

DEMANS VE KOMORBİD HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Saadet KOÇ OKUDUR¹, Özge DOKUZLAR¹, Pınar SOYSAL², Ahmet Turan IŞIK¹

1. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
2. Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Geriatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar: Prof. Dr. Ahmet Turan Işık

E-posta: atisik@yahoo.com

Yaşlanan Beyin ve Demans Ünitesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı, Balçova/İzmir/ Türkiye
35340, Tel: +90 232 412 43 42

DEMANS VE KOMORBİD HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Amaç: Demans, dünya genelinde sıklığı giderek artan bir sağlık problemidir. Demans hastalarında komorbid hastalık sıklığının yüksek olduğu bilinmektedir. Demans varlığı, komorbid hastalıkların yönetimini ve hastaların kronik durumu yönetme becerisini zorlaştırabilir. Bu çalışmanın amacı, demans ve komorbidite ilişkisini değerlendirmektir.

Metot: Çalışmaya, 60 yaş ve üstü, 2264 hasta alındı. Hastalar demansı olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Kronik hastalık bilgileri, sosyodemografik verileri, ilaç sayılarına dair veriler hasta takip dosyalarından elde edilerek retrospektif olarak değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar hasta grupları arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen demansı olmayan 1767 hastanın yaş ortalaması $74,36 \pm 8,5$, demansı olan 497 hastanın yaş ortalaması ise $78,06 \pm 8,48$ idi. Her iki hasta grubunda en sık görülen kronik hastalık hipertansiyondu. Demansı olan hastalarda ortalama komorbid hastalık sayısı ise 2,69, demansı olmayanlarda ise 3,06 idi. Demansı olan hastalarda Charlson Komorbidite İndeksi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Sonuç: Demans hastalarında komorbid hastalık sayısının beklendiği gibi yüksek oranda olmadığı saptanmıştır. Bu durum demans hastalarında komorbid hastalıkların tanı ve tedavilerinin yetersizliğini yansıtmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yaşlı, demans, komorbidite, kronik hastalık

RELATIONSHIP BETWEEN DEMENTIA AND COMORBID DISEASES

Aim: Dementia is an increasingly frequent health problem worldwide. It is known that comorbid disease prevalence is high in dementia patients. Dementia can challenge the management of comorbid diseases and the ability of patients to manage chronic conditions. The aim of this study is to assess the relationship between dementia and comorbidity.

Methods: 2264 patients aged 60 years and over were included in the study. Patients were divided into 2 groups who have dementia and no dementia. Chronic disease information, socio-demographic data, drug numbers were evaluated retrospectively from patient follow-up files. The results obtained were compared among the patient groups.

Results: The mean age of 1767 non-demented patients was 74.36 ± 8.5 , and the mean age of 497 demented patients was 78.06 ± 8.48 . Hypertension was the most common chronic disease in both groups of patients. The total number of comorbid diseases in the non-demented group was 3.06, and in demented group was 2.69. The Charlson Comorbidity Index was significantly higher in the demented patient group ($p < 0.001$).

Conclusion: The number of comorbid diseases in demented patients was not as high as expected. It may show the insufficiency of diagnosis and treatment of comorbid diseases in demented patients.

Key Words: Elderly, dementia, comorbidity, chronic disease

GİRİŞ

Dünya genelinde yaklaşık 47,4 milyon demans hastası bulunmaktadır. 2050 yılına kadar bu sayının 130 milyondan fazla olacağı tahmin edilmektedir (1). Demans, temel olarak yaşlılıkta görülen bir hastalıktır. Bu nedenle demansı olan hastalar ileri yaşın beraberinde getirdiği kronik tıbbi ve sosyal problemlerden de etkilenmektedir. Demans hastalarında, komorbid hastalıklar ve bu hastalıklarla ilişkili semptomların prevalansının yüksek oranda olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır (2-5). Literatürde, Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere tüm demans sendromları ile hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişki pek çok çalışma ile gösterilmiştir (6,7). Demans hastalarında hipertansiyon %41, diyabet %14, depresyon %32, inme veya geçici iskemik hastalık %18 ve kalp hastalıkları %27 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (8).

