,592 [a]

a: Chi-Square Test

Hastaların kırılganlık durumuna göre komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde, hiperlipidemi, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve astım/KOAH sıklığının gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı (**p=0,019, p<0,001, p=0,020, p=0,001**). Hiperlipidemi ve hipertansiyon kırılgan hastalarda daha sık görüldüğü belirlendi. Kronik böbrek hastalığı ve Astım/KOAH sıklığının ise kırılgan olmayan hasta gruplarında daha düşük olduğu görüldü (Tablo 16).

Komorbid hastalık varlığı ve koroner arter hastalığı açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların Kırılganlık Durumuna Göre Komorbid Hastalıkların Karşılaştırılması

	Kırılgan Olmayan Hastalar (n=68)	**Kırılganlık öncesi Hastalar (n=111)**	**Kırılgan Hastalar (n=71)**	**p**
Komorbid hastalık varlığı (DM dışı)	66 (%97,1)	109 (%98,2)	71 (%100)	0,230 [a]
Hiperlipidemi	60 (%88,2)	100 (%90,1)	70 (%98,6) ł	**0,019 [a,*]**
Hipertansiyon	47 (%69,1)	96 (%86,5)	68 (%95,8) ł	**<0,001 [a,*]**
KBH	19 (%27,9) ł	41 (%36,9)	36 (%50,7)	**0,020 [a,*]**
Koroner Arter Hastalığı	14 (%20,6)	31 (%27,9)	23 (%32,4)	0,279 [a]
Astım/KOAH	2 (%2,9) ł	19 (%17,1)	15 (%21,1)	**0,001 [a,*]**

a: Chi-Square Test. ł: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren simge. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).
DM: Diabetes Mellitus, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Hastaların kırılganlık durumuna göre mevcut diyabet tedavileri değerlendirildiğinde, tedavi şekli açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p<0,001**). Oral antidiyabetik ve insülin tedavisi kullanımının kırılgan hastalarda daha sık olduğu görülürken, yalnızca oral antidiyabetik tedavi kullanımının kırılgan olmayan hastalarda daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların Kırılganlık Durumuna Göre Mevcut Diyabet **Tedavilerinin** Karşılaştırılması

	Kırılgan Olmayan Hastalar (n=68)	**Kırılganlık öncesi Hastalar (n=111)**	**Kırılgan Hastalar (n=71)**	**p**
Tedavi şekli				**<0,001[a,*]**
Oral Antidiyabetik Tedavi	52 (%76,5) ł	68 (%61,3)	26 (%36,6)	
Oral Antidiyabetik ve İnsülin Tedavisi	16 (%23,5)	43 (%38,7)	45 (%63,4) ł	

a: Chi-Square Test. ł: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren simge. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastaların kırılganlık durumuna göre hemogram ve anemi parametreleri değerlendirildiğinde, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p<0,001, p<0,001**). Hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin kırılgan olmayan hastalarda daha yüksek, kırılgan hastalarda ise daha düşük olduğu görüldü (Tablo 18).

Trombosit düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu (**p=0,010**). Kırılgan olmayan hastalarda trombosit düzeyi, kırılganlık öncesi olan hastalarda ve kırılgan hastalarda daha düşük saptandı. Ayrıca serum demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi ve transferrin satürasyonu açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu belirlendi (**p=0,001, p=0,025, p=0,001**). Serum demir düzeyi ve transferrin satürasyonunun kırılgan olmayan hastalarda daha yüksek olduğu görüldü. Demir bağlama kapasitesi kırılgan olmayan hastalarda, kırılganlık öncesi hastalara göre daha düşük saptandı (Tablo 18).

Lökosit, ferritin ve vitamin B12 düzeyleri açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların Kırılganlık Durumuna Göre Hemogram ve Anemi Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Kırılgan Olmayan Hastalar (n=68)	**Kırılganlık öncesi Hastalar (n=111)**	**Kırılgan Hastalar (n=71)**	**p**
Lökosit (10^3/µL)	7,50 [6,20-9] [a]	7,70 [6,70-8,70] [a]	7,20 [6,30-8,70] [a]	0,460 [c]
Hemoglobin (gr/dl)	14,06±1,57 [b,k,l]	13,02±1,65 [b,l,m]	12,44±1,45 [b,k,m]	**<0,001 [d,*]**
Hematokrit (%)	42,87±4,58 [b,k,l]	39,66±4,68 [b,k]	38,06±4,38 [b,l]	**<0,001 [d,*]**
Trombosit (10^3/µL)	219 [194-251] [a,k,l]	242[210-291] [a,k]	255 [201-299] [a,l]	**0,010 [c,*]**
Demir (µg/dl)	80 [58-94,50] [a,k,l]	60 [47-81] [a,k]	59,50 [44-83,25] [a,l]	**0,001 [c,*]**
DBK (µg/dl)	283,48±61,88 [b,k]	310,94±63,16 [b,k]	291,26±81,51 [b]	**0,025 [d,*]**
Transferrin Satürasyonu (%)	22,59 [16,14-27,65] [a,k,l]	15,84 [12,48-22,12] [a,k]	17,75 [11,86-25,25] [a,l]	**0,001 [c,*]**
Ferritin (ng/ml)	43,50 [28,75-91] [a]	33,50 [18,75-72,75] [a]	27 [18-76] [a]	0,152 [c]
Vitamin B12 (pg/ml)	364,50 [290,25-482,75] [a]	377 [300-470] [a]	372 [313-469] [a]	0,824 [c]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Kruskal-Wallis Test (post hoc: Mann-Whitney U Test), d: ANOVA Test (Anlamlılık durumunda post hoc: Bonferroni Test). k,l,m: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). DBK: Demir Bağlama Kapasitesi.

Hastaların kırılganlık durumuna göre biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde, üre düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0,006**). Üre düzeyinin kırılgan hastalarda daha yüksek olduğu görüldü. GFR düzeyi açısından da anlamlı farklılık bulundu (**p<0,001**). GFR düzeyi kırılgan olmayan hastalarda daha yüksek iken, GFR kırılgan hastalarda daha düşük olduğu saptandı (Tablo 19).

Sodyum ve potasyum düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu (**p=0,002, p=0,004**). Sodyum düzeyi kırılgan olmayan hastalarda daha yüksek saptandı. Potasyum düzeyi, kırılganlık öncesi hastalarda kırılgan olmayan hastalara göre daha yüksek saptandı (Tablo 19).

Albümin düzeyi ve spot idrarda AKO değeri açısından da anlamlı farklılık saptandı (**p=0,001, p=0,006**). Albümin düzeyinin kırılgan hastalarda daha düşük, spot idrarda AKO değerinin ise daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 19).

HbA1c, glukoz, kreatinin, ALT, AST, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, TSH, serbest T4 ve vitamin D düzeyleri açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların Kırılganlık Durumuna Göre Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

	Kırılgan Olmayan Hastalar (n=68)	**Kırılganlık öncesi Hastalar (n=111)**	**Kırılgan Hastalar (n=71)**	**p**
HbA1c (%)	7,98±1,55 [a]	7,93±1,50 [a]	7,67±1,42 [a]	0,413 [c]
Glukoz (mg/dl)	139 [117,25-182] [b]	138 [111-195] [b]	132 [111-179] [b]	0,791 [d]
Üre (mg/dl)	34,50 [29-40] [b,k]	34 [29-44] [b,l]	40 [31-50] [b,k,l]	**0,006** [d,*]
Kreatinin (mg/dl)	0,80 [0,67-0,99] [b]	0,80 [0,70-0,98] [b]	0,84 [0,70-1,26] [b]	0,118 [d]
GFR (ml/dk/1,73 m²)	87 [76-93] [b,k,l]	81 [62-92] [b,k,m]	70 [54-87] [b,l,m]	**<0,001** [d,*]
ALT (IU/L)	16 [12,25-23,75] [b]	16 [12-21] [b]	17 [14-21] [b]	0,546 [d]
AST (IU/L)	15 [14-21] [b]	16 [13-21] [b]	17 [14-21] [b]	0,673 [d]
Sodyum (mEq/L)	141 [139-142] [b,k,l]	139 [138-141] [b,k]	140 [137-141] [b,l]	**0,002** [d,*]
Potasyum (mEq/L)	4,39±0,35 [a,k]	4,58±0,41 [a,k]	4,53±0,37 [a]	**0,004** [c,*]
Total Kolesterol (mg/dl)	175,50±36,86 [a]	174,32±41,33 [a]	182,68±42,28 [a]	0,374 [c]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	49 [40-54,75] [b]	46 [38-56] [b]	44 [39-56] [b]	0,651 [d]
LDL-Kolesterol (mg/dl)	95,50 [70,50-118,75] [b]	90 [73-120] [b]	94 [74-131] [b]	0,481 [d]
Trigliserid (mg/dl)	128,50 [87-180,50] [b]	138 [93-185] [b]	150 [103-200] [b]	0,216 [d]
TSH (mIU/L)	1,85 [1,10-3,37] [b]	1,70 [1,10-2,70] [b]	1,88 [1,43-3,30] [b]	0,188 [d]
Serbest T4 (ng/ml)	1,20 [1,10-1,36] [b]	1,20 [1,10-1,30] [b]	1,20 [1,10-1,40] [b]	0,747 [d]
Vitamin D (ng/ml)	25 [16,75-33,25] [b]	24 [17,50-33] [b]	24 [16-32] [b]	0,841 [d]
Albümin (gr/dl)	4,50 [4,40-4,60] [b,k]	4,40 [4,30-4,60] [b,l]	4,30 [4,10-4,50] [b,k,l]	**0,001** [d,*]
Spot idrarda AKO (mg/gr kreatinin)	9 [4-24] [a,k]	10,50 [5,30-41] [a,l]	28 [8-57,25] [a,k,l]	**0,006** [d,*]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: ANOVA Test (Anlamlılık durumunda post hoc: Bonferroni Test), d: Kruskal-Wallis Test (post hoc: Mann-Whitney U Test). k,l,m: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, AKO: Albümin Kreatinin Oranı

