



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİYABETİK AYAK SENDROMLU HASTALARDA METABOLİK SENDROM VE OBEZİTE SIKLIĞI

Dr. Selin Çelik

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİYABETİK AYAK SENDROMLU HASTALARDA METABOLİK SENDROM VE OBEZİTE SIKLIĞI

Dr. Selin Çelik

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Refik Demirtunç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince önce iyi bir insan ve iyi bir hekim olarak yetişmemi sağlayan, çalışmamın her aşamasında desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen, hayatım boyunca bana yol gösterecek ilke ve bilgilerini benimle paylaşan, hekimliğine hayran olduğum çok değerli hocam Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a, ,

Asistanlık eğitimim boyunca klinik bilgi, tecrübeleriyle bir hekim olarak yetişmeme katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Kadir KAYATAŞ ve Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN'e,

Bu yolda birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, destekleri ve arkadaşlıkları sayesinde güzel bir asistanlık dönemi geçirmemi sağlayan Dahiliye C ailesindeki asistan arkadaşlarıma, birbirimize katabildiğimiz her şey için birlikte çalıştığım Dahiliye A ve Dahiliye B servislerindeki asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmaktan keyif aldığım servisimizin çok değerli hemşire ve personellerine,

Dahiliye C ekibinin çiçeği, asistanlık hayatımızın her anında yardımlarını esirgemeyen Zülbiye ÖZTÜRK YÜCE'ye,

Sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim Dr. Uğur Can AKYOL ve Dr. Fazilet KÜTÜKOĞLU' na,

Hayattaki en büyük şanslarım olan, vicdan sahibi ve iyi bir insan olmam için her zaman yol gösteren, bana olan koşulsuz sevgilerini ve desteklerini her daim hissetiğim, bu noktaya gelmeyi borçlu olduğum canım ailem, annem Ayten YILMAZ'a, babam Senai YILMAZ'a, kardeşim Aylin YILMAZ'a, öğrencilik ve asistanlık hayatım boyunca akademik yardımlarını benden esirgemeyen, daha iyisi için her zaman ufkumu genişleten, sevgisi ile hayatımdaki her şeyi anlamlı ve güzel kılan sevgili eşim Aykut ÇELİK'e tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Selin ÇELİK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……i

İÇİNDEKİLER……..ii

KISALTMALAR ……..iii

TABLO LİSTESİ……..v

ÖZET……..…vi

ABSTRACT…..……...viii

GİRİŞ VE AMAÇ ..…….....1

GENEL BİLGİLER...……..2

GEREÇ VE YÖNTEM……..……..17

BULGULAR….....……...19

TARTIŞMA….……...30

SONUÇ..……..……...34

KAYNAKLAR.…..……35

ÖZGEÇMİŞ…..……..38

KISALTMALAR

AKŞ: Açlık kan şekeri

ALT: Alanin transaminaz

APG: Açlık plazma glukozu

AST: Aspartat transaminaz

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BÇ: Bel çevresi

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

BMI: Body mass index

BUN: Blood urea nitrogen (Kan üre azotu)

DAS: Diyabetik ayak sendromu

DFS: Diabetic foot syndrome

DM: Diyabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GADA: Glutamik asit dekarboksilaz antikor

HbA1c: Glukozile hemoglobin (%)

Hb: Hemoglobin

HDL-K: High density lipoprotein cholesterol (Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol)

HİS: Health İnformation System (Sağlık Bilgi Sistemi)

HOMA: Homeostasis model assessment

HT: Hipertansiyon

IAA: İnsülin otoantikorları

ICA: Adacık hücresi sitoplazmik otoantikorları

IDF: International Diabetes Federation

IR: İnsülin rezistansı

KAH: Koroner arter hastalığı

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

LDL-K: Low density lipoprotein cholesterol (Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol)

MODY: Maturity onset diabetes of the young (Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet)

MetS: Metabolik sendrom

NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III

PAH: Periferik arter hastalığı

PCOS: Polikistik over sendromu

PG: Plazma glukozu

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

TG: Trigliserit

TKŞ: Tokluk kan şekeri

TNF- α: Tümör nekrozis faktör-alfa

TURDEP: Türkiye diyabet epidemiyoloji

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

VLDL-K: Very low density lipoprotein cholesterol (Çok düşük dansiteli lipoprotein)

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Diabetes mellitus etiyolojik sınıflaması

Tablo 2: Diabetes mellitus tanı kriterleri

Tablo 3: Prediyabet tanı kriterleri

Tablo 4: Wagner-Meggitt sınıflaması

Tablo 5: National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2005, Metabolik Sendrom tanı kriterleri

Tablo 6: International Diabetes Federation (IDF)-2009, Metabolik Sendrom tanı kriterleri

Tablo 7: Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik sendrom tanı kriterleri

Tablo 8: Vücut kitle indeksine göre obezite sınıflaması

Tablo 9: Genel özelliklerin dağılımı

Tablo 10: Çalışma parametrelerine ilişkin bilgiler

Tablo 11: NCEP ATP III ve IDF tanı kriterlerine ilişkin çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 12: Gruplar arasında genel özelliklerin değerlendirilmesi

Tablo 13: Gruplar arasında genel özelliklerin değerlendirilmesi

Tablo 14: Gruplar arasında NCEP ATP III ve IDF tanı kriterleri içerisindeki parametrelerin değerlendirilmesi

Tablo 15: Diyabetik ayak sendromlu grubun Wagner-Meggitt evrelerine göre NCEP ATP III ve IDF tanı kriterlerindeki parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 16: Diyabetik ayak sendromlu grubun vücut kitle indeksi ve Wagner-Meggitt evrelerine göre kıyaslanması

ÖZET

Amaç: Ayak bileğinin ve ayak bileği distalinin nöropati, iskemi ve enfeksiyonla ilişkili ülserlerine Diyabetik Ayak Sendromu (DAS) denir. Diyabetli hastaların yaklaşık %15'inde hastalığı boyunca ayak ülserleri gelişebilir. Diyabette amputasyonların %80'inden ayak ülserleri sorumludur. DAS, diyabetlilerde önemli şekilde mortalite, morbidite ve sakatlığın öngörücüsüdür. DAS'da kardiyovasküler risk faktörleri ve kardiyovasküler olayların arttığı rapor edilmiştir. Diğer taraftan Metabolik Sendrom (MetS) kardiyovasküler hastalık ve diyabetin risk faktörlerini barındıran bir riskler demeti topluluğudur. Bu çalışmada DAS hastalarında MetS ve bileşenleri ile obezite sıklığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda 01.01.2015-01.01.2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Servisi'nde yatan ve polikliniklerine başvuran 80 DAS olan hasta ve 80 diyabet tanısı olan ancak DAS olmayan kontrol grubu hastası alındı. Çalışmamıza 18 yaş üzeri hastalar dahil edilmiş olup; gebeler, postpartum dönemde olanlar, MetS tanı kriterlerine bakılmayan hastalar, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmayan hastalar ve kendi isteği ile hastaneden ayrılan hastalar dahil edilmemiştir. Çalışmaya ayak bileği ve distalinde ülserleri olan diyabetik hastalar alındı. DAS hastaları Wagner-Meggitt sınıflamasına göre evrelendirildi. Sistemde mevcut olan açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), HbA1c, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserit (TG), ALT, AST, hemoglobin, BUN, kreatinin düzeyleri ve gelişlerinde ölçülmüş olan sistolik-diyastolik tansiyon değerleri ve bel çevresi (BÇ) ölçümleri ışığında National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) ve International Diabetes Federation (IDF) tanı kriterlerine göre MetS tanısı konuldu. VKİ 18,5-24,9 kg/m2 arası normal kilolu, 25,0-29,9 kg/m2 arası fazla kilolu ve 30 kg/m2 üzerinde olanlar obez olarak tanımlandı. Bulgular kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS 22, Türkiye) programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışma, yaşları 41 ile 87 yıl arasında değişmekte olan, 122'si (%76.2) erkek ve 38'i (%23.8) kadın olmak üzere toplam 160 olgu ile yapıldı. Hastalar, 80'i

(%50) DAS olan ve 80'i (%50) DAS olmayan olmak üzere 2 grup altında incelendi. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında, DAS hastalarında NCEP ATP III tanı kriterlerine göre MetS görülme oranı (%90), kontrol grubundan (%72.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). IDF tanı kriterlerine göre ise MetS görülme oranı (%95), kontrol grubundan (%76.3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$). VKİ' ye iki grup karşılaştırıldığında DAS olanların obez olma oranı (%43.8), kontrol grubundan (%22.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Obezite ve MetS ile komponentlerinin varlığı DAS riskini artırmaktaydı.

Sonuç: DAS'da MetS ve bileşenleri ile obeziteye sık rastlanmaktadır. Bu gözlemlerin ışığında MetS, hipertansiyon (HT) ve obezite DAS oluşumu için risk faktörüdür.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ayak sendromu, Metabolik sendrom, Obezite

ABSTRACT

Aim: The ulcers of the ankle and distal ankle associated with neuropathy, ischemia and infection are called Diabetic Foot Syndrome (DFS). In 15% of patients with diabetes, foot ulcers may develop throughout their illness. Foot ulcers are responsible for 80% of amputations in patiens with diabetes. DFS is a significant predictor of mortality, morbidity and disability in diabetics. It has been reported that cardiovascular risk factors and cardiovascular events are increased in DFS. On the other hand, Metabolic Syndrome (MetS) is a collection of risks that include risk factors of cardiovascular disease and diabetes.

Materials and Methods: In our retrospective study, 80 patients with DFS and 80 patients with diabetes but do not have DFS organized as a working group and control group respectively. All the patients were hospitalized or applied to outpatient clinics in the University of Health Science Haydarpaşa Numune Health Practice and Research Center Internal Medicine Clinic Service between 01.01.2015 - 01.01.2019. Patients over the age of 18 were included in our study; pregnant women and those in the postpartum period, patients who did not meet the diagnostic criteria for metabolic syndrome, patients whose body mass index was not calculated, and patients who left the hospital voluntarily were not included. Diabetic patients with ankle and distal ulcers were included in the study. DFS patients were staged according to the Wagner-Meggitt classification. According to National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) and International Diabetes Federation (IDF) diagnostic criteria patiens' fasting blood sugar, postprandial blood sugar, HbA1c, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglyceride, ALT, AST, hemoglobin, BUN, creatinine levels, systolic-diastolic blood pressure values and waist circumference measurements were collected at the admissions and diagnosis of MetS was made under these measurements. Those with a body mass index (BMI) between 18.5-24.9 kg/m2 were defined as normal weight, between 25.0-29.9 kg/m2 overweight and over 30 kg/m2 were defined as obese. The results were compared with the control group. IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS 22, Turkey) was used for statistical analysis.