Demans hastalarındaki komorbiditeler, bu hastaların bakım sürecinde bazı zorlukları da beraberinde getirmektedir. Örneğin, tip 2 diyabet gibi bazı komorbid hastalıklar demans progresyonunu hızlandırabilir (9-11). Diğer yandan, demansın varlığı da mevcut komorbid durumların klinik gidişini ve verilen bakımı olumsuz yönde etkileyip karmaşık hale getirebilir (12, 13). Ayrıca, hastaların kognitif durumları kronik koşullarına dair self-yönetimini ve sağlık bakım faaliyetlerine katılma yeteneklerini zayıflatabilir (14). Aynı zamanda, komorbiditeler, bakım veren yükünü artırmakta ve demans hastalarının bakım evine yerleştirilme riskini de arttırmaktadır (15-17).

Demansı olan hastalarda komorbid hastalıkların tanısı ve tedavisi, disabilitenin azaltılması, fonksiyonel durumun korunması, yaşam kalitesinin geliştirilmesi ve bakım veren yükünü azaltmak için önem arz etmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen demansı olan ve olmayan hastaların komorbid hastalıklar açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER**Hastalar**

Çalışmaya, Ocak 2014-Nisan 2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Geriatri Polikliniği'ne başvuran, 60 yaş ve üstü olan ve ayrıntılı geriatrik değerlendirme yapılmış 2264 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; eksik veya hatalı değerlendirme verisi olan hastalar olarak belirlendi. Hastalar DSM-V kriterlerine göre demansı tanısı olan ve demans tanısı olmayan olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Veriler retrospektif olarak incelendi. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu ile uyumluydu ve yerel etik komitesince onaylandı.

Değerlendirmeler

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi, medeni durum), antropometrik ölçümler (boy, vücut ağırlığı), kronik hastalık öyküsü (katarakt, işitme azlığı, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tiroid hastalığı, osteoporoz, depresyon), düşme öyküleri ve kullanılan ilaç sayısı hasta dosya kayıtlarından

sorgulandı. Komorbiditelerin tanımlanmasında ve derecelendirilmesinde Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) kullanıldı. Bu indekse göre, komorbid hastalıklar ciddiyeti ölçüsünde puanlanmaktadır. Komorbiditelere, hafif hastalık durumundan ciddi hastalık durumuna doğru sırasıyla 1, 2, 3, 4 şeklinde puan verilmekte olup komorbid hastalıkların puanları toplanarak elde edilen ağırlıklı puana göre de komorbidite derecelendirmesi yapılmaktadır (18).

Hastalara ayrıntılı geriatric değerlendirme kapsamında uygulanmış olan Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği (MOCA) (9 yıl ve üstü eğitim almış bireylere uygulanmaktadır), Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) (5-8 yıl eğitim almış bireylere uygulanmaktadır), Kognitif Durum Testi (COST) (19) (4 yıl ve altı eğitim almış bireylere uygulanmaktadır), Yesavage Geriatric Depresyon Skalası (YGDS), Enstrümantal Günlük Yaşam Aktivite Skalası (Enstrümantal GYA), Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri testi, Tinetti Performans ve Mobilite Değerlendirmesi (POMA), Kalk-yürü testi, Mini Nütrisyonel Değerlendirme testi (MNA), FRAİL kırılabilirlik indeksi ve Fried kriterleri verilerine hasta dosya kayıtlarından ulaşıldı.