Hastaların kırılganlık durumuna göre HbA1c düzeyleri ve HbA1c varyabilitesi parametreleri değerlendirildiğinde, başvuru HbA1c, ortalama HbA1c, SD HbA1c, CV HbA1c ve VIM HbA1c değerleri açısından gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p<0,001**). Bu parametrelerin kırılgan hastalarda daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 20).

HbA1c varyabilitesi quartile grupları değerlendirildiğinde, düşük HbA1c varyabilitesi gruplarında kırılgan olmayan hasta oranının daha yüksek olduğu, yüksek HbA1c varyabilitesi gruplarında ise kırılgan hasta oranının arttığı görüldü (**p=0,001**). Doğrusal eğilim analizinde HbA1c varyabilitesi arttıkça kırılganlık sıklığının anlamlı olarak arttığı gösterildi (**p=0,001**) (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların Kırılganlık Durumuna Göre 2 Yıllık Ortalama HbA1c Düzeyleri ve HbA1c Varyabilitesi Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Kırılgan Olmayan Hastalar (n=68)	**Kırılganlık öncesi Hastalar(n=111)**	**Kırılgan Hastalar (n=71)**	**p**
HbA1c (başvuru) (%)	7,40±1,05 [a,k]	7,73±1,36 [a,l]	8,42±1,92 [a,k,l]	**<0,001** [c,*]
Ortalama HbA1c (%)	7,44±1,05 [a,k]	7,76±1,25 [a,l]	8,46±1,55 [a,k,l]	**<0,001** [c,*]
SD HbA1c (%)	0,37 [0,27-0,57] [b,k]	0,45 [0,28-0,75] [b,l]	0,72 [0,45-1,19] [b,k,l]	**<0,001** [d,*]
CV HbA1c (%)	5,22 [3,79-8,01] [b,k]	5,75 [4,20-8,83] [b,l]	8,82 [5,48-12,33] [b,k,l]	**<0,001** [d,*]
VIM HbA1c (%)	1,15 [0,80-1,77] [b,k]	1,36 [0,75-2,69] [b,l]	2,37 [1,30-4,23] [b,k,l]	**<0,001** [d,*]
HbA1c varyabilitesi quartile grupları (CV'ye göre)				**0,001** [e,f,*]
Q1 (n=62)	23 (%33,8) ł	29 (%26,1)	10 (%14,1)	
Q2 (n=63)	22 (%32,4)	31 (%27,9)	10 (%14,1) ł	
Q3 (n=63)	12 (%17,6)	29 (%26,1)	22 (%31)	
Q4 (n=62)	11 (%16,2)	22 (%19,8)	29 (%40,8) ł	

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: ANOVA Test (Anlamlılık durumunda post hoc: Bonferroni Test), d: Kruskal-Wallis Test (post hoc: Mann-Whitney U Test), e: Chi-Square Test, f: Doğrusal eğilim analizi (Linear-by-linear association). k,l,m: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler. ł : Gruplar arasında anlamlı farklılıkları gösteren simge. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). SD: Standart Sapma, CV: Varyasyon katsayısı.

4.3. HBA1C VARYABİLİTESİ QUARTİLE GRUPLARINA GÖRE ANALİZLER

Hastaların HbA1c varyabilitesi quartile gruplarına göre spot idrar albümin/kreatinin oranı (AKO) düzeyleri başvuru ve kontrol dönemlerinde karşılaştırılmıştır. Grup içi değerlendirmelerde tüm quartil gruplarında başvuru ve kontrol AKO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Q1 için p=0,917, Q2 için p=0,824, Q3 için p=0,533, Q4 için p=0,075) (Tablo 21).

Kontrol ve başvuru değerleri arasındaki değişimi göstermek amacıyla hesaplanan delta AKO (Kontrol−Başvuru) değerleri quartil grupları arasında karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 21).

Tablo 21. HbA1c Varyabilitesi Quartile Gruplarına Göre Spot İdrar AKO Değişiminin Karşılaştırılması

	Q1 Grubu (n=62)	**Q2 Grubu (n=63)**	**Q3 Grubu (n=63)**	**Q4 Grubu (n=62)**
Spot idrarda AKO (mg/gr kreatinin)				
Başvuru	11 [5-39] [a]	11 [6-42] [a]	20 [7-50,75] [a]	17 [7-59,50] [a]
Kontrol	11 [4-45] [a]	10 [5,75-23,25] [a]	24 [6,25-55,75] [a]	11 [6,40-40,50] [a]
p	0,917 [b]	0,824 [b]	0,533 [b]	0,075 [b]
Spot idrarda AKO (mg/gr kreatinin)				
Delta AKO (Kontrol-Başvuru)	0 [(-) 6,65 – 7,50] [a]	0 [(-) 6,50 – 6,25] [a]	(-) 0,50 [(-) 17,50 – 10] [a]	(-) 2 [(-) 23,50 – 5] [a]
p	0,559 [c]			

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Wilcoxon Test, c: Kruskal-Wallis Test *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). AKO: Albümin Kreatinin Oranı

HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla quartile grupları FRAIL skoru ile birlikte hem ikili hem de üçlü kırılganlık sınıflamaları açısından karşılaştırılmıştır. İkili sınıflama, kırılgan hastaların daha net

ortaya konulabilmesi ve sonuçların klinik yorumunu kolaylaştırması nedeniyle ayrıca değerlendirilmiştir. Bu sayede elde edilen bulguların farklı kırılganlık sınıflamalarındaki tutarlılığı incelenmiştir (Tablo 22).

Tablo 22. HbA1c Varyabilitesi Quartile Gruplarına Göre FRAIL Skoru ve Kırılganlık Durumunun Karşılaştırılması

	Q1 Grubu (n=62)	**Q2 Grubu (n=63)**	**Q3 Grubu (n=63)**	**Q4 Grubu (n=62)**	**p**
FRAIL Kırılganlık İndeksi puanı	1 [0-2] [a,k,l]	1 [0-2] [a,m,n]	2 [1-3] [a,k,m]	2 [1-3] [a,l,n]	**<0,001 [b,*]**
Kırılganlık durumu (2'li)					**<0,001 [c,d,*]**
Kırılgan değil	52 (%83,9) ł	53 (%84,1) ł	41 (%65,1)	33 (%53,2)	
Kırılgan	10 (%16,1)	10 (%15,9)	22 (%34,9)	29 (%46,8) ł	
Kırılganlık durumu (3'lü)					**0,001 [c,d,*]**
Kırılgan değil	23 (%37,1) [x]	22 (%34,9) [x]	12 (%19)	11 (%17,7)	
Kırılganlık öncesi	29 (%46,8)	31 (%49,2)	29 (%46)	22 (%35,5)	
Kırılgan	10 (%16,1)	10 (%15,9)	22 (%34,9) [y]	29 (%46,8) [y]	

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Kruskal-Wallis Test (Anlamlılık durumunda Post Hoc: Mann-Whitney U Test), c: Chi-Square Test, d: Doğrusal eğilim analizi (Linear-by-linear association). k,l,m,n: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler. ł: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildiren harfler. x,y: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları bildirmeyen harfler. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 22'de HbA1c varyabilitesi quartile gruplarına göre FRAIL skoru ve kırılganlık durumu gösterilmiştir. FRAIL skoru quartile grupları arasında anlamlı farklılık göstermiş olup, Q3 ve Q4 gruplarında Q1 ve Q2 gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). İkili ve üçlü kırılganlık sınıflamalarında da HbA1c varyabilitesi arttıkça kırılgan hasta oranının arttığı saptanmıştır. Doğrusal eğilim analizinde HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (sırasıyla p<0,001 ve p=0,001).