Results: The study was evaluated with a total of 160 cases, 122 were (76.2%) male and 38 were (23.8%) female, aged between 41 and 87 years. All the patiens are divided into two different groups which 80 (50%) has DFS and 80 (50%) without. When the groups were compared among themselves, the rate of MetS (90%) in DFS patients according to the NCEP ATP III criteria was found to be statistically significantly higher than the control group (72.5%) ($p < 0.05$). According to the IDF criteria, the incidence of MetS (95%) was statistically significantly higher than the control group (76.3%) ($p<0.05$). When two groups were compared for BMI, the rate of being obese (43.8%) in those with DFS was statistically higher than the control group (22.5%) ($p<0.05$). As a result obesity and the presence of MetS and its components are found to increase the risk of DFS.

Conclusion: Mets and its components and obesity are frequently encountered in DFS. As a result of these evaluations, MetS, hypertension and obesity are risk factors for the formation of DFS.

Key Words: Diabetic foot syndrome, Metabolic syndrome, Obesity

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin sekresyonundaki bozulma ve insüline karşı doku cevabında azalma nedeniyle gelişen hiperglisemi ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır (1). İlerleyen dönemde kalp, böbrek, göz gibi organlarda; damarlar ve sinirlerde hasara sebep olur. Dünya çapında tüm yaş gruplarını etkileyen, ilerleyici ve yıkıcı komplikasyonları olan bu hastalığın prevalansı gittikçe artmaktadır (2).

DAS, diyabetik hastanın yaşam kalitesini bozan, hastanede yatış süresi ve maliyetini artıran, amputasyonlar ve mortaliteden sorumlu bir komplikasyondur. Diyabetik hastalarda, diyabetik ayak ülseri gelişme riski yaşamları boyunca %12-25 arasındadır (3).

MetS; yüksek kan basıncı, abdominal obezite, dislipidemi ve insülin direnci (IR) ile karakterize fonksiyonel metabolizma bozukluğudur (4). Kardiyovasküler hastalık ve DM riskini artıran önemli morbidite ve mortalite sebebidir.

Obezite, DM prevalansının artmasıyla birlikte dünya çapında artma eğilimindedir. Beslenme alışkanlıklarındaki değişmeler ve sedanter yasam tarzının benimsenmesi gibi çevresel faktörlerle birlikte kişinin genetik yapısı da bunda rol oynamaktadır.

Bu çalışma, DAS olan diyabetik hastalar ile DAS olmayan diyabetik kontrol grubu karşılaştırılarak; NCEP ATP III ve IDF tanı kriterlerine göre MetS ve VKİ'ye göre obezite durumları değerlendirilerek; MetS ve obezite varlığının, DAS gelişimini artırdığı düşünülerek yapılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.DİYABETES MELLİTUS

2.1.1.Tanım ve Genel Özellikler

DM, insülin salgılanması veya insülinin hücreler üzerindeki etkisinde bozulmalarla giden bunun sonucunda protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasındaki anormalliklere sebep olan metabolik bir hastalıktır. Çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile, pankreasta bulunan beta adacık hücrelerinde destrüksiyon ve/veya fonksiyon kaybı gelişir ve insülin etki mekanizması bozulur (1). Klinik olarak gelişen hiperglisemi; ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum gibi hayatı tehdit eden acil müdahale gerektiren durumlara sebep olabildiği gibi; uzun dönemde hastanın yaşam süresini ve hayat kalitesini ciddi anlamda etkileyen retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler patolojilere sebep olmaktadır (3). Diyabetik hasta sayısının gün geçtikçe artması ve yaşam sürelerinin uzamasıyla birlikte artan kronik komplikasyonlar, sağlık sistemi için yüksek maliyetli ve mortalite-morbiditesi gittikçe artan bir sorun haline gelmiştir.

2.1.2. Epidemiyoloji

DM, endişe verici seviyelere ulaşan büyük bir sağlık sorunudur. 2019 yılında yayımlanan Uluslararası Diyabet Federasyonu 9. Uluslararası Diyabet Atlası raporuna göre, 2019 yılı itibari ile dünya çapında tahmini 463 milyon diyabet hastası bulunmakta ve 2030 yılında 578 milyon; 2045 yılında ise 700 milyona çıkacağı öngörülmektedir. Raporda ayrıca bu hastaların üçte ikisinin kentsel hayatta yaşamakta ve dört kişiden üçünün de aktif çalışma çağındaki insanlar olduğu belirtilmiştir. 2019 yılında DM tanılı çocuk ve ergenlerin sayısı 1 milyondan fazlayken; 136 milyondan fazla da 65 yaş üstü hasta olduğu düşünülmektedir. Yine aynı raporda 20-79 yaş aralığındaki yaklaşık 4 milyondan fazla hastanın da diyabet nedenli öldüğü belirtilmiştir (5).

Ülkemizde de diyabetli hasta sayısı tüm dünyada olduğu gibi artma eğilimindedir. 1997-1998 yılları arasında ülkemizde yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışmasına göre bozulmuş glukoz toleransı (BGT)

prevalansı %6,7, DM prevalansı ise %7,2 olarak bulunmuştur (6). 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında ise BGT prevalansı %7,9, DM prevalansı %13,7 bulunmuştur. İki çalışma karşılaştırıldığında ülkemizde 12 yıl içinde DM, BGT ve obezite prevalansının arttığı saptanmıştır (7).

2.1.3. Sınıflandırma

- Tip 1 DM
- Tip 2 DM
- Gestasyonel DM
- Diğer sebeplerle gelişen DM tipleri

2.1.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM, pankreas beta adacık hücrelerinin T hücreleri tarafından otoimmün harabiyeti ile oluşmaktadır. Mutlak insülin eksikliği gelişmekte sonucunda da glisemik kontrol bozulmaktadır (8). Geçmişte insülin bağımlı diyabet olarak adlandırılan tip 1 DM, hastaların %5-10'unda görülmektedir. Adacık hücresi sitoplazmik otoantikorları (ICA), insülin otoantikorları (IAA), anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD ya da GADA), anti-tirozin fosfataz (ICA-512 veya IA-2A) ve anti-fogrin antikorları (IA-2 ve IA2β) immün hasarın belirteçleridir (9).

Genetik yatkınlık (riskli doku gruplarına sahip kişilerde) ve çevresel tetikleyici faktörler etkisiyle otoimmünite tetiklenmekte ve progresif olarak beta hücre hasarı başlamaktadır. Yıkımın ilerlemesiyle %80-90 oranında azalan beta hücre rezervi sonucunda diyabetik semptomlar gelişmektedir (3).

Tip 1 DM genellikle 30 yaşından önce başlamaktadır. Hastalar genellikle zayıf veya normal kiloludurlar. Diğer diyabet tiplerine göre diyabetik ketoasidoza daha yatkındırlar (3).

2.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Göreceli insülin eksikliği ve periferik dokularda IR ile giden tipidir. Geçmişte insülin bağımlı olmayan diyabet olarak adlandırılan Tip 2 DM, tüm

diyabetli hastaların %90-95'ini oluşturmaktadır. IR nedeniyle periferik dokularda glukoz emilimi azalmaktadır. Pankreastan yeterli insülin salgılanamaması sonucu da hepatik glukoz yapımı artmakta ve hastada hiperglisemi meydana gelmektedir. Bu hastalarda pankreas beta adacık hücrelerinin otoimmün yıkımı söz konusu değildir (1,3).

Tip 2 DM genellikle 30 yaşından sonra gelişmekte ve genetik yatkınlık göstermektedir. Hastalar genellikle kilolu veya obezlerdir. Daha sinsi başlangıçlı olan bu tipte diyabetik ketoasidoza eğilim daha azdır (3).

2.1.3.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde gelişen glukoz intoleransına bağlı olarak ortaya çıkan diyabet tipidir. Giderek artan obezite sıklığı ve ilerleyen anne yaşı nedeniyle daha fazla karşılaşılmaktadır (1). Prematüre doğum, sezeryan ile doğum, makrozomi, distosi, neonatal hipoglisemi, preeklamsi gibi hem anneyi hem de bebeği etkileyen komplikasyonlara sebep olmaktadır (10). Gestasyonel DM tanısı alan hastaların ilerleyen yaşamlarında Tip 2 DM gelişme riski de artmaktadır (11).

2.1.3.4. Diğer Sebeplerle Gelişen Spesifik Diyabetes Mellitus Tipleri

Monogenik diyabet sendromları (Neonatal DM/MODY), kistik fibrozis ile ilişkili DM, posttransplantasyonel DM, ilaç-kimyasal maddelerin indüklediği DM, enfeksiyonlara bağlı gelişen DM, ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı DM olarak sınıflandırılmaktadır (1).

Tablo 1: Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması (3)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β-hücre yıkımı vardır)

II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
- 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5)
- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
- 9. Kromozom, CEL (MODY8)
- 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
- 11. Kromozom, INS (MODY10)
- 8. Kromozom, BLK (MODY11)
- Mitokondriyal DNA
- 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
- 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)
- 3. Kromozom, APLL1 (MODY14)
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
- Fibrokalkülöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler
- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar
- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- β-adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- α -İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Statinler
- Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
- Anti insülin-reseptör antikorları
- Stiff-man sendromu
- Diğerleri

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- Diğerleri

H. İnfeksiyonlar
- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Koksaki B
- Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

2.1.4. Semptomlar

Sık görülen semptomlar poliüri, polidipsi, polifaji, halsizlik, ağız kuruluğu, noktüri olmakla birlikte daha nadir olarak görme kusurları, açıklanamayan kilo kaybı, tekrarlayan enfeksiyonlar görülmektedir (3).