İstatistiksel Analiz

Parametrik değerler ortalama \pm SS, skorlama sistemlerinden elde edilen veriler median [IQR], kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi. Parametrik değerlerin karşılaştırmak için normal dağılım varlığında t test, dağılım normal olmayan verilerde ise Mann-Whitney U testi

kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise Pearson ki-kare testi kullanıldı. P değeri 0.05'in altındaki sonuçlar anlamlı kabul edildi. Elde edilen verilerin analizinde SPSS Windows 20 paket istatistik programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen demansı olmayan 1767 hastanın yaş ortalaması $74,60 \pm 8,59$, demansı olan 497 hastanın yaş ortalaması ise $77,79 \pm 8,52$; demansı olmayan grupta kadın hastalar % 68,2, erkek hastalar % 31,8; demansı olan grupta kadın hastalar % 54,1, erkek hastalar ise %45,9 oranında bulunmakta idi. Ayrıca demansı olmayan hastaların eğitim yılı $7,69 \pm 4,68$; demansı olanların ise $6,71 \pm 4,8$ idi. Araştırmaya katılan hastaların sosyodemografik özelliklerine dair verileri Tablo I'de gösterilmiştir. Demansı olan hastalarda düşme sıklığı %38,1 olup demansı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ($p<0,005$). Ayrıntılı geriatric değerlendirme yapıldığında kognitif testler (MMSE, COST, MOCA), Temel ve Enstrümantal GYA, POMA, Kalk ve yürü testi ve FRAİL testleri demans varlığı ile anlamlı ilişkide olduğu saptandı (Tablo I).

Demansı olmayan hasta grubunda toplam komorbidite sayısı $3,06 \pm 1,74$; demansı olan hasta grubunda $2,69 \pm 1,81$ idi. CKİ ise demansı olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Kullanılan ilaç sayısı demansı olan grupta $6,26 \pm 3,46$ idi ve demansı olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek oranda olduğu saptandı ($p<0,001$).

Tablo I. Hastaların sosyodemografik özellikleri, düşme, komorbidite indeksi, ilaç ve komorbidite sayıları ile ayrıntılı geriatric değerlendirme verileri

	Normal (n=1767)	Demans (n=497)	P değeri
Yaş (ortalama ± SS)	74,60 ± 8,59	77,79 ± 8,52	<0,001
Cinsiyet % (kadın/erkek)	% (68,2/31,8)	% (54,1/45,9)	<0,001
Eğitim yılı (ortalama ± SS)	7,69 ± 4,68	6,71 ± 4,8	<0,001
Eğitim durumu %			0,003
Okur yazay olmayan	%10,0	%14,2	
Okur yazar	%7,2	%9,8	
İlkokul mezunu	%34,9	%33,7	
İlköğretim mezunu	%8,8	%8,3	
Lise mezunu	%19,8	%16,6	
Üniversite mezunu	%19,2	%17,3	
Medeni hal %			0,021
Bekar	%1,6	%0,2	
Evli	%56,8	%58,0	
Dul	%41,6	%41,8	
Komorbid hastalık sayısı	3,06 ± 1,74	2,69 ± 1,81	<0,001
Charlson Komorbidite İndeksi (ortalama ± SS)	0,94 ± 1,17	1,52 ± 1,03	<0,001
Düşme %	% 31,7	% 38,1	0,008
İlaç sayısı (ortalama ± SS)	5,05 ± 3,32	6,26 ± 3,46	<0,001
Vücut kitle indeksi (ortalama ± SS)	28,84 ± 5,43	27,05 ± 4,83	<0,001
Ayrıntılı Geriatric Değerlendirme			
MMSE	25,61 ± 4,94	18,18 ± 6,42	<0,001
COST	23,88 ± 5,36	19,57 ± 6,62	<0,001
MOCA	23,86 ± 3,92	17,16 ± 6,34	<0,001
YGDS	3,37 ± 3,48	3,48 ± 3,52	0,45
POMA	23,88 ± 5,85	20,67 ± 7,49	<0,001
Kalk ve Yürü testi	13,96 ± 10,48	17,91 ± 11,39	0,001
Temel GYA	90,21 ± 16,17	76,1 ± 26,2	<0,001
Enstrümental GYA	17,9 ± 6,08	9,61 ± 6,84	<0,001
MNA	11,77 ± 2,49	10,13 ± 2,75	0,004
FRAİL	0,98 ± 1,15	1,27 ± 1,25	0,007
FRIED	1,41 ± 1,34	2,04 ± 1,49	0,08