4.4. KORELASYON ANALİZLERİ

Hastaların FRAIL kırılganlık indeksi puanı ile HbA1c düzeyi ve HbA1c varyabilitesi parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, ortalama HbA1c, SD HbA1c, CV HbA1c ve VIM HbA1c değerleri ile FRAIL kırılganlık indeksi puanı arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001**) (Tablo 23).

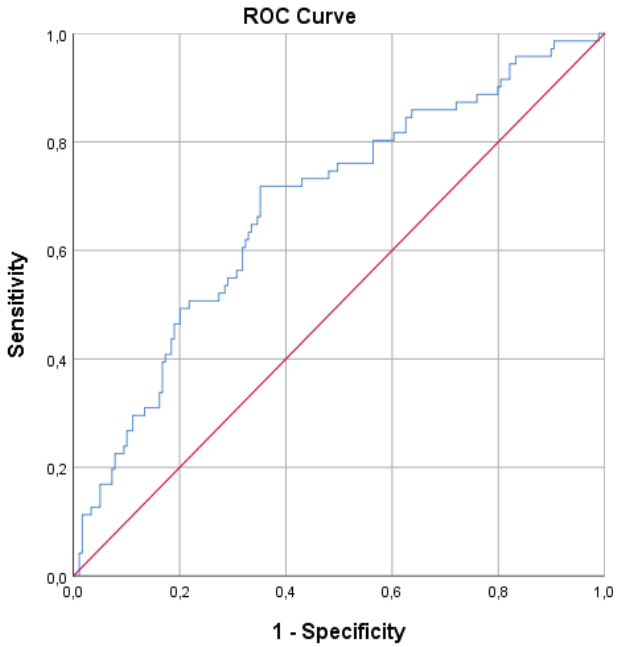
Tablo 23. Hastaların FRAIL Kırılganlık İndeksi ile HbA1c Düzeyi ve HbA1c Varyabilitesi Arasındaki Korelasyon Analizi

	FRAIL Kırılganlık İndeksi puanı	
	r	**p**
Ortalama HbA1c	**0,254**	**<0,001 ***
SD HbA1c	**0,273**	**<0,001 ***
CV HbA1c	**0,254**	**<0,001 ***
VIM HbA1c	**0,277**	**<0,001 ***

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman's korelasyon. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). SD: Standart Sapma, CV: Varyasyon katsayısı , VIM: Variability Independent of the Mean (Ortalamadan bağımsız değişkenlik ölçüsü)

4.5. ROC ANALİZİ

CV HbA1c'nin kırılganlığı öngörmedeki tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirildiğinde, CV HbA1c'nin kırılganlığı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı ayırt edici güce sahip olduğu saptandı (EAA=0,682; %95 GA: 0,608–0,756; **p<0,001**). ROC analizine göre optimal eşik değer 6,51 olarak belirlendi. Bu eşik değerde sensitivite %71,8 ve spesifite %64,8 olarak bulundu (Tablo 24, Şekil 2).



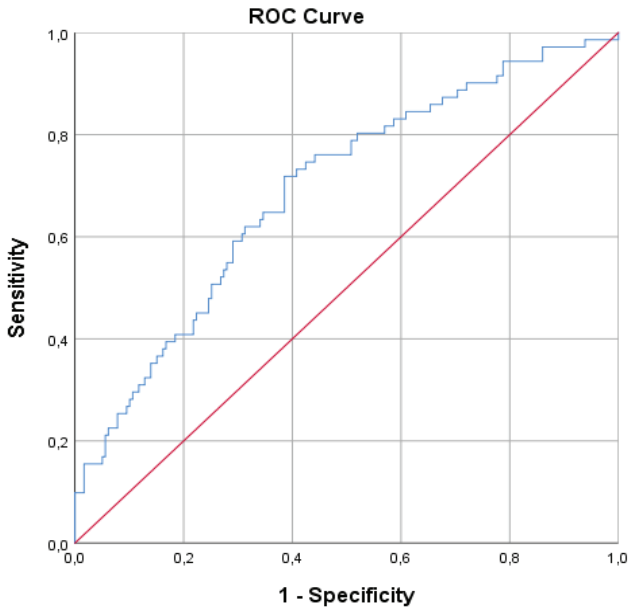
Şekil 2. CV HbA1c'nin Kırılganlığı Öngörmedeki ROC Eğrisi

Tablo 24. CV HbA1c'nin Kırılganlığı Öngörmedeki Tanısal Performansının ROC Analizi ile Değerlendirilmesi

	EAA (%95 Güven Aralığı)	**Eşik Değer**	**Sensitivite (%)**	**Spesifite (%)**	**p**
CV HbA1c	0,682 (0,608-0,756)	6,51	71,8	64,8	**<0,001 ***
* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)					

CV: Varyasyon katsayısı, EAA: Eğri Altında Alan.

VIM HbA1c'nin kırılganlığı öngörmedeki tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirildiğinde, VIM HbA1c'nin kırılganlığı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı ayırt edici güce sahip olduğu saptandı (EAA=0,691; %95 GA: 0,619–0,764; p<0,001). ROC analizine göre optimal eşik değer 1,53 olarak belirlendi. Bu eşik değerde sensitivite %71,8 ve spesifite %61,5 olarak bulundu (Tablo 25, Şekil 3).



Şekil 3. VIM HbA1c'nin Kırılganlığı Öngörmedeki ROC Eğrisi

Tablo 25. VIM HbA1c'nin Kırılganlığı Öngörmedeki Tanısal Performansının ROC Analizi ile Değerlendirilmesi

	EAA (%95 Güven Aralığı)	**Eşik Değer**	**Sensitivite (%)**	**Spesifite (%)**	**p**
VIM HbA1c	0,691 (0,619-0,764)	1,53	71,8	61,5	**<0,001 ***
* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)					

VIM: Ortalama değerden bağımsız varyabilite indeksi (Variability Independent of the Mean, EAA: Eğri Altında Alan.

4.6. LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, HbA1c varyabilitesi kırılganlık ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu (**p=0,004**). HbA1c varyabilitesindeki her 1 birim artışın kırılganlık görülme olasılığını yaklaşık %9 artırdığı saptandı (OR=1,091; %95 GA: 1,028–1,158). Buna karşın ortalama HbA1c düzeyi kırılganlık ile bağımsız ilişkili bulunmadı (**p=0,577**)(Tablo 26).

Kadın cinsiyet ve OAD+insülin tedavisi de kırılganlık için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Kadın cinsiyetin kırılganlık riskini yaklaşık 2,7 kat (OR=2,666; %95 GA: 1,267–5,611; **p=0,010**), OAD+insülin tedavisinin ise yaklaşık 2,1 kat artırdığı gösterildi (OR=2,122; %95 GA: 1,027–4,386; p=0,042). Ayrıca

düşük eGFR düzeyi de kırılganlık ile anlamlı ilişkili bulundu (**p=0,044**). Yaş, albümin düzeyi ve ortalama HbA1c değeri açısından bağımsız anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 26).

Tablo 26. Kırılganlık ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi (HbA1c CV Modeli)

	Exp(B) (OR)	**95% Güven Aralığı (CI)**	**p**
Yaş	1,038	0,984 – 1,096	0,171
Kadın cinsiyet	2,666	1,267 – 5,611	**0,010***
OAD+İnsülin tedavisi	2,122	1,027 – 4,386	**0,042***
eGFR	0,983	0,967 – 0,999	**0,044***
Albümin	0,373	0,128 – 1,091	0,072
Ortalama HbA1c	1,084	0,816 – 1,440	0,577
HbA1c varyabilitesi	1,091	1,028 – 1,158	**0,004***

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). Bağımlı değişken: kırılganlık durumu; FRAIL skoru 0–2 olan hastalar kırılgan değil, FRAIL skoru 3–5 olan hastalar kırılgan olarak kodlanmıştır. Model uyumu Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirildi ve modelin iyi uyum gösterdiği saptandı (p=0,959). Modelin açıklayıcılığı Nagelkerke R^2=0,266 olarak bulundu. Multicollinearity analizinde bağımsız değişkenler arasında anlamlı multicollinearity saptanmadı (tüm VIF değerleri <2). CV: Varyasyon katsayısı, OAD: Oral Antidiyabetik, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı.

