

T.C.  
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**DİYABETİK HASTALARDA KAS-İSKELET SİSTEMİ  
BULGULARI VE METABOLİK PARAMETRELER İLE  
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Pelin EDİS**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY**

**Manisa, 2018**

## ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinin en önemli kademesi olan ve meslek hayatımın bundan sonraki kısmını şekillendirecek uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleki eğitimimin burada sonlanmayıp, aslında yeni başladığının farkındayım.

Çalışmanın hazırlanma sürecinin her aşamasında ilgi ve değerli zamanını esirgemeyen, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sonsuz sabırla beni her konuda destekleyen tez danışmanım Prof Dr Zeliha HEKİMSOY' a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm hocalarıma, bu süreçteki iyi kötü her anımı paylaştığım, keyifle çalışmama vesile olan tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm dahiliye personeline,

Varlıkları ile bana güç veren canım aileme, çalışma süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan değerli eşim ve bu süreçte aramıza katılarak hayatımızı güzelleştiren oğluma özellikle teşekkür ederim.

**Dr. Pelin EDİS**

**Manisa, 2018**

## İÇİNDEKİLER

<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>V</b>
<b>GRAFİKLER</b> .....	<b>VI</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>VI</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>VII</b>
<b>I. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>II. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1 Tanım .....	4
2.2 Epidemiyoloji.....	4
2.3 Sınıflandırma .....	5
2.3.1 Tip 1 Diyabet .....	7
2.3.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus .....	8
2.4 Diyabetin Komplikasyonları.....	8
2.4.1 Komplikasyonların Patogenezi .....	8
2.4.2 Diyabetin Akut Komplikasyonları .....	10
2.4.3 Diyabetin Kronik Komplikasyonları .....	10
2.4.3.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	11
2.4.3.1.1 Diyabetik Retinopati .....	11
2.4.3.1.2 Diyabetik Nefropati .....	12
2.4.3.1.3 Diyabetik Nöropati .....	14
2.4.3.2 Makrovasküler Komplikasyonlar .....	16
2.4.3.2.1 Kardiyovasküler Hastalık .....	16
2.4.3.2.2 Periferik Arter Hastalığı (PAH).....	17

2.4.3.2.3 Serebrovasküler Hastalık .....	18
2.5. Diyabetik Hastalarda Kas-İskelet Sistemi Bulguları .....	18
2.5.1 Kısıtlı Eklem Mobilitesi Sendromu (KEMS).....	20
2.5.2 Dupuytren Kontraktürü .....	21
2.5.3 Adeziv Kapsülit.....	22
2.5.4 Fleksör Tenosinovit (Tetik Parmak).....	23
2.5.5 Karpal Tünel Sendromu (KTS) .....	23
2.5.6 Diyabetik Amiyotrofi.....	25
2.5.7 Diyabetik Kas İnfarktı.....	25
2.5.8 Diffüz İdiyopatik İskelet Hiperosteozisi (DISH) .....	25
2.5.9 Nöropatik Artrit (Charcot Eklemi) .....	26
2.5.10 Osteoporoz .....	28
2.5.11 Osteoartrit .....	28
2.5.12 Gut .....	29
2.5.13 Diyabetik Ayak.....	29
<b>III. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>32</b>
<b>IV. BULGULAR .....</b>	<b>34</b>
<b>V. TARTIŞMA.....</b>	<b>41</b>
<b>V. SONUÇ .....</b>	<b>46</b>
<b>VI. ÖZET .....</b>	<b>49</b>
<b>VII. SUMMARY .....</b>	<b>50</b>
<b>VIII. KAYNAKLAR.....</b>	<b>52</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması .....	6
<b>Tablo 2.</b> Diyabetik Nöropati Sınıflaması .....	15
<b>Tablo 3.</b> Periferik Arter Hastalığı Sınıflaması (Fontaine Sınıflaması) .....	18
<b>Tablo 4.</b> Diyabetik Hastalarda Kas-İskelet Sistemi Bulguları Sınıflandırılması .....	19
<b>Tablo 5.</b> Modifiye Einchenholtz Sınıflandırması .....	27
<b>Tablo 6.</b> Ayak muayanesine dayanan risk sınıflaması .....	30
<b>Tablo 7.</b> Wagner Sınıflaması.....	31
<b>Tablo 8.</b> Sosyodemografik ve diyabet ilişkili veriler .....	35
<b>Tablo 9.</b> Olguların laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri.....	36
<b>Tablo 10.</b> Kas iskelet sistemi bulgularının diyabetin tipi ile ilişkisi .....	36
<b>Tablo 11.</b> Mikrovasküler komplikasyonlar ile kas-iskelet sistemi bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi .....	37
<b>Tablo 12.</b> Kas-iskelet sistemi bulguları hasta yaşı, diyabet süresi ve metabolik parametrelerle ilişkisi .....	38
<b>Tablo 13.</b> Kas iskelet sistemi bulgularının arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi .....	40