SS: Standart sapma, MMSE: Mini-Mental Durum Muayenesi, COST: Kognitif Durum Testi, MOCA: Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği, YGDS: Yesavage Geriatric Depresyon Skalası, GYA: Günlük Yaşam Aktiviteleri testi, POMA: Tinetti Performans ve Mobilite Değerlendirmesi, MNA: Mini Nutrisyonel Değerlendirme testi

CKİ'nin MMSE (r = -0,28), COST (r = -0,2), MOCA (r = -0,19), POMA (r = -0,27), Temel GYA (r = -0,27), Enstrümental GYA (r = -0,36) ve MNA (r = -0,25) testleri ile negatif

korelasyona sahip olduğu; Kalk ve yürü testi (r = 0,25) ile FRAİL (r = 0,21) ve FRIED (r = 0,3) kırılabilirlik ölçeği ile pozitif korelasyona sahip olduğu saptandı (p<0,001).

Tablo II. Çalışma gruplarının komorbid hastalıklarının dağılımı

	Normal (n=1767)	Demans (n=497)
Katarakt	% 41,9	% 37,2
İşitme kaybı	% 26,8	% 23,3
Hipertansiyon	% 68,5	% 60,4
Diyabet	% 28,3	% 23,7
Hiperlipidemi	% 20,1	% 14,5
Koroner arter hastalığı	% 17,1	% 17,3
Kalp yetmezliği	% 7,8	% 6,8
Serebrovasküler hastalık	% 8,3	% 7,8
Periferik arter hastalığı	% 4,0	% 3,4
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	% 9,3	% 8,7
Hipotiroidi	% 20,2	% 13,5
Osteoporoz	% 22,0	% 19,7
Depresyon	% 32,0	% 33,2

Hem demans hem demansı olmayan hasta grubunda en sık görülen komorbidite hipertansiyon; ikinci en sık komorbidite ise katarakttır. Demansı olmayan hasta grubunda hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, hipotiroidi ve katarakt hastalıkları daha yüksek oranda saptandı. Çalışma gruplarının komorbid hastalıklarının dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada demans ve komorbid hastalıkların ilişkileri araştırılmıştır. Demansı olan hastalarda komorbid hastalık sayısının beklendiği gibi daha fazla oranda olmadığı ancak CKİ ve kullanılan ilaç sayısının anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Demans insidansının ileri yaş, kadın cinsiyet ve düşük eğitim düzeyi olan insanlarda daha yüksek olduğu bilinmektedir (20, 21, 22). Çalışmamızda da demansı olan hastaların daha ileri yaşta, daha çok kadın cinsiyette ve daha düşük eğitime sahip olduğu saptanmıştır. Demans hastalarında fonksiyonellikte

kötüleşme olduğu bilinmektedir (23, 24). Bizim çalışmamızda da hastalara ayrıntılı geriatrik değerlendirme yapıldığında, demansı olan hastaların kognitif testler, mobilite (POMA, Kalk ve yürü testi), GYA (temel ve enstrümental) ve nutrisyon testleri (MNA) ile FRAİL testinde anlamlı olarak kötü performans sergilediği gösterilmiştir.

Birinci basamakta altmış beş yaş üstündeki 3013 hastanın kesitsel olarak değerlendirildiği bir çalışmada; ortalama kronik hastalık sayısı 2,4 ve ortalama kullanılan ilaç sayısı 5.1 olarak saptanmış olup bu sonuçlar çalışmamız ile benzerdir. Demansı olan ve olmayan hastalarda yaş, cinsiyet ve ırka göre düzeltmeler yapıldıktan sonra her iki grupta komorbidite sayısı benzer olarak saptanmıştır (4). İspanya'da gerçekleştirilen bir çalışmada elektronik sağlık kayıtlarından alınan verilere göre altmış dört yaş ve üzeri 72,815 hasta kesitsel olarak değerlendirilmiş; demansı olan hastalarda en çok görülen komorbiditeler hipertansiyon ve diyabet olarak saptanmıştır

(25). Bizim çalışmamızda da demansı olan hastalarda en çok görülen komorbid hastalık hipertansiyon olarak saptanmış olup bunu katarakt, depresyon ve diyabet tanıları izlemektedir.