Çok kategorili lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre HbA1c-CV, kırılganlık evreleri ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu. Frail grup referans kategori olarak alındığında HbA1c-CV düzeyindeki artış, non-frail grubunda yer alma olasılığı ile ters yönde ilişkiliydi (OR=0,910; %95 CI: 0,845–0,980; p=0,012). Benzer şekilde HbA1c-CV düzeyindeki artış, pre-frail grubunda yer alma olasılığı ile de ters yönde ilişkili bulundu (OR=0,912; %95 CI: 0,858–0,969; p=0,003). HbA1c-CV düzeyindeki artışın, frail gruba kıyasla non-frail ve pre-frail gruplarda yer alma olasılığının azalması ile ilişkili olduğu ve glisemik değişkenliğin kırılganlık evreleri ile bağımsız olarak ilişkili bulunduğu saptandı. Değişken bazında yapılan likelihood ratio testinde HbA1c-CV'nin modele katkısının anlamlı olduğu saptandı (χ^2=11,306; df=2; p=0,004) (Tablo 27).

Kadın cinsiyet ve OAD+insülin tedavisi kırılganlık evreleri ile ilişkili bağımsız faktörler olarak bulundu. Kadın cinsiyetin frail grup lehine anlamlı risk artışı ile ilişkili olduğu (non-frail vs frail: OR=0,186; **p<0,001**), OAD+insülin

tedavisinin ise frail gruba geçiş olasılığını artırdığı (non-frail vs frail: p=0,003; pre-frail vs frail: p=0,050) saptandı. eGFR düzeyinin frail grup ile anlamlı ilişkili olduğu (**p=0,003**), albümin düzeyinin ise frail olmayan gruplarda daha yüksek olduğu görüldü (**p=0,014**). Yaş değişkeni ise kırılganlık evreleri ile bağımsız olarak ilişkili bulunmadı (p>0,05) (Tablo 27).

Model uyumu likelihood ratio testi ile değerlendirilmiş ve modelin anlamlı olduğu saptanmıştır (χ^2=74,435; p<0,001). Modelin açıklayıcılığı Cox & Snell R^2=0,258, Nagelkerke R^2=0,292 ve McFadden R^2=0,139 olarak bulunmuştur. Multicollinearity analizinde bağımsız değişkenler arasında anlamlı multicollinearity saptanmamıştır (Tablo 27).

Tablo 27. Kırılganlık Evreleri ile İlişkili Faktörlerin Çok Kategorili Lojistik Regresyon Analizi **(HbA1c-CV Modeli)**

	Exp(B) (OR)	**%95 Güven Aralığı (CI)**	**p**
Non-frail vs Frail			
Yaş	0,958	0,889 – 1,032	0,255
Kadın cinsiyet	0,186	0,077 – 0,450	**<0,001 ***
OAD+İnsülin tedavisi	0,288	0,125 – 0,660	**0,003 ***
eGFR	1,038	1,013 – 1,063	**0,003 ***
Albümin	6,335	1,464 – 27,424	**0,014 ***
HbA1c-CV	0,910	0,845 – 0,980	**0,012 ***
Pre-frail vs Frail			
Yaş	0,968	0,916 – 1,023	0,253
Kadın cinsiyet	0,521	0,237 – 1,142	0,103
OAD+İnsülin tedavisi	0,511	0,261 – 0,999	0,050
eGFR	1,011	0,994 – 1,028	0,219
Albümin	2,241	0,756 – 6,641	0,145
HbA1c-CV	0,912	0,858 – 0,969	**0,003 ***

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). Değişken bazında likelihood ratio testinde HbA1c-CV'nin genel etkisi anlamlı bulundu (χ^2=11,306; df=2; p=0,004). Model uyumu çok kategorili lojistik regresyon analizinde likelihood ratio testi ile değerlendirilmiş ve modelin anlamlı olduğu saptanmıştır (χ^2=74,435; p<0,001). Modelin açıklayıcılığı Cox & Snell R^2=0,258, Nagelkerke R^2=0,292 ve McFadden R^2=0,139 olarak bulunmuştur. Referans kategori "Frail (2)" olarak alınmıştır. Multicollinearity analizinde bağımsız değişkenler arasında anlamlı multicollinearity saptanmamıştır. OAD: Oral antidiyabetik, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, HbA1c-CV: Varyasyon katsayısı.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, HbA1c-VIM kırılganlık ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu (p=0,001). HbA1c-VIM değerindeki her 1 birim artışın kırılganlık görülme olasılığını yaklaşık %42 artırdığı saptandı (OR=1,419; %95 GA: 1,147–1,756) (Tablo 4.24). Buna karşın ortalama HbA1c düzeyi kırılganlık ile bağımsız ilişkili bulunmadı (p=0,373).

Kadın cinsiyet ve OAD+insülin tedavisi de kırılganlık için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Kadın cinsiyetin kırılganlık riskini yaklaşık 2,9 kat (OR=2,947; %95 GA: 1,365–6,363; p=0,006), OAD+insülin tedavisinin ise yaklaşık 2,3 kat artırdığı gösterildi (OR=2,286; %95 GA: 1,093–4,779; p=0,028). eGFR ve albümin düzeyleri sınırda anlamlılık göstermekle birlikte istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı (sırasıyla p=0,055 ve p=0,063). Yaş ve ortalama HbA1c değeri açısından da bağımsız anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 28).

Tablo 28. Kırılganlık ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi (HbA1c-VIM modeli)

	Exp(B) (OR)	**%95 Güven Aralığı (CI)**	**p**
Yaş	1,042	0,986 – 1,100	0,142
Kadın cinsiyet	2,947	1,365 – 6,363	**0,006 ***
OAD+İnsülin tedavisi	2,286	1,093 – 4,779	**0,028 ***
eGFR	0,984	0,967 – 1,000	0,055
Albümin	0,359	0,122 – 1,057	0,063
Ortalama HbA1c	0,852	0,599 – 1,212	0,373
HbA1c-VIM	1,419	1,147 – 1,756	**0,001 ***

*: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). Model uyumu Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirildi ve modelin iyi uyum gösterdiği saptandı (p=0,717). Modelin açıklayıcılığı Nagelkerke R^2=0,284 olarak bulundu. Multicollinearity analizinde bağımsız değişkenler arasında anlamlı multicollinearity saptanmadı (tüm VIF değerleri <2). OAD: Oral antidiyabetik, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, VIM: Ortalama değerden bağımsız varyabilite indeksi (Variability Independent of the Mean).

Çok kategorili lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre HbA1c-VIM, kırılganlık evreleri ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu. Frail grup referans kategori olarak alındığında HbA1c-VIM düzeyindeki artış, non-frail grupta yer alma olasılığı ile ters yönde ilişkiliydi (OR=0,724; %95 CI: 0,576–0,911; p=0,006). Benzer şekilde HbA1c-VIM düzeyindeki artış, pre-frail grupta yer alma olasılığı ile de ters yönde

ilişkili bulundu (OR=0,757; %95 CI: 0,636–0,903; p=0,002). HbA1c-VIM düzeyindeki artışın, frail gruba kıyasla non-frail ve pre-frail gruplarda yer alma olasılığının azalması ile ilişkili olduğu saptandı. Değişken bazında yapılan likelihood ratio testinde HbA1c-VIM'nin modele katkısının anlamlı olduğu bulundu (χ^2=14,729; df=2; p=0,001) (Tablo 29).

Kadın cinsiyet ve OAD+insülin tedavisi kırılganlık evreleri ile ilişkili bağımsız faktörler olarak bulundu. Kadın cinsiyetin frail grup lehine anlamlı risk artışı ile ilişkili olduğu (non-frail vs frail: OR=0,176; p<0,001), OAD+insülin tedavisinin ise frail gruba geçiş olasılığını artırdığı (non-frail vs frail: p=0,016) saptandı. eGFR düzeyinin frail grup ile anlamlı ilişkili olduğu (p=0,003), albümin düzeyinin ise frail olmayan gruplarda daha yüksek olduğu görüldü (p=0,021). Yaş değişkeni ise kırılganlık evreleri ile bağımsız olarak ilişkili bulunmadı (p>0,05) (Tablo 29).