## GRAFİKLER

**Grafik 1.** Kas iskelet sistemi bulguları HbA1c ile ilişkisi ..... 39

**Grafik 2.** Kas iskelet sistemi bulguları açlık kan şekeri ile ilişkisi ..... 39

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** Protein kinaz-C artışı ve etkileri ..... 10

## KISALTMALAR

<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>TURDEP</b>	Türkiye Diabet Epidemiyoloji Çalışması
<b>IDF</b>	Uluslararası Diyabet Federasyonu
<b>AGE</b>	İleri glikozillenmiş yıkım ürünleri
<b>MODY</b>	Maturity Onset Diabetes of the Young
<b>DAG</b>	Diaçilgliserol
<b>PKC</b>	Protein kinaz C
<b>VEGF</b>	Vasküler endotelial growth factor
<b>NOS</b>	Nitrik oksid sentaz
<b>TGF-β</b>	Transforming growth faktör
<b>PAI-1</b>	Plasminojen aktivatör inhibitör-1
<b>ROS</b>	Reaktif oksijen türleri
<b>NF-kB</b>	Nükleer faktör kappa B
<b>DR</b>	Diyabetik Retinopati
<b>NPDR</b>	Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
<b>PDR</b>	Proliferatif Diyabetik Retinopati
<b>GFR</b>	Glomeruler Filtrasyon Hızı
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease
<b>ACE-inh</b>	Anjiotensin-converting enzim inhibitörü
<b>EMG</b>	Elektromiyografi
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>PAH</b>	Periferik Arter Hastalığı
<b>KEMS</b>	Kısıtlı eklem mobilitesi sendromu
<b>KTS</b>	Karpal tünel sendromu
<b>SD</b>	Standart sapma
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social

<b>VKI</b>	Vücut kitle indeksi
<b>LDL</b>	Low density lipoprotein
<b>ANOVA</b>	Analysis Of Variance
<b>HNF</b>	Hepatosit nükleer faktör
<b>IPF-1</b>	İnsülin promotör faktör-1
<b>NeuroD1</b>	Nörojenik diferansiasyon 1
<b>BLK</b>	Beta lenfosit-spesifik kinaz
<b>DNA</b>	Deoksi-ribonükleik asit
<b>HIV</b>	İnsan immün yetmezlik virusu
<b>KLF1</b>	Kruppel like factor 11
<b>CEL</b>	Carboxyl ester lipase
<b>PAX4</b>	Paired box 4
<b>ABCC8</b>	ATP-binding cassette C8
<b>KCNJ11</b>	Potassium inwardly-rectifying channel J11
<b>HLA</b>	Histocompatibility Locus Antigen
<b>MRG</b>	Manyetik rezonans görüntüleme



## I. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), farklı etyolojilere bağlı olarak, insülin sekresyonu, etkinliği veya her ikisinde bozukluk sonucu gelişen hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diyabet dünyadaki en önemli kronik sağlık problemlerinden biridir. Toplumlardaki hızlı büyüme, sağlıksız ve düzensiz beslenme, obezite ve sedanter yaşam, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı da hızla artmaktadır.

Diyabet uzun vadede retinopati, nefropati, nöropati gibi progresif seyirli komplikasyonlara neden olur. Aynı zamanda diyabette kas iskelet sistemi tutulumu ile ilişkili birçok bulgu tanımlanmıştır. Bu bulguların çoğu diyabete özgü değildir. Ancak normal popülasyona göre diyabetlilerde oldukça sık görülür. Yapılan bir çalışmada diyabetli bireylerin %75' inde kas iskelet sistemi problemleri olduğu gösterilmiş ve en sık tutulan bölgenin üst ekstremité olduğu belirtilmiştir (1).