Demans hastalarında komorbidite sayısı ile ilgili sonuçları çelişen yayınlar mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalarda demans hastalarında komorbidite sayısı daha yüksek bulunsa da (25-28) diğerlerinde bizim çalışmamıza paralel olarak kognitif olarak normal olan yaşlı hastalarda komorbidite sayısı daha yüksek olarak saptanmıştır (29-32). Prospektif bir çalışmada hospitalize demans, hafif kognitif bozukluk ve demans hastalarının yer aldığı 349 hasta değerlendirilmiş olup CKİ (ortalama 4.6 ± 2.7) üç grupta da yüksek ve benzer olarak saptanmıştır (33). Bu çalışmaların birinde yalnız yaşayan Alzheimer hastalığı tanısı olan yaşlı hastalarda kognitif bozukluğu olmayanlara göre daha az sayıda komorbid hastalık (ortalama 3) olduğu saptanmıştır (29). Fransız geriatri merkezinde gerçekleştirilen çalışma verilerine göre, Alzheimer hastalarının demansı olmayan hastalara göre daha az sayıda komorbid hastalığa sahip olduğu saptanmıştır (30). Farklı sonuçların nedeni demansı olan hastalarda komorbid hastalıkların tanısındaki yetersizlikler veya komorbiditelerin hasta veya hasta yakını beyanı ile kayıt edilmesinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışmamızda demans hastalarında komorbidite sayısı düşük, CKİ ve ilaç sayısı ise yüksek olarak saptanmıştır. Demans evresi ilerledikçe komorbiditelerin şiddeti ve ilaç

kullanım oranları artmaktadır (33). CKİ'nin demans grubunda daha yüksek olması, demans grubunda yaş ortalamasının da daha yüksek olması ile açıklanabilir. CKİ birçok hastalığı değerlendirir (18). Bu hastalıklar arasında serebrovasküler hastalık ve felç sıklığı demans hastalarında, demans olmayanlara göre daha yüksek oranda görüldüğü bilinmektedir (33). Aynı zamanda demans olmayan hastalarda sık görülen hastalıklar olan hipertansiyon ve katarakt CKİ'de değerlendirilmemektedir. Demans hastalarında bu hastalıkların tanısında yetersizlikler olabileceği gibi hasta ve hasta yakınlarından yeterli bilgiye ulaşma güçlüğü yaşanabilir. Aynı zamanda demans tipleri ve demans evresine göre de komorbidite sıklığında değişiklikler olabilir. Toplum tabanlı prospektif çalışmalarda, demansı olan hastalarda komorbid hastalıkların saptamadaki yetersizlikler nedeniyle komorbid hastalık sayısının daha az saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmalardan birinde 112 demans hastasında en az 1 tanı koyulmamış hastalık oranı % 66 iken demansı olmayan hastalarda bu oranın %48 olduğu saptanmış olup demans hastalarında tanısı koyulmamış hiperlipidemi ve hipotiroidizmin çalışmamızda olduğu gibi kontrollere göre daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (34). Sonuçlar, demans hastalarında komorbid hastalık tanı ve tedavilerinin yetersiz olabileceğini akla getirmektedir. Demans hastalarında komorbiditeler ve bununla ilişkili problemlerin tarama ve tanı stratejilerinde gelişim gerekliliğini gündeme gelmektedir. Demansın günümüzde küratif tedavisi olmamakla birlikte komorbid hastalıkların tedavisi ve risk

faktörlerinin kontrolü demans sürecinin yönetiminde önemlidir.