Model uyumu likelihood ratio testi ile değerlendirilmiş ve modelin anlamlı olduğu saptanmıştır (χ^2=77,857; p<0,001). Modelin açıklayıcılığı Cox & Snell R^2=0,268, Nagelkerke R^2=0,303 ve McFadden R^2=0,145 olarak bulunmuştur. Multicollinearity analizinde bağımsız değişkenler arasında anlamlı multicollinearity saptanmamıştır.

Tablo 29. Kırılganlık Evreleri ile İlişkili Faktörlerin Çok Kategorili Lojistik Regresyon Analizi **(HbA1c-**VIM **Modeli)**

	Exp(B) (OR)	**%95 Güven Aralığı (CI)**	**p**
Non-frail vs Frail			
Yaş	0,955	0,886 – 1,029	0,230
Kadın cinsiyet	0,176	0,072 – 0,431	**<0,001 ***
OAD+İnsülin tedavisi	0,349	0,149 – 0,820	**0,016 ***
eGFR	1,037	1,012 – 1,063	**0,003 ***
Albümin	5,703	1,299 – 25,035	**0,021 ***
HbA1c-VIM	0,724	0,576 – 0,911	**0,006 ***
Pre-frail vs Frail			
Yaş	0,966	0,914 – 1,022	0,233
Kadın cinsiyet	0,494	0,222 – 1,101	0,085
OAD+İnsülin tedavisi	0,597	0,299 – 1,193	0,144
eGFR	1,011	0,993 – 1,028	0,236
Albümin	2,032	0,680 – 6,077	0,204
HbA1c-VIM	0,757	0,636 – 0,903	**0,002 ***

*: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$). Değişken bazında yapılan likelihood ratio testinde HbA1c-VIM'nin modele katkısının anlamlı olduğu bulundu ($\chi^2=14,729$; $df=2$; $p=0,001$). Model uyumu çok kategorili lojistik regresyon analizinde likelihood ratio testi ile değerlendirilmiş ve modelin anlamlı olduğu saptanmıştır ($\chi^2=77,857$; $p<0,001$). Modelin açıklayıcılığı Cox & Snell $R^2=0,268$, Nagelkerke $R^2=0,303$ ve McFadden $R^2=0,145$ olarak bulunmuştur. Referans kategori "Frail (2)" olarak alınmıştır. Multicollinearity analizinde bağımsız değişkenler arasında anlamlı multicollinearity saptanmamıştır. OAD: Oral antidiyabetik, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, HbA1c-VIM: Variability Independent of the Mean (glisemik değişkenlik indeksi).

5. TARTIŞMA

Yaşlı bireylerde diabetes mellitus ve kırılganlık sıklıkla birlikte görülen, birbirini karşılıklı olarak etkileyen iki önemli klinik durumdur (2–4). Diyabetli yaşlı hastalarda kırılganlığın gelişmesi fonksiyonel kapasitede azalma, yaşam kalitesinde bozulma, hastaneye yatış sıklığında artış ve mortalite riskinde yükselme ile ilişkilidir (3,4). Bu nedenle son yıllarda yalnızca glisemik kontrol düzeyinin değil, glisemik değişkenliğin de yaşlı diyabetik bireylerdeki klinik sonuçlar üzerindeki etkisi giderek daha fazla araştırılmaktadır (5,7,8).

Bu çalışmada 60 yaş ve üzeri tip 2 diabetes mellitus hastalarında 2 yıllık ortalama HbA1c düzeyi ve HbA1c varyabilitesinin kırılganlık ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda değerlendirilen 250 hastanın yaş ortalaması 66,3±5,9 yıl olarak bulunmuştur. Çalışma popülasyonunun %68,4'ünü kadın hastalar oluşturmuştur. Literatürde yaşlı diyabetik bireylerde kırılganlığı değerlendiren çalışmalarda da benzer demografik özellikler bildirilmiştir. Örneğin Zhang ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık ilişkiyi araştırdığı çalışmada hastaların ortalama yaşı 68 yıl olup kadın cinsiyet oranı %63 olarak bildirilmiştir (8). Benzer şekilde Shao ve arkadaşlarının 50 yaş üzeri diyabetik bireyleri değerlendirdiği kohort çalışmasında katılımcıların ortalama yaşı yaklaşık 66 yıl olup kadın oranı %58 bulunmuştur (50). Çalışmamızdaki yaş ve cinsiyet dağılımı bu çalışmalarla genel olarak uyumludur.

Çalışmamızda kullanılan FRAIL ölçeğine göre hastaların %28,4'ü kırılgan, %44,4'ü kırılganlık öncesi evre ve %27,2'si kırılgan olmayan olarak sınıflandırılmıştır. Diyabetli bireylerde kırılganlık prevalansının değerlendirildiği 21 çalışmayı ve 44.000'den fazla hastayı içeren sistematik derleme ve meta-analizde Hanlon ve arkadaşları, kırılganlık prevalansını yaklaşık %18, kırılganlık öncesi evre prevalansını ise yaklaşık %49 olarak bildirmiştir (4). Liu ve arkadaşlarının 39 çalışma ve 24.332 yaşlı diyabetli birey üzerinden 2024 yılında yaptığı güncel sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında kırılganlık prevalansını %30,0 olarak bildirmiştir (52). Aynı çalışmada kırılganlık öncesi evreyi değerlendiren 21 çalışmanın birleşik analizinde ise bu oran %45,1 olarak bulunmuştur (52).

Çalışmamızda saptanan kırılganlık (%28,4) ve kırılganlık öncesi evre (%44,4) oranları, bu bulgularla büyük ölçüde uyumludur.

Çalışma popülasyonunun klinik özellikleri değerlendirildiğinde, hastaların %98,4'ünde diabetes mellitus dışında en az bir ek kronik hastalık bulunduğu görülmüştür. En sık komorbiditeler hiperlipidemi (%92), hipertansiyon (%84,4), kronik böbrek hastalığı (%38,4) ve koroner arter hastalığı (%27,2) olarak saptanmıştır. Benzer şekilde Zhang ve arkadaşları ile García-Esquinas ve arkadaşlarının çalışmalarında da yaşlı diyabetik bireylerde hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıkların yüksek sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (8,51). Bu bulgular, yaşlı diyabetik bireylerde komorbid hastalık yükünün yüksek olduğunu ve kronik hastalıkların sıklıkla bir arada bulunduğunu bildiren literatür ile uyumludur.

Çalışmada yer alan hastaların kırılganlık durumuna göre yapılan karşılaştırmalarda ise hipertansiyon ($p<0,001$), kronik böbrek hastalığı ($p=0,020$), hiperlipidemi ($p=0,019$) ve astım/KOAH ($p=0,001$) prevalansının kırılgan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, artan komorbidite yükünün kırılganlık gelişiminde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Literatürde de diyabetli yaşlı bireylerde multimorbiditenin fonksiyonel kapasite kaybı, fiziksel performansta azalma ve kırılganlık gelişimi ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir (4,49,51).

Laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde, kırılgan hastalarda hemoglobin ($p<0,001$), hematokrit ($p<0,001$), albümin ($p=0,001$) ve eGFR ($p<0,001$) düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük, spot idrar albümin/kreatinin oranının ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,006$). Yanase ve arkadaşları yaşlı diyabetik bireylerde anemi, malnütrisyon ve kronik böbrek hastalığının kırılganlıkla ilişkili temel biyolojik belirteçler arasında yer aldığını vurgulamıştır (47). García-Esquinas ve arkadaşları ise diyabetli yaşlı bireylerde böbrek fonksiyonlarında bozulma ve fonksiyonel kayıp ile kırılganlık arasında ilişki olduğunu göstermiştir (51). Çalışmamızda düşük hemoglobin, düşük albümin ve azalmış böbrek fonksiyonlarının kırılgan grupta daha sık görülmesi, kırılganlığın yalnızca fiziksel performans azalması ile sınırlı olmayıp beslenme durumu, kronik organ hasarı ve metabolik rezerv azalmasını yansıtan çok boyutlu bir klinik tablo olduğunu desteklemektedir.

Diyabet kontrolü açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızdaki hastaların ortalama HbA1c düzeyi %7,87±1,49 olarak saptanmıştır. İki yıllık ortalama HbA1c değeri %7,87±1,35 olup, HbA1c varyabilite ölçütleri incelendiğinde ortanca SD değeri 0,46 [0,31–0,83], CV değeri %6,10 [4,27–9,76] ve VIM değeri 1,46 [0,87–2,86] olarak bulunmuştur. Hastaların yaklaşık yarısının (%41,6) oral antidiyabetik tedaviye ek olarak insülin kullanıyor olması da çalışma grubunun önemli bir bölümünde uzun süreli ve daha kompleks diyabet yönetimi gerektiren bir klinik profil bulunduğunu düşündürmektedir.