Kas iskelet sistemi tutulumunun tam nedeni bilinmemekte olup hipergliseminin tetiklediği farklı mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir. Non-enzimatik glikasyon, ileri glikozillenmiş yıkım ürünlerinin (AGE) oluşumu, reaktif oksijen türlerinin artışı ve polyol yolu aktivasyonu bağ dokusunda değişikliklere neden olur. Enzimatik olmayan glikasyon sonucu kollajen çapraz bağlarında artış ve enzimatik yıkımda azalma görülür. Aldoz redüktaz aktivitesindeki artışa bağlı oluşan sorbitol dokularda birikir ve aşırı su tutucu olması nedeniyle kollajenin hidrasyonuna yol açmaktadır (2). İleri glikozillenmiş yıkım ürünleri enzimatik olarak kollajen ve laminin gibi matriks proteinlerine glikozidik bağ ile bağlanmakta ve proteinlerin yapısını değiştirip, fonksiyonlarını bozmaktadır (3).

Diyabette görülen kas iskelet sistemi problemleri için farklı sınıflamalar yapılmış olup sıklıkla kullanılan sınıflanama aşağıda gösterilmiştir (4).

- 1) Diyabetik komplikasyon sonucu gelişen bulgular
  - a) Diyabetik kas infarktüsü
  - b) Charcot artropatisi
- 2) Diyabette sık görülen bulgular
  - a) Mikrovasküler hastalıkla benzer etyolojiye bağlı ortaya çıkan bulgular
    - i. Adeziv kapsülit
    - ii. Dupuytren hastalığı
    - iii. Fleksör tenosinovit
    - iv. Kısıtlı eklem mobilitesi sendromu
  - b) Diyabette görülen metabolik bozukluklar sonucu ortaya çıkan bulgular
    - i. Diffüz idiyopatik iskelet hiperosteozisi
    - ii. Osteopeni
- 3) Normal popülasyonda da sık görülürken, diyabette prevalansı artan bulgular
  - a) Osteopeni
  - b) Osteoartrit
  - c) Gut

Diyabetli bireylerde görülen kas iskelet sistemi bulgularının prevalansı hasta yaşı ve diyabet süresi ile artmaktadır. Diyabetin tipine göre görülme sıklığında farklılıklar izlenmiştir. Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozisi (DISH) tip 2 diyabette, osteoporoz, Charcot artropatisi ve diyabetik kas infarktı ise tip 1 diyabette daha fazla görülmektedir. Yapılan çalışmalarda kas iskelet sistemi bulgularının mikrovasküler komplikasyonlar ve glisemik kontrol ile ilişkisi araştırılmış ancak net bir şekilde gösterilememiştir (5, 6).

Kas iskelet sistemi komplikasyonları çok sık görülmesine rağmen gözden kaçmaktadır. Oysa ki bu komplikasyonların varlığı fonksiyonlarda azalmalara, ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açarak hastaların hayat kalitesini etkilemektedir.

Diyabetin görülme sıklığının artışı ve iyi glisemik kontrol ile orantılı olarak artan yaşam beklentisinin yükselmesi, günümüzde diyabet ile ilişkili kas iskelet sistemi bozukluklarının klinik önemini artırmaktadır.

Çalışmamızda diyabette görülen kas iskelet sistemi bulgularının diyabetli hastalarımızdaki sıklığının belirlenmesi ve metabolik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tanım

Diyabet, insülin eksikliği veya insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (7). Diyabetteki kronik hiperglisemi birçok sistemi etkiler, uzun dönemde hasar, disfonksiyon ve yetmezliğe neden olur. Diyabetin akut komplikasyonları, diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz ve hipoglisemidir. Kronik komplikasyonları, mikrovasküler ve makrovasküler olarak ikiye ayrılmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nefropati ve nöropatidir. Makrovasküler komplikasyonlar ise koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıktır.