2.1.5. Diyabetes Mellitus Tanısı

Semptom varlığında veya risk grubu olsun olmasın diyabet şüphesi olan hastada ilk olarak açlık plazma glukozu (APG), rastgele plazma glukozu (PG) ve HbA1c tetkiklerine bakılarak tanı konulmaktadır (3). HbA1c geçmiş 2-3 aylık glukoz seviyelerinin ortalamasını yansıttığından ve gliseminin kısa dönem etkilerine açık olmadığından diyabetin taraması ve tanısında daha da önem kazanmaktadır (12). Bu tetkikler ile kesin tanı konulamayan ve glukoz metabolizma bozukluğundan şüphelenilen hastalarda ise oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile kontrolü sağlanmaktadır (3).

En az 8 saat açlık sonrası ölçülen APG düzeyinin 100-125 mg/dl arasında olması bozulmuş açlık glukozu (BAG) olarak adlandırılmaktadır. APG'nin ≥126 mg/dl olması ile de diyabet tanısı konulmaktadır. OGTT sırasında ölçülen 2. saat PG 140-199 mg/dl arasında olması BGT olarak adlandırılmaktadır. OGTT sırasında ölçülen 2. saat PG ≥200 mg/dl olması ile kesin diyabet tanısı konulmaktadır. Başka bir kriter olan hiperglisemi semptomları ile birlikte olan rastgele PG ≥200 mg/dl olması da diyabet tanısını kesinleştirmektedir. HbA1c %5,7-6,4 arasında olması prediyabet, ≥%6,5 olması aşikar diyabet tanısı koydurmaktadır (13).

Tablo 2: Diyabetes Mellitus tanı kriterleri

8 saatlik açlık sonrası APG ≥126 mg/dl veya OGTT sonrası 2. saat PG ≥200 mg/dl veya HbA1c ≥ %6,5 veya Klasik diyabet semptomları varlığında rastgele PG ≥200 mg/dl

Tablo 3: Prediyabet tanı kriterleri

APG 100-125 mg/dl veya OGTT sonrasında 2. saat PG 140-199 mg/dl veya HbA1c %5,7-6,4

2.1.6. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

DM, acil müdahale gerektiren akut komplikasyonlara ve hastanın uzun dönemde belli aralıklarla takibini gerektiren kronik komplikasyonlara sebep olmaktadır.

- **Akut komplikasyonlar:** Diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz, hipoglisemi.
- **Kronik Komplikasyonlar:** Kardiyovasküler, serebrovasküler, periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonlar; retinopati, nöropati, nefropati, diyabetik ayak gibi mikrovasküler komplikasyonlar.

Diyabetik komplikasyonların sıklığı hastanın yaşı, hastalık süresi ile orantılı olarak artmaktadır. Hastanın sosyoekonomik düzeyi de bu durumu etkilemektedir. DM yönetiminde birincil amacımız kan şekeri seviyelerini normal aralıkta tutarak bu komplikasyonların gelişimini önlemek veya geciktirmektir (14).

2.2. DİYABETİK AYAK SENDROMU

2.2.1. Tanım

Diyabet öyküsü olan hastada nöropati ve/veya periferik arter hastalığı (PAH) ile ilişkili alt ekstremitede meydana gelen enfeksiyon, ülserasyon ve doku dekstrüksiyonuna denir (15). Hastanın yaşam kalitesinin bozulmasına, tedavi maliyetinin artmasına sebep olmakta ve tedavi sırasında multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. DAS, diyabetli hastalarda hastaneye yatışın ve uzun süreli tedavi ile takip gerekliliğinin en sık sebebidir (3).

Diyabetik hastada, DAS'ın yaşam boyunca gelişme ihtimali %12-25 arasındadır ve yaklaşık yarısında bu ülserler diyabetik ayak enfeksiyonlarına dönüşürler. Enfeksiyonlara bağlı alt ekstremite amputasyonları gerekmekte ve bu durum hastanın yaşam süresini kısaltmaktadır (16).

2.2.2. Patogenez

Distal simetrik polinöropati (duysal, motor veya otonom) ve PAH gelişiminde ana etkenlerdir. Diyabetik ayak ülserlerinin çoğundan nöropati, daha az kısmından ise nöro-iskemi veya yalnızca iskemi sorumludur (15).

Duysal nöropati ile ayakta his kaybı gelişmekte ve doku hasarına sebep olabilecek herhangi bir travma ülser gelişimine yol açmaktadır (15).

Motor nöropati nedeniyle ayak kaslarında atrofi gelişmekte ve buna bağlı ayağın bazı bölgelerinde aşırı basınç artışı olmaktadır. Eklem hareket kısıtlılığı da oluşarak deformite gelişimine zemin hazırlamaktadır (17) . Deformiteler nedeniyle yük dağılımının değişmesi sonucunda tekrarlayan mekanik travmalar, kallus (nasır) gelişimine neden olmaktadır. Oluşan kallus dokusu, yumuşak

dokuda hasar ve enfeksiyon riski oluşturmaktadır. Kallus zeminindeki dokuda ilerleyen zamanda kanama ve iskemi gelişmekte, sonucunda ülserler oluşmaktadır. Ülser ve gelişen enfeksiyon ilerleyen zamanda derin dokuda yerleşimli abse ve osteomiyelite ilerleyebilmektedir. Tedavinin gecikmesi, yetersiz tedavi, tekrarlayan travmalar, kan şekerinin regüle edilememesi yara iyileşmesini geciktirerek sonunda amputasyon gerekliliği meydana getirmektedir (3).

2.2.3. Diyabetik Ayağın Değerlendirilmesi ve Sınıflaması

Diyabetik hastaların takiplerinde öncelikle iyi bir fizik muayene yapılmalı ve enfektif durum, ülserasyon, gangrenöz lezyon gelişimi açısından geniş çaplı değerlendirilmelidir. İnspeksiyonda ciltte eritem, nasır, tırnak deformiteleri, kallus, çekiç parmak, pençe tırnak, halluks valgus, kas kaybı, Charcot deformitesi tespitleri yapılmalıdır. Vasküler muayenede nabızlar kontrol edilip, doppler ile değerlendirilmelidir. Nörolojik muayene yapılmalıdır (18).

Muayene ile eş zamanlı olarak nöropatik ayak, PAH, koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler olay, dislipidemi, nefropati, görme kaybı, kişisel hijyen ve ayak bakımı durumu, sigara öyküsü, obezite, glisemik disregülasyon, ileri yaş, ayak ülseri ve geçirilmiş amputasyon gibi risk faktörleri değerlendirilmelidir (3).

Diyabetik ayak ülserlerinde, amputasyon oranlarının azalması, hastanede kalış sürelerinin kısalması ve tedavinin daha etkili olması için yaraları, enfeksiyon ve vasküler durumlarını da kapsayan açıklayıcı ve iyi bir sınıflandırma yöntemi ile tanımlamak gerekmektedir (19). Diyabetik ayak yaraları için ortak kabul edilen bir sınıflama sistemi bulunmamakla birlikte, günümüzde sınıflandırma kolaylığı nedeniyle Wagner-Meggitt sınıflaması kullanılmaktadır.

Wagner-Meggitt sınıflamasına göre diyabetik ayak ülserleri 6 evrede tanımlanmıştır (20).

Tablo 4. Wagner-Meggitt sınıflaması

Evre 0	Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (ülserasyon için riskli)
Evre 1	Derin dokulara yayılımı olmayan yüzeyel ülser
Evre 2	Tendon, kemik, ligaman veya eklemleri tutan derin ülser
Evre 3	Abse ve/veya osteomiyeliti içeren derin ülser
Evre 4	Parmakları ve/veya metatarsları tutan gangren
Evre 5	Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk veya ayağın bütününün gangreni

2.3. METABOLİK SENDROM

2.3.1 Tanım ve Epidemiyoloji

MetS, IR temelinde ortaya çıkan, kliniğinde bozulmuş glukoz toleransı, DM, HT, santral obezite ve dislipidemi komponentleri olan metabolik bir disfonksiyon tablosudur. Kardiovasküler morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir (21).

MetS'nin ortalama prevalansı %31'dir ve koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık riskinde iki kat ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde 1.5 kat artış ile ilişkilidir. Sedanter yaşam tarzının artması ile birlikte insidansının 2035 yılında yaklaşık %53'e yükselmesi beklenmektedir (22,23).

MetS sıklığı ileri yaş, yüksek VKİ, postmenopozal durum, düşük sosyoekonomik düzey, sigara içiciliği, yüksek karbonhidrat içerikli beslenme ve fiziksel inaktivite gibi etmenler nedeniyle artmaktadır (24).

Tanımlama için DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü), IDF ve NCEP ATP III kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler kardiyovasküler riski öngörme ve prognozu belirleme açısından benzerlik göstermektedirler. Ancak tanımlama için en sık kullanılan NCEP ATP III tanı kriterleridir (25,26). NCEP ATP III tanı kriterleri 2005 senesinde; IDF tanı kriterleri ise 2009 senesinde tekrar güncellenmiştir.

Tablo 5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) - 2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçünün varlığı gerekmektedir.

- Santral obezite (Bel çevresi: erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl veya lipid düşürücü tedavi alıyor olmak)
- Düşük HDL (Erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl veya düşük HDL düzeyi için tedavi alıyor olmak)
- HT (Kan basıncı ≥ 130/85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Hiperglisemi (Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya antidiyabetik tedavi alıyor olmak)

Tablo 6. International Diabetes Federation (IDF) - 2009, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçünün varlığı gerekmektedir.

- Santral obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)
- Trigliserid ≥ 150 mg/dl veya lipid düşürücü tedavi alıyor olmak
- HDL erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl veya düşük HDL düzeyi için tedavi alıyor olmak
- Kan basıncı ≥ 130/85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak
- Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM

Tablo 7. Dünya Sağlık Örgütü - 1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Aşikar diyabetes mellitus

Ve aşağıdakilerden en az ikisi:

- HT (Kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (Trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl)
- Santral obezite (VKİ > 30 kg/m2 veya bel/kalça oranı erkekte > 0,90, kadında > 0.85)
- Mikroalbuminüri (İdrar albumin atılımı > 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g)

2.3.2 Metabolik Sendrom Bileşenleri

Obezite, IR, dislipidemi, HT, DM, KAH, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), polikistik over sendromu, hiperkoagülabilite, endotel disfonksiyonu, inflamasyon MetS bileşenleridir.