Kırılganlık durumuna göre yapılan karşılaştırmalarda oral antidiyabetik ve insülin kombinasyonu kullanan hasta oranı kırılgan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%63,4; p<0,001). Buna karşılık yalnızca oral antidiyabetik tedavi kullanımı kırılgan olmayan hastalarda daha sık saptanmıştır (%76,5). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de OAD+insülin tedavisi kırılganlık ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuş olup, CV modelinde kırılganlık riskini yaklaşık 2,1 kat (OR=2,122; p=0,042), VIM modelinde ise yaklaşık 2,3 kat artırdığı gösterilmiştir (OR=2,286; p=0,028). Benzer şekilde Keegan ve arkadaşlarının derlemesinde daha kompleks antidiyabetik tedavi gerektiren hastalarda fonksiyonel kayıp ve kırılganlık sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (49). Sinclair ve arkadaşlarının uzlaşı raporunda da insülin tedavisi gerektiren yaşlı diyabetik bireylerin kırılganlık açısından daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (16). Bu bulgular, daha ileri evre diyabet ve daha yoğun tedavi gereksiniminin kırılganlık ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda kırılgan hastalarda hem başvuru HbA1c düzeyi hem de iki yıllık ortalama HbA1c düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001, p<0,001). Kırılgan olmayan grupta ortalama HbA1c değeri %7,44 iken, kırılgan grupta bu değer %8,46 olarak saptanmıştır. Yaşlı diyabetik bireylerde kırılganlık sonuçlarını değerlendiren Keegan ve arkadaşlarının güncel derlemesinde, yüksek HbA1c düzeylerinin fonksiyonel kayıp, fiziksel performansta azalma ve kırılganlık ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (49). Benzer şekilde Sinclair ve arkadaşlarının yaşlı tip 2 diyabet hastalarına yönelik uzman görüş raporunda, yetersiz glisemik kontrolün sarkopeni, fonksiyonel bağımlılık ve kırılganlık gelişimini hızlandırabileceği belirtilmiştir (16). Bununla birlikte çalışmamızda ortalama HbA1c

düzeyi tek başına kırılganlık ile ilişkili olmakla birlikte, çok değişkenli analizlerde bağımsız bir belirleyici olarak saptanmamıştır. Bu bulgu, yaşlı diyabetik bireylerde kırılganlığın değerlendirilmesinde ortalama HbA1c düzeyinin tek başına yeterli olmayabileceğini, uzun dönem glisemik değişkenliğin de dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

5.1. HBA1C VARYABİLİTESİ İLE KIRILGANLIK ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Son yıllarda diyabet yönetiminde yalnızca ortalama HbA1c düzeyinin değil, glisemik değişkenliğin de klinik sonuçlar üzerindeki etkisi giderek daha fazla ilgi görmektedir. Özellikle HbA1c varyabilitesinin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, mortalite ve fonksiyonel kayıp ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (23,28). Ancak HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar halen sınırlıdır.

Çalışmamızın temel bulgusu, HbA1c varyabilitesinin tüm ölçütleriyle kırılganlık ile anlamlı ilişki göstermesidir. Kırılgan hastalarda HbA1c varyabilitesini yansıtan SD, CV ve VIM değerlerinin tamamı kırılgan olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Ayrıca HbA1c varyabilitesi quartil grupları incelendiğinde, varyabilite düzeyi arttıkça FRAIL skorlarının yükseldiği ve kırılgan hasta oranının kademeli olarak arttığı gösterilmiştir. Korelasyon analizlerinde de ortalama HbA1c, SD, CV ve VIM değerleri ile FRAIL skoru arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Bu bulgular, glisemik değişkenliğin yalnızca ortalama glisemik kontrolden bağımsız bir parametre olmadığını, aynı zamanda kırılganlık şiddeti ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bulgularımız literatürdeki çalışmalarla uyumludur. Zhang ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli hastalarda yürüttükleri çalışmada Klinik Kırılganlık Ölçeği puanı yüksek olan bireylerde HbA1c düzeylerinin ve HbA1c varyabilitesinin daha yüksek olduğu ve HbA1c varyabilitesinin kırılganlık ile bağımsız ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Chung ve arkadaşlarının sürekli glukoz izlem sistemi kullanılarak gerçekleştirdiği pilot çalışmada da kırılgan bireylerde glisemik dalgalanmaların daha belirgin olduğu bildirilmiştir (53). Benzer şekilde Shao ve arkadaşları, 50 yaş üzeri

bireylerde uzun dönem HbA1c varyabilitesinin fonksiyonel kısıtlılık gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (50). Çalışmamızda HbA1c varyabilitesinin yalnızca fonksiyonel sonuçlarla değil, doğrudan FRAIL ölçeği kullanılarak değerlendirilen kırılganlık durumu ile ilişkili bulunması, mevcut literatürü desteklemektedir.

Çalışmamızın en dikkat çekici bulgularından biri, HbA1c varyabilitesinin çok değişkenli analizlerde de kırılganlık ile bağımsız ilişkisini korumasıdır. İkili lojistik regresyon analizlerinde hem HbA1c-CV (OR=1,091; %95 GA: 1,028–1,158; p=0,004) hem de HbA1c-VIM (OR=1,419; %95 GA: 1,147–1,756; p=0,001) kırılganlık ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Buna karşılık ortalama HbA1c düzeyi kırılgan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmasına rağmen çok değişkenli analizlerde bağımsız bir belirleyici olarak saptanmamıştır. Bu durum, kırılganlık gelişiminde yalnızca kronik hipergliseminin değil, glisemik dalgalanmaların da önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Başka bir ifadeyle, ortalama HbA1c düzeyi benzer olsa bile, HbA1c varyabilitesi yüksek olan bireylerde kırılganlık olasılığı daha yüksek görülebilir. Bu durum glisemik değişkenliğin kırılganlık gelişiminde bağımsız bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde yer alan Hirakawa ve ark. tarafından yapılan ADVANCE post-hoc analizinde; ortalama HbA1c ve HbA1c varyabilitesi birlikte modele alınmış, HbA1c varyabilitesinin makrovasküler olaylar ve mortalite ile bağımsız ilişkili olduğu gösterilmiştir (54). Ayrıca Sheng ve ark. tarafından yapılan ACCORD analizinde; HbA1c varyabilitesi mortalite ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunmuş, ilişkinin ortalama HbA1c düzeyi için düzeltme sonrasında da devam ettiği gösterilmiştir (5). Bu bulgular, HbA1c varyabilitesinin ortalama HbA1c düzeyinin ötesinde prognostik bilgi sağlayabileceğini düşündürmekte olup, çalışmamızda HbA1c varyabilitesinin kırılganlık ile bağımsız ilişkisinin gösterilmiş olması literatürdeki bu verileri desteklemektedir.

Benzer sonuçlar kırılganlık durumunun üçlü sınıflama ile değerlendirildiği çok kategorili lojistik regresyon analizlerinde de elde edilmiştir. HbA1c-CV ve HbA1c-VIM değişkenlerinin kırılganlık düzeyi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Değişken bazında yapılan likelihood ratio testlerinde HbA1c-CV (χ^2=11,306; p=0,004) ve HbA1c-VIM (χ^2=14,729; p=0,001) değişkenlerinin modele

anlamlı katkı sağladığı bulunmuştur. Bu bulgular, glisemik değişkenliğin yalnızca kırılgan hastaları belirlemek açısından değil, kırılganlık düzeyi arttıkça ortaya çıkan klinik farklılıkların açıklanmasında da önemli bir belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

ROC analizinde CV HbA1c'nin kırılganlığı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bir ayırt edici güce sahip olduğu gösterilmiş ve %6,51 eşik değeri belirlenmiştir. Bu eşik değerde sensitivite %71,8 ve spesifite %64,8 olarak bulunmuştur. Elde edilen AUC değerinin orta düzeyde olması, kırılganlığın keskin sınırları olan ikili bir durumdan çok klinik bir spektrum göstermesi ile ilişkili olabilir. Nitekim çalışmamızda HbA1c varyabilitesinin yalnızca kırılgan hastalarda değil, kırılganlık öncesi evredeki bireylerde de artış gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, HbA1c varyabilitesinin kırılganlığın erken dönemlerinden itibaren değişim gösteren ve klinik değerlendirmeye katkı sağlayabilecek bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

HbA1c varyabilitesi arttıkça FRAIL skorlarının ve kırılgan hasta oranlarının kademeli biçimde yükselmesi, glisemik değişkenlik ile kırılganlık arasındaki ilişkinin yalnızca iki grup arasındaki basit bir farklılıktan ibaret olmadığını göstermektedir. Bu bulgu, HbA1c varyabilitesinin kırılganlık sürecinin şiddeti ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kırılganlık öncesi evrede bulunan hasta oranının %44,4 gibi yüksek bir düzeyde olması, önemli bir hasta grubunun henüz potansiyel olarak geri dönüşümlü bir aşamada bulunduğunu düşündürmektedir. Rodríguez-Mañas ve Fried, kırılganlığın dinamik ve ilerleyici bir süreç olduğunu, kırılganlık öncesi evrede risk faktörlerinin erken dönemde saptanmasının klinik sonuçları iyileştirebileceğini vurgulamışlardır (55). Bu nedenle HbA1c varyabilitesinin erken dönemde saptanması ve azaltılmasına yönelik yaklaşımlar, kırılganlığın ilerlemesini önlemede klinik açıdan önem taşıyabilir.