### 2.2 Epidemiyoloji

Toplumlardaki hızlı büyüme, sağlıksız ve düzensiz beslenme, obezite ve sedanter yaşam, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı da hızla artmaktadır.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre 2017 yılı itibariyle Dünya' da 20-80 yaş arasında diyabet prevalansı % 8.8 olup yaklaşık 415 milyon diyabetli kişi yaşadığı bildirilmiştir. Eğer önlem alınmazsa 2045'e kadar dünyada bu sayının 629 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir. En yüksek prevalans (% 11.5) Kuzey Amerika bölgesinde saptanmıştır. En büyük artışın ise gelişmekte olan ülkelerde olması beklenmektedir. Son on yılda diyabet tahminleri birkaç kez artmıştır. Bu artışın sebebi nüfus artışı ve yaşa spesifik prevalansta artma ya da her ikisinin etkileşimi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Ayrıca diyabetlilerin yaklaşık yarısı, 212 milyon kişinin teşhis edilmediği tahmin edilmektedir (8).

Ülkemizde ise 1997-1998 yılları arasında yapılan "Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması" (TURDEP) sonuçlarına göre 20-80 yaş grubu arasında diyabet sıklığı % 7.2, bozulmuş glukoz toleransı ise % 6.7

bulunmuş, hem diyabet hem de bozulmuş glukoz toleransı kırsal kesime göre şehirlerde daha yüksek tespit edilmiştir (9). TURDEP-II çalışmasında diyabet sıklığının % 13.7'ye ulaştığı ve son 12 yılda diyabet oranının % 90, obezitenin % 44 artığı saptanmıştır. TURDEP çalışmaları tip 2 diyabetin ülkemiz için büyüyen bir halk sağlığı problemi olduğunu ortaya koymuştur (10).

### **2.3 Sınıflandırma**

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlarda üçü primer (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet), diğeri ise sekonder diyabet formlarıdır. Tablo 1' de diyabetin sınıflandırılması gösterilmiştir (7).

**TABLO 1. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (7).**

<b>I. Tip 1 diyabet</b> (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan $\beta$ -hücre yıkımı vardır) A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
<b>II. Tip 2 diyabet</b> (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
<b>III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)</b> Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet	
<b>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</b>	
<b>A. <math>\beta</math>-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 20. Kromozom, HNF-4<math>\alpha</math> (MODY1)</li><li>• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</li><li>• 12. Kromozom, HNF-1<math>\alpha</math> (MODY3)</li><li>• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</li><li>• 17. Kromozom, HNF-1<math>\beta</math> (MODY5)</li><li>• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</li><li>• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)</li><li>• 9. Kromozom, CEL (MODY8)</li><li>• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</li><li>• 11. Kromozom, INS (MODY10)</li><li>• 8. Kromozom, BLK (MODY11)</li><li>• Mitokondriyal DNA</li><li>• 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<b>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Atipik anti-psikotikler</li><li>• Anti-viral ilaçlar</li><li>• <math>\beta</math>-adrenerjik agonistler</li><li>• Diazoksid</li><li>• Fenitoin</li><li>• Glukokortikoidler</li><li>• <math>\alpha</math>-İnterferon</li><li>• Nikotinik asit</li><li>• Pentamidin</li><li>• Proteaz inhibitörleri</li><li>• Tiyazid grubu diüretikler</li><li>• Tiroid hormonu</li><li>• Vacor</li><li>• Statinler</li><li>• Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)</li></ul>
<b>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leprechaunizm</li><li>• Lipoatrofik diyabet</li><li>• Rabson-Mendenhall sendromu</li><li>• Tip A insülin direnci</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<b>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anti insülin-reseptör antikolları</li><li>• "Stiff-man" sendromu</li><li>• Diğerleri</li></ul>
<b>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fibrokalkülöz pankreatopati</li><li>• Hemokromatoz</li><li>• Kistik fibroz</li><li>• Neoplazi</li><li>• Pankreatit</li><li>• Travma/pankreatektomi</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<b>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alström sendromu</li><li>• Down sendromu</li><li>• Friedreich tipi ataksi</li><li>• Huntington korea</li><li>• Klinefelter sendromu</li><li>• Laurence-Moon-Biedl sendromu</li><li>• Miyotonik distrofi</li><li>• Porfiriya</li><li>• Prader-Willi sendromu</li><li>• Turner sendromu</li><li>• Wolfram (DIDMOAD) sendromu</li><li>• Diğerleri</li></ul>
<b>D. Endokrinopatiler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akromegali</li><li>• Aldosteronoma</li><li>• Cushing sendromu</li><li>• Feokromositoma</li><li>• Glukagonoma</li><li>• Hipertiroidi</li><li>• Somatostatinoma</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<b>H. İnfeksiyonlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Konjenital rubella</li><li>• Sitomegalovirus</li><li>• Koksaki B</li><li>• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</li></ul>