2.3.2.1. İnsülin Direnci

IR, kişideki eksojen veya endojen insülinin, hücre içine glukoz alımını ve glukozun kullanımını yeterli miktarda artıramaması olarak tanımlanmaktadır (27). Bu nedenle de kişide hiperglisemi ve hiperinsülinemi gelişmektedir.

Etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkisi mevcut olup gelişimden sorumlu mekanizmalar ile ilgili tartışmalar mevcuttur. İnsülin salınımı ile ilgili genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, artmış viseral yağlanma ve buna bağlı oluşan obezite potansiyel insülin rezistansı sebepleri

olarak düşünülmektedir (27). IR, kardiyovasküler hastalık ve tip 2 DM gelişiminde ciddi rol oynayan bir risk faktörüdür (28).

Öglisemik insülin klemp testi, IR tanısında altın standarttır. Ancak kulanım zorluğu nedeniyle klinik pratikte en sık HOMA (Homeostasis Model Assessment) yöntemi kullanılmaktadır. Normal HOMA değeri 2.7'den düşüktür. 2.7'nin üzerinde olması ise farklı seviyelerde insülin direncini göstermektedir (29).

[HOMA: açlık plazma glukozu (mg/dl) x açlık insülini (µu/ml) / 405)] formülü ile hesaplanmaktadır (29).

2.3.2.2. Hipertansiyon

Artmış kan basıncı, MetS kriterlerinden biridir (30). İnsülinin antinatriüretik etkisi ile birlikte, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve anormal vasküler fonksiyon HT gelişimine katkıda bulunur. Vasküler disfonksiyon ve bunun sonucunda ortaya çıkan anormal kan basıncı regülasyonu, proinflamatuar ve prokoagülan durum, dislipidemi ve HT aterogenezi teşvik eder. Bu durum da KAH ve inmeye bağlı mortalitenin artmasına sebep olmaktadır (31).

2.3.2.3. Dislipidemi

MetS'de TG ve VLDL-K değerleri yüksek, HDL-K değerleri düşük saptanırken, LDL-K genellikle artmamaktadır. IR tablosu ağırlaştıkça, TG düzeyleri yükselmekte ve HDL-K düzeyleri düşmektedir. Gelişmiş olan hipertrigliseridemi ve HDL-K düşüklüğü kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (29,30).

2.3.2.4. İnflamasyon

MetS ve Tip 2 DM zemininde inflamatuar bir süreç olduğu düşünülmektedir. Artmış kan basıncı ve plazma lipidleri; lipid içeren lökositlerin endotel invazyonunu ve bunun sonucunda damar duvarında kalınlaşma yani aterosklerozis meydana getirmektedir. Bu durum yanlış ilerlemiş inflamasyon sürecinin sonucudur (32). Ayrıca obez adipöz dokudan salınan proinflamatuar

sitokin TNF-α'nın düşük seviyeli doku inflamasyonu ile ilişkili olduğu ve böylece MetS gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (33).

2.3.2.5. Hiperkoagülabilite

Abdominal obezite ile gelişen adiposit fonksiyonlarının bozulması, inflamatuar aktivitenin artması ve trombin üretimi ile protrombotik sürecin başladığı düşünülmektedir (34). Pıhtılaşma faktörlerinin artışı ve fibrinolitik sistemin inhibisyonu MetS'nin kardiyovasküler etkilerinden sorumludur (35).

Dislipidemi ve endotel disfonksiyonu ile oluşan platelet agregasyonu arteryel ve venöz sistemde tromboembolizm gelişimine sebep olmaktadır (36).

2.3.2.6. Endotel Disfoksiyonu

Sağlıklı insanda vasküler endotelden vazodilatör nitrik oksit ve vazokonstriktör anjiyotensin II gibi birbirini dengeleyen faktörler salgılanmaktadır.

MetS'de ve DM'de superoksit dismutaz gibi reaktif oksijen radikallerinin üretimi anormal şekilde artmakta ve bunun sonucunda vasküler nitrik oksit miktarları azalmakta ve denge bozulmaktadır. Bu patolojik mekanizma sonucunda endotel disfonksiyonu gelişmektedir (36).

2.3.2.7. Kardiyovasküler Hastalık

MetS, ateroskleroz için risk faktörüdür. Bununla birlikte gelişen endotel hasarı ve inflamasyon MetS'li hastalarda KAH riskini, normal popülasyona göre 3 kat daha artmıştır. Kardiyovasküler mortalite oranı metabolik sendromlu hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda %2.2'dir (29). Yüksek kan basıncı, obezite, IR, dislipidemi, düşük serum HDL-K ve apolipoprotein A seviyeleri gibi çeşitli risk faktörleri diyabetik hastalarda sıklıkla bir araya geldiğinden kardiyovasküler hastalıklar çok sık görülmektedir (37).

2.3.2.8. Obezite

DSÖ, obeziteyi sağlığı bozabilecek derecede anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlamaktadır. Dünyada ve Türkiye'de her geçen gün prevalansı

hızla artmaktadır. Son 30 yılda, dünya çapında obezite prevalansı yetişkinlerde % 27,5 oranında artmıştır. Aşırı kilolu veya obez olarak kabul edilen toplam 2,1 milyar kişi olduğu düşünülmektedir (38). Herhangi bir bölgedeki obezite sıklığı; yaş, genetik faktörler, sosyoekonomik faktörler, beslenme ve fiziksel inaktivite gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (39).

Yetişkinlerde aşırı kilolu ve obeziteyi sınıflandırmak için yaygın olarak VKİ kullanılmaktadır. Bu indeks basit bir boy ağırlık indeksidir. Bir kişinin kilogram cinsinden ağırlığının metre cinsinden boyunun karesine bölünmesi (kg/m2) ile hesaplanmaktadır.

VKİ'ye göre; kişiler 5 farklı kategoride değerlendirilmektedir (22).

Tablo 8. Vücut kitle indeksine göre obezite sınıflaması

18,5-24.9 kg/m2: Normal kilolu
25.0–29.9 kg/m2: Fazla kilolu
30.0–34.9 kg/m2: Sınıf 1 obezite
35.0–39.9 kg/m2: Sınıf 2 obezite
≥ 40 kg/m2: Sınıf 3 obezite (morbid obezite)

Obezitenin diğer önemli bir parametresi de abdominal yağlanmadır. Bu nedenle VKİ dışında, abdominal yağlanmayı ve dolayısıyla obeziteyi değerlendirmek için kullanılabilecek bir başka metot da bel çevresi ölçümüdür. BÇ ölçümü, intraabdominal yağlanmanın seviyesi ile korelasyon göstermektedir (25). Viseral obezitenin şiddeti de MetS ile yakından ilişkilidir (40).

BÇ ölçümü süperior iliak kristalar hizasından yapılmalıdır. NCEP ATP III MetS tanı kriterlerine göre kadınlarda BÇ ≥ 88 cm, erkeklerde BÇ ≥ 102 cm olması; IDF MetS tanı kriterlerine göre kadınlarda BÇ ≥ 80 cm, erkeklerde BÇ ≥ 94 cm olması abdominal obezite olarak tanımlanmaktadır (29).

Obez kişilerde çeşitli kronik hastalıkların riski de önemli derecede artmaktadır. Bunların başında KAH, tip 2 DM, HT, dislipidemi, kolorektal ve

meme kanserleri başta olmak üzere bazı kanserler, NAFLD, obstrüktif uyku apnesi, depresyon gibi komorbiditeler gelmektedir. Bu durumlar obez kişilerde hayat kalitesini düşürmekte ve mortaliteyi artırmaktadır (41).

2.3.2.9. Diğer Bozukluklar

Polikistik over sendromu (PCOS); IR ile oluşan kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile kendini gösteren bir tablodur. İnfertilite, menstrual düzensizlik, hirsutizm esas problemler olmakla birlikte; DM, MetS ve kardiyovasküler hastalık görülme riski artmıştır (42).

IR; karaciğerde yağ birikimi (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza sebep olabilecek bir tablodur. Obez kişilerin % 75'inde hepatosteatoz, % 20'sinde steatohepatit, % 2'sinde siroz gözlenmektedir (29).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGULAR

3.1.1 Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmamızda SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği'nde 01.01.2015-01.01.2019 tarihleri arasında yatan ve polikliniklere başvuran DM tanısı ile takipli, 80 DAS olan hasta ile 80 DAS olmayan kontrol grubu karşılaştırıldı. Çalışmamız toplam 160 olgu ile yapıldı. Veriler retrospektif olarak değerlendirildi. 41-87 yaş aralığındaki kadın ve erkek olgularda geriye dönük olarak taranan dosyalarda açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, TG, ALT, AST, hemoglobin, BUN, kreatinin düzeyleri ve gelişleri esnasında ölçülmüş olan sistolik-diyastolik kan basınçları gibi parametreler Health Information System (HIS) kullanılarak kaydedildi.

Çalışmaya ayak bileği ve distalinde ülserleri olan diyabetik hastalar alındı. Wagner-Meggitt sınıflamasına göre yapılmış olan evrelemeleri kaydedildi. Hastalara, NCEP ATP III ve IDF tanı kriterlerine göre MetS tanısı konuldu. Hastaların VKİ hesaplanarak obezite tanısı konuldu. VKİ, vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m2) bölünmesi ile hesaplandı. 18 yaş üstü yetişkinlerde VKİ 18,5-24,9 kg/m2 arsında olanlar normal kilolu, VKİ 25 ile 29,9 kg/m2 arasında olanlar ise fazla kilolu (overweight) ve VKİ 30 kg/m2 üstünde olanlar obez olarak tanımlandı.

3.1.2 Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:

- 18 ve üzeri yaşlarda DM tanısı almış olup DSÖ'nün tanımına göre ayak bileği ve ayak bileği distalinde ülseri olan hastalar

3.1.3. Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri:

- 18 yaşından küçük olan hastalar
- MetS tanı kriterlerine bakılmayan hastalar (TG, HDL-K, bel çevresi...)
- VKİ hesaplanmayan hastalar
- Gebe ve postpartum dönemde olanlar
- Kendi isteği ile hastaneden ayrılan hastalar çalışmadan hariç tutulmuştur.