5.2. HBA1C VARYABİLİTESİ VE KIRILGANLIK ARASINDAKİ İLİŞKİNİN OLASI MEKANİZMALARI

Son yıllarda diyabet ve kırılganlık arasındaki ilişkinin yalnızca kronik hiperglisemi ile açıklanamayacağı; inflamasyon, oksidatif stres, sarkopeni, malnütrisyon ve çoklu komorbiditelerin birlikte rol oynadığı kompleks bir biyolojik

süreç olduğu vurgulanmaktadır. Abd Ghafar ve arkadaşlarının güncel derlemesinde de yaşlı diyabetik bireylerde kırılganlığın çok boyutlu bir patofizyolojiye sahip olduğu ve glisemik değişkenliğin bu süreçte rol oynayabilecek önemli mekanizmalardan biri olabileceği belirtilmiştir (56).

Li ve arkadaşlarının taptığı çalışmada yeni tanı tip 2 diyabet hastalarında HbA1c varyabilitesinin kardiyovasküler hastalık ve mikrovasküler komplikasyon riskini öngördüğünü göstermiştir (57). Li ve arkadaşları yeni tanı tip 2 diyabet hastalarında artmış HbA1c varyabilitesinin kardiyovasküler hastalık ve mikrovasküler komplikasyon riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (57). Cardoso ve arkadaşları uzun dönem izlemde HbA1c varyabilitesinin diyabetik komplikasyonların bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu bildirirken (58). Ayrıca Alabadi ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli yaşlı bireylerde yürüttüğü çalışmada kırılgan hastalarda inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin daha yüksek olduğu, kırılganlığın kötü metabolik durum ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (59). Bu bulgular HbA1c varyabilitesinin yalnızca glisemik kontrolün bir göstergesi olmayıp, olumsuz klinik sonuçları yansıtan daha kapsamlı bir metabolik risk belirteci olabileceğini düşündürmektedir.

Diyabette insülin direnci, kronik inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve anabolik yanıtın azalması kas kaybını hızlandırabilmektedir. Mesinovic ve arkadaşları diyabet ile sarkopeni arasında çift yönlü bir ilişki bulunduğunu ve bu iki durumun birbirini karşılıklı olarak kötüleştirdiğini bildirmiştir (60). Glisemik değişkenliğin oluşturduğu metabolik stresin kas fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkileri göz önüne alındığında, HbA1c varyabilitesinin kırılganlık ile ilişkisinin kısmen sarkopeni aracılığıyla ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (61).

Literatürde HbA1c varyabilitesi ile diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, yaşlı diyabetik bireylerde HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık arasındaki ilişkiyi doğrudan değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, Türkiye'de HbA1c varyabilitesi ile FRAIL ölçeği kullanılarak değerlendirilen kırılganlık arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmalardan biridir. Bu yönüyle çalışmamız, HbA1c varyabilitesinin yalnızca vasküler komplikasyonlarla değil, yaşlanma ile ilişkili

geriatrik sendromlarla da ilişkili olabileceğini göstererek mevcut literatürdeki önemli bir bilgi boşluğuna katkı sağlamaktadır.

5.3. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ VE KISITLILIKLARI

Literatürde HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık arasındaki ilişkiyi doğrudan değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamız, 60 yaş ve üstü tip 2 diyabet hastalarında HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık arasındaki ilişkiyi inceleyerek mevcut literatüre katkı sağlamaktadır. Ayrıca HbA1c varyabilitesinin yaklaşık iki yıllık bir dönemi kapsayan ardışık ölçümler üzerinden değerlendirilmiş olması, uzun dönem glisemik değişkenliğin etkilerinin araştırılmasını mümkün kılmıştır. HbA1c varyabilitesinin yalnızca tek bir ölçüt ile değil, SD, CV ve VIM gibi farklı varyabilite parametreleri kullanılarak incelenmesi elde edilen bulguların tutarlılığını desteklemektedir. Bunun yanında yaş, cinsiyet ve eşlik eden klinik değişkenlerin dikkate alındığı çok değişkenli analizlerin yapılmış olması, HbA1c varyabilitesi ile kırılganlık arasındaki ilişkinin bağımsız olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Bununla birlikte çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın tek merkezli olması ve hasta sayısının nispeten azlığı çalışmamızın kısıtlılıklarından sayılabilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada 60 yaş ve üzeri tip 2 diabetes mellitus hastalarında iki yıllık ortalama HbA1c düzeyi ve HbA1c varyabilitesinin kırılganlık ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmaya 171 kadın (%68,4) ve 79 erkek (%31,6) olmak üzere toplam 250 hasta dahil edilmiştir. Tüm grubun yaş ortalaması 66,3±5,9 yıl olarak bulunmuştur.

FRAIL ölçeğine göre hastaların %28,4'ü kırılgan, %44,4'ü kırılganlık öncesi evrede ve %27,2'si kırılgan olmayan olarak sınıflandırılmıştır. Kırılgan hastalarda yaş anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Hastaların %98,4'ünde diabetes mellitus dışında en az bir ek kronik hastalık bulunduğu görülmüştür. En sık komorbiditeler hiperlipidemi (%92), hipertansiyon (%84,4), kronik böbrek hastalığı (%38,4) ve koroner arter hastalığı (%27,2) olarak saptanmıştır. Ayrıca hipertansiyon ($p<0,001$), kronik böbrek hastalığı ($p=0,020$), hiperlipidemi ($p=0,019$) ve astım/KOAH ($p=0,001$) prevalansı kırılgan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Laboratuvar değerlendirmesinde hemoglobin ($p<0,001$), hematokrit ($p<0,001$), albümin ($p=0,001$) ve eGFR ($p<0,001$) düzeyleri kırılgan hastalarda anlamlı olarak daha düşük, spot idrar albümin/kreatinin oranı ise anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,006$).

Kırılgan hastalarda hem başvuru HbA1c düzeyi hem de iki yıllık ortalama HbA1c düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$, $p<0,001$). Ayrıca HbA1c varyabilitesini gösteren SD, CV ve VIM değerlerinin tamamı kırılgan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). HbA1c varyabilitesi arttıkça FRAIL skorlarının ve kırılgan hasta oranlarının kademeli olarak yükseldiği gösterilmiştir.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde HbA1c-CV (OR=1,091; %95 GA: 1,028–1,158; $p=0,004$) ve HbA1c-VIM (OR=1,419; %95 GA: 1,147–1,756; $p=0,001$) kırılganlık ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Buna karşılık ortalama HbA1c düzeyi bağımsız bir belirleyici olarak saptanmamıştır. Çok kategorili lojistik regresyon analizlerinde de HbA1c-CV ($p=0,004$) ve HbA1c-VIM ($p=0,001$) değişkenlerinin kırılganlık düzeyi ile bağımsız ilişkisi gösterilmiştir.