HNF-1 $\alpha$ : Hepatosit nükleer faktör-1 $\alpha$ , MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4 $\alpha$ : Hepatosit nükleer faktör-4 $\alpha$ , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 $\beta$ : Hepatosit nükleer faktör-1 $\beta$ , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

### 2.3.1 Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet otoimmün  $\beta$  hücre destrüksiyonu ile karakterize, genellikle mutlak insülin eksikliği ile sonlanan kronik bir hastalıktır. Genellikle 30 yaşın altında ortaya çıkar ve 10-15 yaş grubunda görülme oranı daha yüksektir. Çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklarından biridir ve sıklığı artmaktadır. Tip 1 diyabet tüm diyabetlilerin yaklaşık % 5-10 kadarını oluşturur.

Tip 1 diyabet, otoimmünite ile karakterize tip 1A diyabet ve etiyojisi bilinmeyen tip 1B diyabet olarak ikiye ayrılır. Tip 1A diyabet, pankreas beta hücresinin hücre aracılı immün yıkım ile oluşur, otoantikorlar pozitif saptanır. Hastalık güçlü HLA ilişkilidir. İlk aşamada  $\beta$  hücresi yıkım hızı oldukça değişkendir. Özellikle çocuklar ve adolesanlarda hiperglisemiye ilişkin semptomlar, diyabetik ketoasidoz hızlı bir şekilde gelişebilir. Bazı hastalarda ise ılımlı açlık hiperglisemi ile seyredip enfeksiyon veya stres durumlarında diyabetik ketoasidoz ortaya çıkabilir. Hastalığın ikinci aşamasında, plazma C-peptid seviyeleri tespit edilemezken, bu evrede insülin salgısı oldukça azalır. Tip 1B diyabet ise çok nadir görülür. Hastalarda kalıcı insülojeni vardır ve diyabetik ketoasidoza eğilimlidirler. Kanda adacık otoantikorları bulunmaz ve HLA ilişkili gösterilememektedir (11).

Tip 1 diyabet tanısında kullanılan  $\beta$  hücre proteinlerine karşı oluşan antikorlar direkt olarak  $\beta$  hücresi hasarı yapmazlar. Hasarın nedeni hücresel immün sistem olup; T lenfositler, adacıklara infiltre olur (insülitis) ve  $\beta$  hücrelerini harabiyete uğratar (12).

### **2.3.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus**

Diyabetli hastaların % 80-90' ının tip 2 diyabet oluşturur. Hastalar genelde 40 yaş üzerinde ve sıklıkla obezdir. Ketoz nadiren gelişirken travma, infeksiyon gibi araya giren ek durumlarla ortaya çıkabilir.

İnsülinin hedef dokuları karaciğer, kas ve yağ dokusudur. İnsülin etkisine direnç geliştiğinde hepatik glukoz çıkışında artma ve glukozun kas ve yağ dokusuna alınamaması sonucu kanda hiperglisemi gelişir. Hiperglisemiyi kompanse etmek için beta hücresinden daha fazla insülin salınımı gerçekleşir. Öncelikle insülin direnci ile başlayan glukoz intoleransı dönemi, insülin salgısının bozulmasıyla diyabet ile sonuçlanır (13).

Patogeneizde etkili diğer faktörler, lipotoksisite, inkretin etkinin azalması ve yağ dokusundan salınan adipositokinlerdir (TNF-alfa, adiponektin, IL-6, leptin, rezistin) (14). Tip 2 diyabetin patogenezinde genetik eğilim çok önemli rol oynamaktadır. Hem insülin direncinde hem de beta hücre salgı defektinin patogenezinde genetik faktörler ağırlıkla gösterilmiştir. Bunu belirleyen ortak bir gen saptanmazken, poligenik etki ön görülmektedir (15).