3.2 YÖNTEMLER

Hastaların test parametreleri Abbott Architect'in reaktifleri kullanılarak çalışmanın yapıldığı hastanemizin biyokimya laboratuvarında enzimatik, kolorimetrik ve kemilüminesans mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemleriyle Abbott Architect Ci 4100 (Architect-Aeroset-Abbott Diagnostics, IL, USA) cihazında ölçüldü.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi, Fisher’s Exact test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 01.01.2015-01.01.2019 tarihleri arasında hastanemize başvurmuş, yaşları 41 ile 87 yıl arasında değişmekte olan, 122'si (%76.2) erkek ve 38'i (%23.8) kadın olmak üzere toplam 160 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları ortalaması 62.46±9.66 yıldır. Çalışma 80'i (%50) DAS olan ve 80'i (%50) diyabet tanısı olup DAS olmayan hastalar olmak üzere 2 grup altında incelenmiştir.

Tablo 9: Genel özelliklerin dağılımı

		Min-Max	**Ort±SS**
Yaş *(yıl)*		41-87	62,46±9,66
Kilo *(kg)*		50-150	80±15,87
VKİ *(kg/m²)*		17,3-51	28,36±5,22
Diyabet süresi *(yıl)*		1-38	11,4±7,58 (10)
		n	**%**
Cinsiyet	**Erkek**	122	76,2
	Kadın	38	23,8
VKİ grupları	**Normal kilolu**	38	23,8
	Fazla kilolu	69	43,1
	Obez	53	33,1
DM tipi	**Tip 1**	1	0,6
	Tip 2	159	99,4
Eşlik eden hastalıklar	**KAH**	61	38,1
	İnme	7	4,4
	Nöropati	94	58,8
	Retinopati	60	37,5
	Nefropati	41	25,6
	HT	90	56,3
	KKY	32	20
	Kr.böbrek hastalığı	31	19,4
Wagner Evre (n=80)	**Evre 1-3**	41	51,2
	Evre 4-5	39	48,8

Olguların yaşları 41 ile 87 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 62.46±9.66 yıldır. Kiloları 50 ile 150 kg arasında değişmekte olup, ortalaması 80±15.87 kilogramdır. VKİ değerleri 17.3 ile 51 kg/m² arasında değişmekte olup,

ortalaması 28.36±5.22 kg/m²'dir. Diyabet süreleri 1 ile 38 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 11.4±7.58 yıl ve medyanı 10 yıldır.

Olguların %76.2'ü erkek iken, %23.8'i kadındır. %23.8'i normal kiloluyken, %43.1'i fazla kilolu ve %33.1'i obezdir. %0.6'sı tip 1 diyabetli ve %99.4'ü tip 2 diyabetlidir. %38.1'inde KAH, %4.4'ünde geçirilmiş inme, %58.8'inde nöropati, %37.5'inde retinopati, %25.6'sı nefropati, %56.3'ünde HT, %20'sinde KKY ve %19.4'ünde kronik böbrek hastalığı görülmektedir. DAS olan grubun, %51.2'sinin Wagner-Meggitt evresi 1-3 ve %48.8'inin ise evre 4-5'dir.

Tablo 10: Çalışma parametrelerine ilişkin bilgiler

	Min-Max	**Ort±SS**
T. Kolesterol *(mg/dl)* *(medyan)*	73-414	177,75±54,39 (172)
LDL-K *(mg/dl)* *(medyan)*	30-312	107,42±42,93 (104)
HDL-K *(mg/dl)* *(medyan)*	5-78	37,94±12,99
TG *(mg/dl)* *(medyan)*	41-657	175,96±109,87 (146,5)
HbA1c (%) *(medyan)*	5,2-17,8	8,74±2,43 (8,2)
Hb *(g/dl)* *(medyan)*	6-18	12,18±2,44 (12,5)
AKŞ *(mg/dl)* *(medyan)*	63-473	184,85±83,11 (161,5)

Çalışma parametrelerinin min-max, ortalama-standart sapma değerlerine ilişkin bilgiler Tablo 2'de görüldüğü gibidir.

Tablo 11: NCEP ATP III ve IDF tanı kriterlerine ilişkin çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

		Min-Max	Ort±SS (medyan)
NCEP ATP III MetS puanı		1-5	3,49±1,1 (4)
IDF MetS puanı		1-5	3,78±1,06 (4)
		n	**%**
NCEP ATP III Santral obezite	**Yok**	94	58,8
	Var	66	41,2
NCEP ATP III TG yüksekliği	**Yok**	46	28,7
	Var	114	71,3
NCEP ATP III HDL-K Düşüklüğü	**Yok**	40	25
	Var	120	75
NCEP ATP III Hipertansiyon	**Yok**	62	38,8
	Var	98	61,2
NCEP ATP III AKŞ yüksekliği	**Yok**	-	-
	Var	160	100
MetS NCEP ATP III	**Yok**	30	18,8
	Var	130	81,2
IDF Santral obezite	**Yok**	48	30
	Var	112	70
IDF TG yüksekliği	**Yok**	47	29,4
	Var	113	70,6
IDF HDL-K düşüklüğü	**Yok**	39	24,4
	Var	121	75,6
IDF Hipertansiyon	**Yok**	63	39,4
	Var	97	60,6
IDF AKŞ yüksekliği	**Yok**	-	-
	Var	160	100
MetS IDF	**Yok**	23	14,4
	Var	137	85,6

Olguların NCEP ATP III tanı kriterine göre MetS puanları 1 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalaması 3.49±1.1 ve medyanı 4'dür. IDF tanı kriterlerine göre MetS puanları 1 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalaması 3.78±1.06 ve medyanı 4'dür.

NCEP ATP III tanı kriterlerine göre olguların %41.2'sinde santral obezite, %71.3'ünde TG yüksekliği, %75'inde HDL-K düşüklüğü, %61.2'sinde HT ve %100'ünde AKŞ yüksekliği görülmektedir. Sonuç olarak bu kriterlere göre olguların %18.8'inde MetS görülmezken, %81.2'sinde görülmektedir.

IDF tanı kriterlerine göre olguların %70'inde santral obezite, %70.6'sında TG yüksekliği, %75.6'sında HDL-K düşüklüğü, %60.6'sında HT ve %100'ünde AKŞ yüksekliği görülmektedir. Sonuç olarak bu kriterlere göre %14.4'ünde MetS görülmezken, %85.6'sında görülmektedir.

Tablo 12: Gruplar arasında genel özelliklerin değerlendirilmesi

		Diyabetik ayak sendromu olan	Diyabetik ayak sendromu olmayan	p
		Ort±SS	Ort±SS	
Yaş *(yıl)*		62,89±9,47	62,04±9,89	[1]**0,580**
Kilo *(kg)*		82,21±19,14	77,79±11,43	[1]**0,078**
VKİ *(kg/m²)*		29,57±6,35	27,14±3,38	[1]**0,003***
Diyabet süresi *(yıl)*$_{(medyan)}$		14,58±7,18 (14)	8,23±6,61 (6,5)	[2]**0,000***
		n (%)	**n (%)**	
Cinsiyet	**Erkek**	63 (%78,8)	59 (%73,8)	[3]**0,577**
	Kadın	17 (%21,2)	21 (%26,2)	
VKİ grupları	**Normal kilolu**	20 (%25)	18 (%22,5)	[4]**0,005***
	Fazla kilolu	25 (%31,2)	44 (%55)	
	Obez	35 (%43,8)	18 (%22,5)	
Eşlik eden hastalıklar	**KAH**	38 (%47,5)	23 (%28,7)	[4]**0,015***
	İnme	3 (%3,8)	4 (%5)	[5]**0,500**
	Nöropati	68 (%85)	26 (%32,5)	[3]**0,000***
	Retinopati	45 (%56,3)	15 (%18,8)	[3]**0,000***
	Nefropati	24 (%30)	17 (%21,3)	[3]**0,277**
	HT	55 (%68,8)	35 (%43,8)	[4]**0,001***
	KKY	21 (%26,3)	11 (%13,8)	[3]**0,075**
	Kr.börek hastalığı	20 (%25)	11 (%13,8)	[3]**0,110**

[1]Student t Test *[2]Mann Whitney U Test* *[3]Continuity (Yates) Düzeltmesi* *[4]Ki-Kare Test*
[5]Fisher's Exact Test **p<0.05*

DAS olanlar ve olmayanlar arasında yaş ve kilo ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

DAS olanların VKİ değerleri, DAS olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.003; p<0.05).

DAS olanların diyabet süreleri, DAS olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

DAS olanlar ve olmayanlar arasında cinsiyet dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

DAS olanların obez olma oranı (%43.8), DAS olmayanlardan (%22.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.005; p<0.05).

DAS olanların fazla kilolu olma oranı (%31.2), DAS olmayanlardan (%55) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.005; p<0.05).

DAS olanlarda KAH görülme oranı (%47.5), DAS olmayanlardan (%28.7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.015; p<0.05).

DAS olanlar ve olmayanlar arasında geçirilmiş inme görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

DAS olanlar ve olmayanlar arasında nefropati görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

DAS olanlarda nöropati görülme oranı (%85), DAS olmayanlardan (%32.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

DAS olanlarda retinopati görülme oranı (%56.3), DAS olmayanlardan (%18.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

DAS olanlarda HT görülme oranı (%68.8), DAS olmayanlardan (%43.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.001; p<0.05).

DAS olanlar ve olmayanlar arasında KKY görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

DAS olanlar ve olmayanlar arasında kronik böbrek hastalığı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 13: Gruplar arasında genel özelliklerin değerlendirilmesi

	Diyabetik ayak sendromu olan	Diyabetik ayak sendromu olmayan	p
	Ort±SS	Ort±SS	
T. Kolesterol *(mg/dl)*	174,51±55,57 (169,5)	180,99±53,35 (179,5)	[1]**0,502**
LDL-K *(mg/dl)*	106,58±41,03 (102,5)	108,26±45 (104)	[1]**0,847**
HDL-K *(mg/dl)*	34,81±13,4	41,08±11,85	[2]**0,002***
TG *(mg/dl)*	183,49±125,2 (146,5)	168,43±92,23 (144,5)	[1]**0,992**
HbA1c *(%)*	9,53±2,63 (9,1)	7,95±1,92 (7,3)	[1]**0,000***
Hb *(g/dl)*	11,96±2,41 (12)	12,4±2,47 (13)	[1]**0,157**
AKŞ *(mg/dl)*	203,71±87,48 (185)	165,99±74,35 (141,5)	[1]**0,002***

*[1]Mann Whitney U Test [2]Student t Test *p<0.05*

DAS olanlar ve olmayanlar arasında T.Kolesterol, LDL-K, TG ve hemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

DAS olanların HDL-K değerleri, DAS olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.002; p<0.05).