Retrospektif başka bir çalışmada demansı olan 3934 ile demansı olmayan 19300 hasta yaş ve cinsiyet eşleştirilerek değerlendirilmiş olup demans hastalarında komorbid hastalık sayısı ve CKİ'nin (ortalama 1.9) anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (35). Demansı olan ve olmayan hastalarda hastalık sayılarında farklılıklar olsa da bazı çalışmalarda belirli bazı hastalıkların prevalansında farklılık saptanmıştır. Örneğin kanser tanısı klinik ve otopsi serilerinde demansı olmayan hastalarda demansı olanlara göre daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (29, 30, 36, 37). Çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak literatürde CKİ'nin bilişsel durum (38, 39), beslenme (40) ve fonksiyonellik (41) ile negatif korele olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri örneklem sayısının fazla olması ve tüm hastaların ayrıntılı geriatric değerlendirme ile değerlendirilmiş olmasıdır. Çalışmamızın kısıtlılıkları ise retrospektif bir çalışma olması, çalışmaya sadece toplum kökenli yaşlıların dahil edilmesi, demans evrelemesinin yapılmamış olması ve demans subgruplarına göre analiz yapılmamış olması ve komorbiditelerin hasta veya hasta yakını beyanı ile sistem kayıtlarına göre saptanmış olmasıdır.

Sonuç olarak, demans hastalarında komorbid hastalık sayısının beklendiği gibi yüksek oranda olmadığı saptanmıştır. Demans hastalarında komorbid hastalık tanı ve tedavilerinin

yetersizliği demans yönetimini güçleştirmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI ve FONLAMA KAYNAKLARI

Çıkar çatışması ve fon kaynağı yoktur.

KAYNAKLAR

1. Alzheimer's Disease International. Policy Brief for G8 Heads of Government. The Global Impact of Dementia 2013-2050. London: Alzheimer's Disease International; 2013.
2. Doraiswamy PM, Leon J, Cummings JL, Marin D, Neumann PJ. Prevalence and impact of medical comorbidity in Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002; 57:M173-M177.
3. Leon J, Cheng CK, Neumann PJ. Alzheimer's disease care: costs and potential savings. *Health Aff (Millwood).* 1998; 17:206.
4. Schubert CC, Boustani M, Callahan CM, Perkins AJ, Carney CP, Fox C, Unverzagt F, Hui S, Hendrie HC: Comorbidity profile of dementia patients in primary care: are they sicker? *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:104-109.
5. Kuo TC, Zhao Y, Weir S, Kramer MS, Ash AS. Implications of comorbidity on costs for patients with Alzheimer disease. *Med Care.* 2008;46:839-846.
6. Richards M, Brayne C. What do we mean by Alzheimer's disease? *BMJ.* 2010; 341:c4670.
7. Skoog I. Vascular aspects in Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2000; 59:37.
8. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for healthcare, research, and medical education: A cross-sectional study. *Lancet.* 2012; 380:37-43.
9. Savva GM, Stephan BC. Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group: Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review. *Stroke.* 2010; 41:e41-e46.
10. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006; 5:64-74.
11. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009; 301:1565-1572.
12. Sampson EL, Blanchard MR, Jones L, Tookman A, King M. Dementia in the acute hospital: prospective cohort study of prevalence and mortality. *Br J Psychiatry.* 2009; 195:61-66.
13. Keenan TD, Goldacre R, Goldacre MJ. Associations between age-related macular degeneration, Alzheimer disease, and