## **2.4 Diyabetin Komplikasyonları**

### **2.4.1 Komplikasyonların Patogenezi**

Hastalığın ilerlemesiyle retinopati, renal yetmezlik, nöropati ve ateroskleroz gibi komplikasyonların gelişme riski artar. Komplikasyonların patogenezinde hipergliseminin tetiklediği polyol ve heksosamin yolunda aktivasyon, serbest oksijen türlerinin ve AGE oluşumunun artışı gibi bir çok mekanizma yer almaktadır. Bu faktörlerin her biri ortak mekanizmanın farklı yansımaları olabileceği gibi, dokuların farklı mekanizmalara duyarlılık göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Birçoğu birbiriyle yakın ilişki içinde olup dokulardaki etkilerine yol açmaktadır.

Glukoz girişi için insüline ihtiyaç duymayan ve aldoz redüktaz enzimi içeren lens, periferik sinir ve böbrek glomerulleri gibi dokularda hiperglisemi



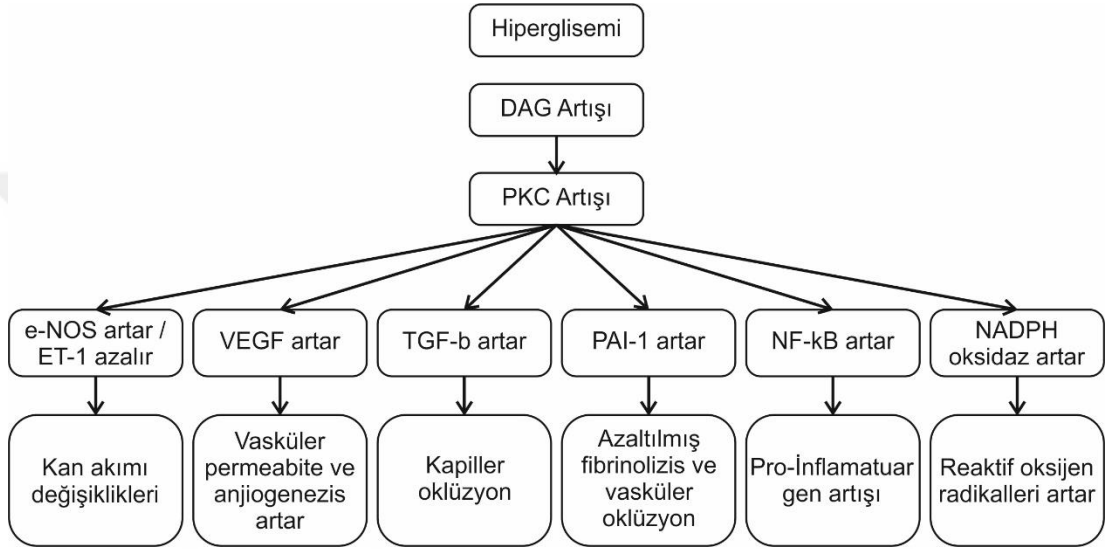
sonucu hücre içi glukoz ve dolayısıyla sorbitol konsantrasyonu artar. Sorbitol aşırı su tutarak hücrede hasara yol açar. Hiperglisemide polyol yolunun aktivasyonu ile NADH/NAD<sup>+</sup> oranı artmakta ve bu da enzimatik olmayan glikasyonu ve diaçilgliserol (DAG) sentezini artırmaktadır. İndirgenmiş glutatyon miktarını azaltarak, polyol yolu hücre içi oksidatif strese duyarlılığı artırır (16).