DAS olanların HbA1c değerleri, DAS olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

DAS olanların AKŞ değerleri, DAS olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.002; p<0.05).

Tablo 14: Gruplar arasında NCEP ATP III ve IDF tanı kriterleri içerisindeki parametrelerin değerlendirilmesi

		Diyabetik ayak sendromu olan	Diyabetik ayak sendromu olmayan	p
		Ort±SS	Ort±SS	
NCEP ATP III MetS puanı		3,85±0,97 (4)	3,13±1,12 (3)	[1]**0,000***
IDF MetS puanı		4,19±0,87 (4)	3,36±1,07 (3)	[1]**0,000***
		n (%)	**n (%)**	
NCEP ATP III Santral obezite	**Yok**	36 (%45)	58 (%72,5)	[2]**0,000***
	Var	44 (%55)	22 (%27,5)	
NCEP ATP III TG yüksekliği	**Yok**	20 (%25)	26 (%32,5)	[2]**0,295**
	Var	60 (%75)	54 (%67,5)	
NCEP ATP III HDL-K düşüklüğü	**Yok**	16 (%20)	24 (%30)	[3]**0,201**
	Var	64 (%80)	56 (%70)	
NCEP ATP Hipertansiyon	**Yok**	20 (%25)	42 (%52,5)	[2]**0,000***
	Var	60 (%75)	38 (%47,5)	
NCEP ATP AKŞ yüksekliği	**Yok**	-	-	-
	Var	80 (%100)	80 (%100)	
MetS NCEP ATP III	**Yok**	8 (%10)	22 (%27,5)	[3]**0,008***
	Var	72 (%90)	58 (%72,5)	
IDF Santral obezite	**Yok**	10 (%12,5)	38 (%47,5)	[3]**0,000***
	Var	70 (%87,5)	42 (%52,5)	
IDF TG yüksekliği	**Yok**	20 (%25)	27 (%33,8)	[2]**0,224**
	Var	60 (%75)	53 (%66,2)	
IDF HDL-K düşüklüğü	**Yok**	15 (%18,8)	24 (%30)	[3]**0,141**
	Var	65 (%81,2)	56 (%70)	
IDF Hipertansiyon	**Yok**	21 (%26,2)	42 (%52,5)	[2]**0,001***
	Var	59 (%73,8)	38 (%47,5)	
IDF AKŞ yüksekliği	**Yok**	-	-	-
	Var	80 (%100)	80 (%100)	
MetS IDF	**Yok**	4 (%5)	19 (%23,8)	[3]**0,002***
	Var	76 (%95)	61 (%76,2)	

*[1]Mann Whitney U Test [2]Ki-Kare Test [3]Continuity (Yates) Düzeltmesi *p<0.05*

DAS olanların NCEP ATP III tanı kriterlerine göre MetS puan değerleri, DAS olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

DAS olanların IDF tanı kriterlerine göre MetS puan değerleri, DAS olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

DAS olanlarda NCEP ATP III tanı kriterlerine göre santral obezite görülme oranı (%55), DAS olmayanlardan (%27.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.001; p<0.05).

DAS olanlar ve olmayanlar arasında NCEP ATP III tanı kriterlerine göre TG yüksekliği görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

DAS olanlar ve olmayanlar arasında NCEP ATP III tanı kriterlerine göre HDL-K düşüklüğü görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

DAS olanlarda NCEP ATP III tanı kriterlerine göre HT görülme oranı (%75), DAS olmayanlardan (%47.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

DAS olanlarda NCEP ATP III tanı kriterlerine göre MetS görülme oranı (%90), DAS olmayanlardan (%72.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.008; p<0.05).

DAS olanlarda IDF tanı kriterlerine göre santral obezite görülme oranı (%87.5), DAS olmayanlardan (%52.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

DAS olanlar ve olmayanlar arasında IDF tanı kriterlerine göre TG yüksekliği görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

DAS olanlar ve olmayanlar arasında IDF tanı kriterlerine göre HDL-K düşüklüğü görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

DAS olanlarda IDF tanı kriterlerine göre HT görülme oranı (%73.8), DAS olmayanlardan (%47.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.001; p<0.05).

DAS olanlarda IDF tanı kriterlerine göre MetS görülme oranı (%95), DAS olmayanlardan (%76.2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.002; p<0.05).

Tablo 15: Diyabetik ayak sendromlu grubun Wagner-Meggitt evrelerine göre NCEP ATP III ve IDF tanı kriterlerindeki parametrelerinin değerlendirilmesi

Diyabetik ayak sendromlu hasta grubu		Wagner-Meggitt Evre		p
		Evre 1-3	Evre 4-5	
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
NCEP ATP III MetS puanı		3,73±0,92 (4)	3,97±1,01 (4)	[1]**0,208**
IDF MetS puanı		4,20±0,87 (4)	4,18±0,88 (4)	[1]**0,946**
		n (%)	**n (%)**	
NCEP ATP III Santral obezite	**Yok**	26 (%63,4)	10 (%25,6)	[2]**0,002***
	Var	15 (%36,6)	29 (%74,4)	
NCEP ATP III TG yüksekliği	**Yok**	9 (%22)	11 (%28,2)	[2]**0,698**
	Var	32 (%78)	28 (%71,8)	
NCEP ATP III HDL-K düşüklüğü	**Yok**	7 (%17,1)	9 (%23,1)	[2]**0,695**
	Var	34 (%82,9)	30 (%76,9)	
NCEP ATP III Hipertansiyon	**Yok**	10 (%24,4)	10 (%25,6)	[2]**1,000**
	Var	31 (%75,6)	29 (%74,4)	
NCEP ATP III AKŞ yüksekliği	**Yok**	-	-	-
	Var	41 (%100)	39 (%100)	
MetS NCEP ATP III	**Yok**	4 (%9,8)	4 (%10,3)	[3]**0,615**
	Var	37 (%90,2)	35 (%89,7)	
IDF Santral obezite	**Yok**	7 (%17,1)	3 (%7,7)	[3]**0,177**
	Var	34 (%82,9)	36 (%92,3)	
IDF TG yükseliği	**Yok**	9 (%22)	11 (%28,2)	[2]**0,698**
	Var	32 (%78)	28 (%71,8)	
IDF HDL-K düşüklüğü	**Yok**	7 (%17,1)	8 (%20,5)	[2]**0,914**
	Var	34 (%82,9)	31 (%79,5)	
IDF Hipertansiyon	**Yok**	10 (%24,4)	11 (%28,2)	[2]**0,894**
	Var	31 (%75,6)	28 (%71,8)	
IDF AKŞ yüksekliği	**Yok**	-	-	-
	Var	41 (%100)	39 (%100)	
MetS IDF	**Yok**	2 (%4,9)	2 (%5,1)	[3]**0,673**
	Var	39 (%95,1)	37 (%94,9)	

*[1]Mann Whitney U Test [2]Continuity (Yates) Düzeltmesi [3]Fisher's Exact Test *p<0.05*

Diyabetik Ayak Sendromu Olan Grupta;

Wagner-Meggitt sınıflamasına göre diyabetik ayak yaraları evrelendirilerek, evre 1-3 ve evre 4-5 olmak üzere ikiye ayrılan gruplar arasında, NCEP ATP III ve IDF tanı kriterlerine göre MetS puan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Wagner-Meggitt evre 1-3 arasında olan grubun NCEP ATP III tanı kriterlerine göre santral obezite görülme oranı (%36.6), evre 4-5 arasında olan gruptan (%74.4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.002$; $p<0.05$).

Wagner-Meggitt evrelemesine göre ayrılan gruplar arasında NCEP ATP III tanı kriterlerine göre TG yüksekliği görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Wagner-Meggitt evrelemesine göre ayrılan gruplar arasında NCEP ATP III tanı kriterlerine göre HDL-K düşüklüğü görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Wagner-Meggitt evrelemesine göre ayrılan gruplar arasında NCEP ATP III tanı kriterlerine göre HT görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Wagner-Meggitt evrelemesine göre ayrılan gruplar arasında NCEP ATP III tanı kriterlerine göre MetS görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Wagner-Meggitt evrelemesine göre ayrılan gruplar arasında IDF tanı kriterlerine göre santral obezite görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Wagner-Meggitt evrelemesine göre ayrılan gruplar arasında IDF tanı kriterlerine göre TG yüksekliği görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Wagner-Meggitt evrelemesine göre ayrılan gruplar arasında IDF tanı kriterlerine göre HDL-K düşüklüğü görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Wagner-Meggitt evrelemesine göre ayrılan gruplar arasında IDF tanı kriterlerine göre HT görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Wagner-Meggitt evrelemesine göre ayrılan gruplar arasında IDF tanı kriterlerine göre MetS görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 16: Diyabetik ayak sendromlu grubun vücut kitle indeksi ve Wagner-Meggitt evrelerine göre kıyaslanması

Diyabetik ayak sendromlu hastalarda VKİ'ye göre gruplar	**Wagner-Meggitt Evre**	
	Evre 1-3	**Evre 4-5**
	n (%)	**n (%)**
Normal kilolu	14 (%70)	6 (%30)
Fazla kilolu	19 (%76)	6 (%24)
Obez	8 (%22,9)	27 (%77,1)
p	**0,000***	

Ki-Kare Test **p<0.05*

Diyabetik Ayak Sendromu Olan Grupta;

VKİ'ye göre üçe ayrılan gruplar ile Wagner-Meggitt evrelemesine göre ayrılan gruplar arasında dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05).

Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; obez olanların Wagner-Meggitt evre 4-5 arasında olma oranı (%77.1), normal kilolu (%30) ve fazla kilolu (%24) olan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.002; p_2:0.000; p<0.05).