- dementia: record linkage study of hospital admissions. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132:63–68.
14. Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000; 50:203–212.
 15. Bakker C, de Vugt ME, van Vliet D, et al. Predictors of the time to institutionalization in young- versus late-onset dementia: Results from the Needs in Young Onset Dementia (NeedYD) study. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:248e253.
 16. Ory MG, Hoffman RR 3rd, Yee JL, et al. Prevalence and impact of caregiving: A detailed comparison between dementia and nondementia caregivers. *Gerontologist.* 1999;39:177e185.
 17. Pinquart M, Sorensen S. Correlates of physical health of informal caregivers: A meta-analysis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2007;62:P126eP137.
 18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis.* 1987; 40 (5): 373-383.
 19. Babacan-Yildiz G, Isik AT, Ur E, Aydemir E, Ertas C, Cebi M, Soysal P, Gursoy E, Kolkusa M, Kocaman G, Celebi A. COST: Cognitive State Test, a brief screening battery for Alzheimer disease in illiterate and literate patients. *Int Psychogeriatr.* 2013;25(3):403-12.
 20. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The lancet* 2005;366(9503), 2112-2117.
 21. Ruitenberg A, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM. Incidence of dementia: does gender make a difference?. *Neurobiology of aging* 2001;22(4), 575-580.
 22. Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Albert MS, Chown MJ, et al. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Archives of neurology* 1997;54(11), 1399-1405.
 23. Aguero-Torres H, Thomas VS, Winblad B, Fratiglioni L. The impact of somatic and cognitive disorders on the functional status of the elderly. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 1007-12.
 24. Işık AT. Alzheimer Hastalığı. Editörler; Işık AT, Tanrıdağ O. *Geriatric Pratiğinde Demans Sendromu*, 1. Baskı, İstanbul, Somkitap, 2009, 90-122.
 25. Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, Marta-Moreno J, Hancoco-Saavedra J, et al. Comorbidity of dementia: a cross-sectional study of primary care older patients. *BMC Psychiatry.* 2014;14:84.
 26. Sanderson M, Wang J, Davis DR, Lane MJ, et al. Comorbidity associated with dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2002; 17:73–78.
 27. Duthie A, Chew D, Soiza RL. Non-psychiatric comorbidity associated with Alzheimer's disease. *QJM.* 2011;104:913–920.
 28. Chen TB, Yiao SY, Sun Y, Lee HJ, et al. Comorbidity and dementia: A nationwide survey in Taiwan. *PLoS ONE.* 12(4):e0175475.
 29. Wolf-Klein GP, Siverstone FA, Brod MS, et al. Are Alzheimer patients healthier? *J Am Geriatr Soc.* 1988; 36: 219–24.
 30. Holstein J, Chatellier G, Piette F, et al. Prevalence of associated diseases in different types of dementia among elderly institutionalized patients: analysis of 3447 records. *JAmGeriatr Soc.* 1994; 42: 972–7.
 31. Landi F, Onder G, Cattel C, et al. Functional status and clinical correlates in cognitively impaired community-living older people. *J GeriatrPsychiatry Neurol.* 2001; 14: 21–7.
 32. Landi F, Gambassi G, Lapane KL, et al. Comorbidity and drug use in cognitively impaired elderly living in long-term care. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1998; 9: 347–56.
 33. Zekry D, Herrmann FR, Grandjean R, Meynet MP, et al. Demented versus non-demented very old inpatients: the same comorbidities but poorer functional and nutritional status. *Age and Ageing.* 2008; 37: 83–89.
 34. Lopponen MK, Isoaho RE, Raiha IJ, et al. Undiagnosed diseases in patients with dementia—a potential target group for intervention. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004; 18: 321–9.
 35. Hill JW, Futterman R, Duttagupta S, et al. Alzheimer's disease and related dementias increase costs of comorbidities in managed Medicare. *Neurology.* 2002; 58: 62–70.
 36. Tirumalasetti F, Han L, Birkett DP. The relationship between cancer and Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39: 840.
 37. Desouky LA. The relationship between cancer and Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1992; 40: 1075.
 38. Pimenta FAP, Bicalho MAC, Romano-Silva MA, Moraes END, Rezende NAD. Chronic diseases, cognition, functional decline, and the Charlson index in elderly people with dementia. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2013; 59(4), 326-334.
 39. Aubert L, Pichierri S, Hommet C, Camus V, Berrut G, de Decker L. Association between comorbidity burden and rapid cognitive decline in individuals with mild to moderate Alzheimer's disease. *JAGS* 2015; 63(3), 543-547.
 40. Roque M, Salva A, Vellas B. Malnutrition in community-dwelling adults with dementia (NutriAlz Trial). *The journal of nutrition, health & aging* 2013;17(4), 295-299.
 41. Tessier A, Finch L, Daskalopoulou SS, Mayo NE. Validation of the Charlson Comorbidity Index for predicting functional outcome of stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2008;89(7), 1276-1283.