Bir diğer önemli mekanizma AGE'lerin oluşumunun artışıdır. Hücre içinde konsantrasyonu artan glukoz proteinlere non-enzimatik bir tepkime sonucu bağlanmaktadır. Hipergliseminin şiddetine ve süresine, proteinlerin yarı ömrüne, dokuların glukozla olan geçirgenliğine ve proteinlerdeki serbest amino gruplarının sayısına bağlı olan protein glikasyonu, yarı ömrü kısa (albumin, hemoglobin) ve uzun (kollajen, elastin, myelin, tübulin) olan tüm proteinlerde gerçekleşmektedir. AGE'ler temelde patogeneizde iki şekilde rol almaktadır. Ekstrasellüler matriks yapısındaki proteinler arasında çapraz bağlar oluşturarak matriks yapısını ve fonksiyonlarını bozmakta, AGE'lerin birtakım hücrelerde bulunan reseptörlerine (RAGE) bağlanmaktadır. Bu hücre yüzey reseptörleri proinflamatuardır, çeşitli sinyal yollarını aktive ederek transkripsiyon faktörlerinin ve sitokinlerin salınımına yol açar ve pek çok metabolik değişikliklere neden olur. Vasküler hasara da yol açan AGE'lerin diğer etkileri arasında vasküler permeabilite, prokoagulan aktivitesi, adezyon moleküllerinin ekspresyonu artış sayılabilir (17).

Üçüncü mekanizma Protein kinaz C (PKC) aktivasyonudur. Hiperglisemi protein kinaz için aktive edici faktör olan diaçilgliserol sentezini artırır. PKC artışı ile nitrik oksid sentaz (NOS) azalırken, endotelin-1 (ET-1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), transforming growth faktör (TGF- $\beta$ ) artar. Bu etkileri Şekil 1'de özetlenmiştir (18).

Glukoz hücre içinde artmaya başladığında, glikoliz ve dolayısıyla heksosamin yolu aktive olur. N-asetil glukozamin düzeyi artar, transkripsiyon faktörlerini etkileyerek gen ekspresyonunda değişikliğe ve vasküler yapılar için zararlı olan TGF- $\beta$ 1 ve plasminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) artışına yol açar.

Oksidatif stres diyabet komplikasyonlarının önemli bir nedenidir. Hiperglisemi nedeniyle reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikalleri ile antioksidan savunma sistemi arasındaki denge bozulur. Bir başka deyişle hiperglisemi oksidatif strese yol açmaktadır. ROS, mitokondri ve endoplazmik retikulum membranları ve plazmada bulunan lipidlerin peroksidasyonuna sebep olur (19).



**Şekil 1.** Protein kinaz-C artışı ve etkileri (19).

#### 2.4.2 Diyabetin Akut Komplikasyonları

Akut komplikasyonlar tüm gelişmelere rağmen mortalite nedeni olabilmektedir. Diyabetin acil durumları dört ana başlık altında incelenebilir. Bunlar diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz ve hipoglisemidir (7).

#### 2.4.3 Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diyabetin kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır.

## 2.4.3.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar

### 2.4.3.1.1 Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR), tüm dünyada görme kaybının en sık görülen sebeplerindendir. Hastaların büyük çoğunluğu ileri evrelere kadar semptomsuz olabilir. Hastalığın ilerlemesi hızlı olabilir ve erken tedavi hastalığı iyileştirdiği gibi ilerlemesini de azaltabilir (20).

Tip 1 diyabetli olgularda 5 yıl sonunda retinopati prevalansı % 25 iken 15 yıldan sonra bu oran % 80 lere ulaşmaktadır. Bu oran tip 2 diyabetlilerde de süre ile artmaktadır. 5 yıldan önce % 24-40, 19 yıldan sonra % 53-84 oranında retinopati saptanmıştır. Ayrıca 20 yıllık diyabet sonunda tip 1 diyabetli hastalarda proliferatif değişiklikler görülme olasılığı % 50 iken tip 2 diyabetlilerde bu oran % 10'un altında saptanmıştır (21).

Diyabetik retinopati için en başta gelen risk faktörü diyabetin süresidir. Hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi, hamilelik, nefropati ve anemi retinopatinin seyrini etkilemektedir (21).

Diyabetik retinopati, mikrovasküler tıkanıklık ve sızıntı özellikleri gösteren bir mikroanjiopatidir. Hiperglisemi, kapillerlerde endotel hücre proliferasyonuna ve bazal membran kalınlaşmasına yol açarak tıkanıklığa zemin hazırlar. Diyabete bağlı hematolojik değişiklikler kapiller kan akımının azalmasına neden olur ve iskemiye bağlı neovaskülarizasyona yol açar (22).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve diğer sitokinlerin retina ve vitreusta üretimi artmaktadır. VEGF' in nöron apoptozunu azaltıp, hipoksik bölgelerde neovaskülarizasyonu başlatarak diyabetik retinopatideki gözle görünür değişiklikleri başlattığı düşünülmektedir (23).