Normal kilolu ve fazla kilolu olan gruplar arasında Wagner-Meggitt evre grupları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda İç Hastalıkları kliniğinde yatan veya polikliniğe başvuran DAS hastalarında, DAS olmayan diyabetik hasta grubuna göre MetS ve obeziteye daha sık rastlandığını saptadık. DAS olan grupta NCEP ATP III tanı kriterlerine göre MetS görülme oranını %90; IDF tanı kriterlerine göre MetS görülme oranını %95 olarak bulduk. Kontrol grubunda ise NCEP ATP III tanı kriterlerine göre MetS görülme oranını %72.5; IDF tanı kriterlerine göre ise %76.2 olarak bulduk. Diyabetik ayak yarası gelişmiş hastalarda MetS daha sık görülmektedir. Yine DAS grubunda NCEP ATP III ve IDF tanı kriterlerine göre santral obezite görülme oranını, DAS olmayan gruptan daha yüksek saptadık. DAS'lı hasta grubunda VKİ baz alınarak yapılan değerlendirmede de obezite sıklığını %43.8; kontrol grubunda ise %22.5 olarak saptadık. DAS grubunda MetS ve obezite oranlarını kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu ilişki bize MetS ve obezite varlığının DAS gelişimini artırabilecek risk faktörleri olduğunu gösterdi.

Çalışmamızda DAS olanlar ve olmayanlar arasında yaş ve cinsiyet dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ($p>0.05$).

A.Vela ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada artan vücut ağırlığı ve obezitenin ayak tabanındaki basıncı artırarak diyabetik ayak ülserlerinin oluşma riskini artırdığı bildirilmiş (17). Bizim çalışmamızda da DAS olanların VKİ değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Bu nedenle, VKİ'deki en ufak bir azalmanın bile nöropatik ayak ülserlerinin gelişme riskini önemli ölçüde azaltabileceği düşünüldü.

Pinzur ve arkadaşlarının DAS hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların VKİ ortalamaları 31±7 kg olarak bildirilmiş. Hastalarının %56'sının da obez olduğu saptanmış. Sonuç olarak çalışmalarında ayak ülserleri ve obezite arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş (43). Bizim çalışmamızda ise DAS hastalarında VKİ ortalamasını 29,57±6,35 kg olarak saptamış olup DAS hastalarımızın %43.8'i obez idi. Kontrol grubunda ise VKİ ortalaması 27,14±3,38 kg; obezlerin oranını ise %22.5 olarak bulduk. DAS olan grupta VKİ değerleri ve

obezite oranını DAS olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptadık ($p<0.05$). İki çalışma karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda DAS hastalarında obezite oranının daha düşük olmasının Amerika Birleşik Devletleri´nde obezitenin daha yaygın olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak DAS olan gruptaki hastalarda Wagner-Meggitt evrelemesine göre MetS ve obeziteyi de inceledik. Wagner-Meggitt evre 1-3 ve evre 4-5 grupları arasında NCEP ATP III ve IDF MetS tanı kriterlerine göre hesaplanan MetS oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ($p>0.05$). Wagner-Meggitt evre 1-3 arasında olan grubun NCEP ATP III tanı kriterlerine göre santral obezite görülme oranını (%36.6), evre 4-5 arasında olan gruptan (%74.4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulduk ($p<0.05$). Fakat Wagner-Meggitt evrelemesine göre ayrılan gruplar arasında NCEP ATP III tanı kriterlerine göre TG yüksekliği, HDL-K düşüklüğü ve HT görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ($p>0.05$). Yine Wagner-Meggitt evrelemesine göre ayrılan gruplar arasında IDF tanı kriterlerine göre santral obezite, TG yüksekliği, HDL-K düşüklüğü, HT görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ($p>0.05$). VKİ'ye göre yapılan kıyaslamada; obez olanların %77.1'i Wagner-Meggitt evre 4-5 olan grupta; %22.9'u ise Wagner-Meggitt evre 1-3 grubunda idi. Obezlerde Wagner-Meggitt evre 4-5 diyabetik yaraların bulunma oranını, kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk ($p<0.05$). Bu durum bize obezitenin diyabetik yaralarda nekroz ve gangren gelişimini artırdığını göstermiş oldu.

Jeon ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif bir çalışmada diyabetik ayak ülserli hastaların %51.8'inde retinopati, %55.5'inde nefropati ve %65.7'sinde nöropati bildirilmiş. Nefropati, HT varlığı, HT süresi, ortalama yaş ve daha öncesinde ülser varlığının amputasyona gidiş riskini artırdığı bildirilmiş (44). Bizim çalışmamızda da DAS hastalarında %85 nöropati, %56.3 retinopati, %30 nefropati; kontrol grubunda ise %32.5 nöropati, %18.8 retinopati, %21,3 nefropati saptandı. İki grup karşılaştırıldığında nefropati görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ($p>0.05$). Fakat DAS

hastalarında nöropati ve retinopati görülme oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Yine DAS olanlarda HT görülme oranı (%68.8), DAS olmayanlardan (%43.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk ($p:0.001$; $p<0.05$). DAS'lı hastalarda komorbid hastalıklar ve kronik komplikasyonlar birlikte seyrettiği için bu hastaların DAS dışında multisistemik takibi yapılmalıdır.

Jeon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada diyabetik ayak yaraları iyileşen grupta hemoglobin seviyesinin amputasyona giden gruptan istatistiksel anlamda yüksek olduğu bildirilmiş (44). Bu durum yüksek kan hemoglobin seviyesi ile, oksijen moleküllerinin dokuya daha fazla iletilmesinden ve dokunun daha iyi beslenmesi sonrası iyileşmesi ile açıklanmış (45). Bizim çalışmamızda ise diyabetik ayak yarası olanlar ve olmayanlar arasında hemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ($p>0.05$).

Margolis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik böbrek hastalığı olan hastaların diyabetik ayak ülseri veya alt ekstremite amputasyonu riskinin arttığı gösterilmiştir (46). Bizim çalışmamızda ise DAS olanlar ve olmayanlar arasında kronik böbrek hastalığı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ($p>0.05$). Diyabete bağlı nefropatinin ve kronik böbrek hastalığının diyabet tanısından yaklaşık 8-10 yıl sonra oluştuğu bilindiğinden, bizim DAS olan ve DAS olmayan gruplarımızın ikisinde de ortalama diyabet süreleri 8 yılı bulduğundan anlamlı fark saptayamadığımızı düşündük.

Vera-Cruz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek HbA1c değerleri ve zayıf glisemik kontrolün diyabetik ayak ülserleri ve majör amputasyonla ilişkili olduğu bulunmuş (47). Bizim çalışmamızda da DAS olanların HbA1c değerleri ve AKŞ değerleri, DAS olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$).

Vera-Cruz ve arkadaşlarının yaptığı aynı çalışmada diyabet süresinin uzamasının diyabetik ayak ülseri ve majör amputasyon ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiş (47). Bizim çalışmamızda da DAS grubunda diyabet süresi 14,58±7,18 (14) yıl, kontrol grubunda ise 8,23±6,61 (6,5) yıl olarak bulundu. DAS olanların diyabet süresi değerleri, DAS olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde yüksek saptandı (p:0.000; p<0.05). Bu durum DAS gelişiminde yüksek HbA1c düzeyi ve glisemik disregülasyon kadar diyabet sürelerinin de anlamlı ilişkili olduğunu gösterdi.

Endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun, MetS'nin önemli bileşenleri olduğu ve bu metabolik disregülasyonun kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı bilinmektedir (48). K. Arya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik ayak ülserli hastalarda KAH riskinin fazla olduğu bildirilmiş (49). Bizim çalışmamızda DAS olanlarda KAH görülme oranı (%47.5), kontrol grubuna göre (%28.7) anlamlı düzeyde yüksek bulundu(p<0.05).

Daha önce yapılan çalışmalarda hiperlipidemi ile DAS gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiş (49). Fakat bizim çalışmamızda DAS grubu ve kontrol grubu arasında TG, T. Kolesterol, LDL-K değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadık (p>0.05). Bunun, hasta sayımızın az ve hastaların çoğunun lipid düşürücü tedavi almasından kaynaklandığını düşünüyoruz. DAS olanların HDL-K değerlerini, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük bulduk (p<0.05) Ancak NCEP ATP III ve IDF tanı kriterlerine göre iki grup arasında HDL düşüklüğü açısından anlamlı farklılık saptamadık Bu durum kriterlerde HDL-K için cut-off değerler almamızdan kaynaklandı.

Çalışmamızın güçlü yönü diğer çalışmalardan farklı olarak DAS hastalarında MetS sıklığının karşılaştırılması ve MetS komponentlerinin ayrı ayrı, gruplar arasında karşılıklı değerlendirilmesiydi. Çalışmamızın sınırlayıcı faktörleri ise hasta sayımızın az olması ve hasta verileri ile laboratuvar kayıtlarının hastanemiz sistemi üzerinden elde edilmesi yani retrospektif olarak yapılmış olmasıydı.

6. SONUÇ

Çalışmamızda İç Hastalıkları kliniğinde yatan veya polikliniğe başvuran DAS hastalarında, MetS ve bileşenleri ile obeziteye sık rastlandığı gösterilmiştir. Bu gözlemlerin ışığında MetS, hipertansiyon ile obezite, DAS oluşumu için risk faktörüdür.

Sonuç olarak başta kilo kontrolü olmak üzere, MetS komponentlerinin iyi kontrol edilmesi DAS oluşumunu önlemek için oldukça önemlidir. Fakat bu komponentlerin DAS gelişimi üzerine etkilerini daha detaylı inceleyen, daha büyük hasta grupları üzerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. D. Care and S. S. Suppl, "2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care indiabetesd2019," *Diabetes Care*, vol. 42, no. January, pp. S13–S28, 2019, doi: 10.2337/dc19-S002.

2. R. Goldenberg and Z. Punthakee, "Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome," *Can. J. Diabetes*, vol. 37, no. SUPPL.1, pp. 8–11, 2013, doi: 10.1016/j.jcjd.2013.01.011.

3. S. Salman, İ. Satman, C. Yılmaz, Ş. İmamoğlu, and N. Dinççağ, *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 2020.