ROC analizinde HbA1c-CV'nin kırılganlığı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı ayırt edici performans gösterdiği ve %6,51 eşik değerinin kırılganlık açısından artmış risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu eşik değerin %71,8 sensitiviteye sahip olması, kırılgan hastaların önemli bir kısmının erken dönemde tanımlanabilmesine olanak sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, 60 yaş ve üzeri tip 2 diabetes mellitus hastalarında HbA1c varyabilitesi kırılganlık ile anlamlı ve bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Bulgularımız, yaşlı diyabetik bireylerin değerlendirilmesinde yalnızca ortalama HbA1c düzeyinin değil, uzun dönem glisemik değişkenliğin de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. HbA1c varyabilitesi, kırılganlık açısından risk altındaki hastaların belirlenmesinde yararlı, kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli bir klinik gösterge olabilir. Bu bulguların doğrulanması ve nedensel ilişkinin ortaya konulabilmesi için daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas [İnternet]. IDF Diabetes Atlas. Erişim adresi: https://diabetesatlas.org/ Erişim tarihi: 31 Mayıs 2026.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 2024;48(Supplement_1):S266-82.
3. Neumiller JJ, Munshi MN. Geriatric Syndromes in Older Adults with Diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2023;52(2):341-53.
4. Hanlon P, Fauré I, Corcoran N, Butterly E, Lewsey J, McAllister D, et al. Frailty measurement, prevalence, incidence, and clinical implications in people with diabetes: a systematic review and study-level meta-analysis. Lancet Healthy Longev. 2020;1(3):e106-16.
5. Sheng CS, Tian J, Miao Y, Cheng Y, Yang Y, Reaven PD, et al. Prognostic Significance of Long-term HbA1c Variability for All-Cause Mortality in the ACCORD Trial. Diabetes Care. 2020;43(6):1185-90.
6. Hsu CC, Chang HY, Huang MC, Hwang SJ, Yang YC, Lee YS, et al. HbA1c variability is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes: a 7-year prospective cohort study. Diabetologia. 2012;55(12):3163-72.
7. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? Diabetes Care. 2008;31 Suppl 2:S150-4.
8. Zhang Y, Gang S, Yu W. Higher Clinical Frailty Scale is Associated with Higher Visit-to-Visit Glycated Hemoglobin (HbA1c) Variability in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Propensity Score-Matched Study. Clin Interv Aging. 2025;20:751-62.
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes, Bajaj M, McCoy RG, Balapattabi K, Bannuru RR, Bellini NJ, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care. 2026;49(Supplement_1):S27-49.
10. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. Diabetes. 2005;54(6):1615-25.
11. Kalyani RR, Golden SH, Cefalu WT. Diabetes and Aging: Unique Considerations and Goals of Care. Diabetes Care. 2017;40(4):440-3.
12. Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, Sajjadi SF, Tomic D, James S, et al. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050. Lancet Diabetes Endocrinol. 2026;14(2):149-56.
13. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169-80.
14. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes. 2009;58(4):773-95.
15. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev. 2013;93(1):137-88.

16. Strain WD, Down S, Brown P, Puttanna A, Sinclair A. Diabetes and Frailty: An Expert Consensus Statement on the Management of Older Adults with Type 2 Diabetes. Diabetes Ther. 2021;12(5):1227-47.
17. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593-603.
18. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care. 2008;31(8):1473-8.
19. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet. 1998;352(9131):837-53.
20. Hirsch IB, Brownlee M. Beyond hemoglobin A1c—need for additional markers of risk for diabetic microvascular complications. JAMA. 2010;303(22):2291-2.
21. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. JAMA. 2006;295(14):1681-7.
22. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. Diabetes. 2008;57(5):1349-54.
23. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes Care. 2015;38(12):2354-69.
24. Sartore G, Ragazzi E, Caprino R, Lapolla A. Long-term HbA1c variability and macro-/micro-vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis update. Acta Diabetol. 2023;60(6):721-38.
25. Qu F, Shi Q, Wang Y, Shen Y, Zhou K, Pearson ER, et al. Visit-to-visit glycated hemoglobin A1c variability in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Chin Med J. 2022;135(19):2294-300.
26. Cheng D, Fei Y, Liu Y, Li J, Xue Q, Wang X, et al. HbA1C Variability and the Risk of Renal Status Progression in Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. PLoS One. 2014;9(12):e115509.
27. Shen Y, Zhou J, Shi L, Nauman E, Katzmarzyk PT, Price-Haywood EG, et al. Association between visit-to-visit HbA1c variability and the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2021;23(1):125-35.
28. Ceriello A, Lucisano G, Prattichizzo F, La Grotta R, Franzén S, Svensson AM, et al. HbA1c variability predicts cardiovascular complications in type 2 diabetes regardless of being at glycemic target. Cardiovasc Diabetol. 2022;21:13.
29. Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003;284(1):E7-12.

30. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2014;15(2):95-101.
31. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging. Diabetes. 2012;61(6):1315-22.
32. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care. 2012;35(12):2650-64.
33. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Mañas L, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. Diabetes Metab. 2011;37 Suppl 3:S27-38.
34. Munshi MN, Florez H, Huang ES, Kalyani RR, Mupanomunda M, Pandya N, et al. Management of Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016;39(2):308-18.
35. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. J Am Geriatr Soc. 2012;60(12):2342-56.
36. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1520-74.
37. International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes: global guideline. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.
38. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146-56.
39. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire predicts outcomes in middle aged African Americans. J Nutr Health Aging. 2012;16(7):601-8.
40. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet. 2013;381(9868):752-62.
41. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. Lancet. 2019;394(10206):1376-86.
42. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2012;60(8):1487-92.
43. O'Caoimh R, Sezgin D, O'Donovan MR, Molloy DW, Clegg A, Rockwood K, et al. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies. Age Ageing. 2021;50(1):96-104.
44. Doody P, Lord JM, Greig CA, Whittaker AC. Frailty: Pathophysiology, Theoretical and Operational Definition(s), Impact, Prevalence, Management and Prevention, in an Increasingly Economically Developed and Ageing World. Gerontology. 2023;69(8):927-45.
45. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. 2016;31:1-8.

46. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. Eur J Intern Med. 2016;31:3-10.
47. Yanase T, Yanagita I, Muta K, Nawata H. Frailty in elderly diabetes patients. Endocr J. 2018;65(1):1-11.
48. Morley JE, Malmstrom TK, Rodriguez-Mañas L, Sinclair AJ. Frailty, sarcopenia and diabetes. J Am Med Dir Assoc. 2014;15(12):853-9.
49. Keegan GL, Bhardwaj N, Abdelhafiz AH. The outcome of frailty in older people with diabetes as a function of glycaemic control and hypoglycaemic therapy: a review. Expert Rev Endocrinol Metab. 2023;18(5):361-75.
50. Shao D, Wang SS, Sun JW, Wang HP, Sun Q. Association Between Long-Term HbA1c Variability and Functional Limitation in Individuals Aged Over 50 Years: A Retrospective Cohort Study. Front Endocrinol. 2022;13:847348.
51. García-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillón P, López-García E, Rodríguez-Mañas L, Rodríguez-Artalejo F. Diabetes and Risk of Frailty and Its Potential Mechanisms: A Prospective Cohort Study of Older Adults. J Am Med Dir Assoc. 2015;16(9):748-54.
52. Liu Y, Zhang L, Li X, Luo A, Guo S, Liu X, et al. Prevalence and risk factors of frailty in older adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2024;19(10):e0309837.
53. Chung SM, Lee YH, Kim CO, Lee JY, Jin SM, Yoo SH, et al. Daytime Glycemic Variability and Frailty in Older Patients with Diabetes: a Pilot Study Using Continuous Glucose Monitoring. J Korean Med Sci. 2021;36(27):e190.
54. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. Diabetes Care. 2014;37(8):2359-65.
55. Rodriguez-Mañas L, Fried LP. Frailty in the clinical scenario. Lancet. 2015;385(9968):e7-9.
56. Abd Ghafar MZA, O'Donovan M, Sezgin D, Moloney E, Rodríguez-Laso Á, Liew A, et al. Frailty and diabetes in older adults: Overview of current controversies and challenges in clinical practice. Front Clin Diabetes Healthc. 2022;3:895313.
57. Li S, Nemeth I, Donnelly L, Hapca S, Zhou K, Pearson ER. Visit-to-Visit HbA1c Variability Is Associated With Cardiovascular Disease and Microvascular Complications in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2020;43(2):426-32.
58. Cardoso CRL, Leite NC, Moram CBM, Salles GF. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):33.
59. Alabadi B, Civera M, De la Rosa A, Martinez-Hervas S, Gomez-Cabrera MC, Real JT. Frailty Is Associated with Oxidative Stress in Older Patients with Type 2 Diabetes. Nutrients. 2021;13(11):3983.
60. Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, Ebeling PR, Scott D. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional relationship. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019;12:1057-72.

61. Bianchi L, Volpato S. Muscle dysfunction in type 2 diabetes: a major threat to patient's mobility and independence. Acta Diabetol. 2016;53(6):879-89.