4. S. M. Grundy, "Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome," *Am. J. Cardiol.*, vol. 81, no. 4 A, pp. 18B-25B, 1998, doi: 10.1016/S0002-9149(98)00033-2.

5. I. D. F. D. Atlas, *463 PEOPLE LIVING WITH DIABETES million*. 2019.

6. I. Satman *et al.*, "Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP)," *Diabetes Care*, vol. 25, no. 9, pp. 1551–1556, 2002, doi: 10.2337/diacare.25.9.1551.

7. I. Satman *et al.*, "Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults," *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 28, no. 2, pp. 169–180, 2013, doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.

8. D.Frumento, M. Ben Nasr, B. El Essawy, F. D'Addio, G. V. Zuccotti, and P. Fiorina, "Immunotherapy for type 1 diabetes," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 40, no. 8, pp. 803–814, 2017, doi: 10.1007/s40618-017-0641-y.

9. D. O. F. Diabetes, "Diagnosis and classification of diabetes mellitus," *Diabetes Care*, vol. 32, no. SUPPL. 1, 2009, doi: 10.2337/dc09-S062.

10. E. Chiefari, B. Arcidiacono, D. Foti, and A. Brunetti, "Gestational diabetes mellitus: an updated overview," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 40, no. 9, pp. 899–909, 2017, doi: 10.1007/s40618-016-0607-5.

11. L. Bellamy, J. P. Casas, A. D. Hingorani, and D. Williams, "Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis," *Lancet*, vol. 373, no. 9677, pp. 1773–1779, 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60731-5.

12. L. Ding, Y. Xu, S. Liu, Y. Bi, and Y. Xu, "Hemoglobin A1c and diagnosis of diabetes," *J. Diabetes*, vol. 10, no. 5, pp. 365–372, 2018, doi: 10.1111/1753-0407.12640.

13. D. Tests and F. O. R. Diabetes, "2. Classification and diagnosis of diabetes," *Diabetes Care*, vol. 38, no. January, pp. S8–S16, 2015, doi: 10.2337/dc15-S005.

14. H. M. Abdulghani *et al.*, "Prevalence of diabetic comorbidities and knowledge and practices of foot care among diabetic patients: A cross-sectional study," *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.*, vol. 11, pp. 417–425, 2018, doi: 10.2147/DMSO.S171526.

15. N. Jakosz, "Book review – IWGDF Guidelines on the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease," *Wound Pract. Res.*, vol. 27, no. 3, p. 144, 2019, doi: 10.33235/wpr.27.3.144.

16. C. M. Harris, M. S. Abougergi, and S. Wright, "Clinical outcomes among morbidly obese patients hospitalized with diabetic foot complications," *Clin. Obes.*, vol. 9, no. 1, p. e12285, 2019, doi: 10.1111/cob.12285.

17. S. A. Vela, L. A. Lavery, D. G. Armstrong, and A. A. Anaim, "The effect of increased weight on peak pressures: Implications for obesity and diabetic foot pathology," *J. Foot Ankle Surg.*, vol. 37, no. 5, pp. 416–420, 1998, doi: 10.1016/S1067-2516(98)80051-3.

18. J. Z. M. Lim, N. S. L. Ng, and C. Thomas, "Prevention and treatment of diabetic foot ulcers," *J. R. Soc. Med.*, vol. 110, no. 3, pp. 104–109, 2017, doi: 10.1177/0141076816688346.

19. L. A. Lavery, D. G. Armstrong, and L. B. Harkless, “Classification of diabetic foot wounds,” *J. Foot Ankle Surg.*, vol. 35, no. 6, pp. 528–531, 1996, doi: 10.1016/S1067-2516(96)80125-6.

20. F. W. Wagner, “The Dysvascular Foot: A System for Diagnosis and Treatment,” *Foot Ankle Int.*, vol. 2, no. 2, pp. 64–122, 1981, doi: 10.1177/107110078100200202.

21. G. M. Reaven, “Role of insulin resistance in human disease,” *Diabetes*, vol. 37, no. 12, pp. 1595–1607, 1988, doi: 10.2337/diab.37.12.1595.

22. A. B. Engin and A. Engin, “Obesity and Lipotoxicity,” vol. 960, 2017, doi: 10.1007/978-3-319-48382-5.

23. K. P. Gennuso, R. E. Gangnon, K. M. Thraen-Borowski, and L. H. Colbert, “Dose–response relationships between sedentary behaviour and the metabolic syndrome and its components,” *Diabetologia*, vol. 58, no. 3, pp. 485–492, 2015, doi: 10.1007/s00125-014-3453-z.

24. R. H. Eckel, K. G. M. M. Alberti, S. M. Grundy, and P. Z. Zimmet, “The metabolic syndrome,” *Lancet*, vol. 375, no. 9710, pp. 181–183, 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61794-3.

25. TEMD, *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019*. 2019.

26. K. G. M. M. Alberti *et al.*, “Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International ,” *Circulation*, vol. 120, no. 16, pp. 1640–1645, 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.

27. H. E. Lebovitz, “Insulin resistance definition and facts,” *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, vol. 109, pp. 135–148, 2001, [Online]. Available: http://www.medicinenet.com/insulin_resistance/article.htm.

28. A. E. Brown and M. Walker, “Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome,” *Curr. Cardiol. Rep.*, vol. 18, no. 8, 2016, doi: 10.1007/s11886-016-0755-4.

29. M. Arslan, Z. Beyhan, and E. Bolu, “Metabolik sendrom kilavuzu,” *Turkish J. Endocrinol. Metab.*, 2009.

30. S. M. Grundy, “Metabolic syndrome pandemic,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 28, no. 4, pp. 629–636, 2008, doi: 10.1161/ATVBAHA.107.151092.

31. A. Prasad and A. A. Quyyumi, “Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome,” *Circulation*, vol. 110, no. 11, pp. 1507–1512, 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000141736.76561.78.

32. G. Gerald and Wolfrum Christian., “Hemostasis, endothelial stress, inflammation and metabolic syndrome.,” *Semin. Immunopathol.*, vol. 40, pp. 215–224, 2018.

33. G. S. Hotamisligil, N. S. Shargill, and B. M. Spiegelman, “Adipose expression of tumor necrosis factor-α: Direct role in obesity-linked insulin resistance,” *Science (80-.).*, vol. 259, no. 5091, pp. 87–91, 1993, doi: 10.1126/science.7678183.

34. H. Waki and P. Tontonoz, “Endocrine functions of adipose tissue,” *Annu. Rev. Pathol.*, vol. 2, pp. 31–56, 2007, doi: 10.1146/annurev.pathol.2.010506.091859.

35. S. M. Haffner, “Abdominal Adiposity and Cardiometabolic Risk: Do We Have All the Answers?,” *Am. J. Med.*, vol. 120, no. 9 SUPPL. 1, pp. 10–16, 2007, doi: 10.1016/j.amjmed.2007.06.006.

36. P. C. Deedwania, “Mechanisms of endothelial dysfunction in the metabolic syndrome,” *Curr. Diab. Rep.*, vol. 3, no. 4, pp. 289–292, 2003, doi: 10.1007/s11892-003-0019-8.

37. M. Laakso, S. Lehto, I. Penttilä, and K. Pyörälä, “Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes,” *Circulation*, vol. 88, no. 4, pp. 1421–1430, 1993, doi: 10.1161/01.CIR.88.4.1421.

38. C. M. Apovian, “Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden,” *Am. J. Manag. Care*, vol. 22, no. 7, pp. s176–s185, 2016.

39. A. Berghöfer, T. Pischon, T. Reinhold, C. M. Apovian, A. M. Sharma, and S. N. Willich, "Obesity prevalence from a European perspective: A systematic review," *BMC Public Health*, vol. 8, pp. 1–10, 2008, doi: 10.1186/1471-2458-8-200.

40. K. K. Soo *et al.*, "Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 79, no. 4, pp. 593–599, 2004, doi: 10.1093/ajcn/79.4.593.

41. M. Selassie and A. C. Sinha, "The epidemiology and aetiology of obesity: A global challenge," *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, vol. 25, no. 1, pp. 1–9, 2011, doi: 10.1016/j.bpa.2011.01.002.

42. A. P. Delitala, G. Capobianco, G. Delitala, P. L. Cherchi, and S. Dessole, "Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome," *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 296, no. 3, pp. 405–419, 2017, doi: 10.1007/s00404-017-4429-2.

43. M. Pinzur, R. Freeland, and D. Juknelis, "The association between body mass index and foot disorders in diabetic patients," *Foot Ankle Int.*, vol. 26, no. 5, pp. 375–377, 2005, doi: 10.1177/107110070502600506.

44. B. J. Jeon, H. J. Choi, J. S. Kang, M. S. Tak, and E. S. Park, "Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation," *Int. Wound J.*, vol. 14, no. 3, pp. 537–545, 2017, doi: 10.1111/iwj.12642.

45. M. S. Golinko, D. J. Margolis, A. Tal, O. Hoffstad, A. J. M. Boulton, and H. Brem, "amputations," vol. 17, no. 5, pp. 657–665, 2010, doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00527.x.Preliminary.

46. D. J. Margolis, O. Hofstad, and H. I. Feldman, "Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes," *Diabetes Care*, vol. 31, no. 7, pp. 1331–1336, 2008, doi: 10.2337/dc07-2244.

47. P. N. Vera-Cruz, P. P. Palmes, L. J. M. Tonogan, and A. H. Troncillo, "Comparison of wifi, university of texas and wagner classification systems as major amputation predictors for admitted diabetic foot patients: A prospective cohort study," *Malaysian Orthop. J.*, vol. 14, no. 3, pp. 114–123, 2020, doi: 10.5704/MOJ.2011.018.

48. C. López-Tinoco *et al.*, "Cytokine profile, metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in women with late-onset gestational diabetes mellitus," *Cytokine*, vol. 58, no. 1, pp. 14–19, 2012, doi: 10.1016/j.cyto.2011.12.004.

49. A. K. Arya, D. Pokharia, S. Bhan, R. Tripathi, and K. Tripathi, "Correlation between IL-7 and MCP-1 in diabetic chronic non healing ulcer patients at higher risk of coronary artery disease," *Cytokine*, vol. 60, no. 3, pp. 767–771, 2012, doi: 10.1016/j.cyto.2012.07.034.