Diyabetik retinopati temel olarak nonproliferatif ve proliferatif olarak ikiye ayrılır. Nonproliferatif DR (NPDR)'nin ilk klinik bulgusu mikroanevrizmadır. Hekim tarafından saptanabilen en erken belirtidir. Mikroanevrizmalar fokal kapiller endotel hücre proliferasyonları ve mikrovasküler akımın bozulması sonucu oluşan alanlardır. İntraretinal hemorajiler, venlerde genişleme, atılmış pamuk manzarası (yumuşak

eksudalar) ve kan retina bariyerinin bozulmasına bağlı gelişen intraretinal lipid birikimiyle oluşan sert eksudalar NPDR'nin diğer bulgularıdır. Retinopati ilerledikçe kapiller perfüzyonun bozulmasına ve bunun sonucunda retinal iskemi, venlerde boncuklanma ve intraretinal mikrovasküler anomalilere yol açar. NPDR klinik bulgulara göre hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olmak üzere dörde ayrılır (24).

Proliferatif DR (PDR) disk ve retinal damarlarda neovaskülarizasyon sonucunda oluşan preretinal ve vitreus kanaması ile karakterizedir. Daha sonraki aşamalar ise fibrozis ve traksiyonel retina dekolmanıdır. PDR' de akut görme kaybı anormal damarlardan vitreusa kanamanın retinadaki ışık yolunu bloke etmesi durumunda gelişebilir. Bununla birlikte biriken kan sıklıkla geri emilir ve görüntü berraklaşır. PDR erken, yüksek riskli ve şiddetli evre olarak üç gruba ayrılır. Makula ödemi PDR' nin herhangi bir derecesinde bulunabilir (20).

Retinopati evresinin belirlenmesi tedavi ve izlem aralıklarının planlanması açısından önemlidir. Hafif NPDR olgularının yılda bir, orta NPDR olgularının 6-12 ayda bir, ağır NPDR olgularının 4 ayda bir izlemi önerilmektedir (24). Makula ödemi olduğunda görme düzeyine ve ödemin ağırlığına göre tedavi ve daha yakın aralıklarla izlem gereklidir.

#### **2.4.3.1.2 Diyabetik Nefropati**

Diyabetik nefropati ilerleyici proteinüri ile birlikte glomeruler filtrasyon hızında (GFR) azalma ile karakterizedir.

Tip 1 diyabetli hastalarda orta derecede artmış albuminüri gelişimi genellikle diyabetin başlangıcından 5 ile 15 yıl sonra başlar ve zamanla artar. Tip 1 diyabette orta derecede artmış albuminüriyi inceleyen dokuz çalışmanın sistematik bir derlemesinde, orta derecede artmış albuminüri prevalansı ortalama 15 yıllık diyabet süresinde % 28 olarak bulunmuştur (25). Tip 2 diyabette yapılan 28 çalışmanın sistematik bir derlemesinde ise orta derecede artmış albuminüri prevalansı ortalama 10 yıllık diyabet süresinde % 26 olarak izlenmiştir (26).

Nefropati gelişiminde en önemli faktörün hiperglisemi olduğu gösterilmiştir (27). Arteriyel hipertansiyon, diyabetik nefropatinin ilerlemesinde özellikle etkili bulunmuştur. Genetik yatkınlık, hasta yaşı, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, dislipidemi ve retinopati varlığı diğer risk faktörleridir.

Diyabetik böbrek hastalığı, karakteristik yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle tanımlanır. Baskın yapısal değişiklikler mezanjiyal genişleme, glomerüler bazal membran kalınlaşması, podosit hasarı ve en sonunda gelişen glomeruler sklerozdur.

Hiperglisemi çeşitli biyokimyasal değişiklikleri başlatarak birçok patogenetik mekanizma ve bunların etkileşimi yoluyla bir kısmı diyabete özgü, bir kısmı ise diyabet için spesifik olmayan yapısal değişikliklerin oluşmasına neden olur. Hipergliseminin neden olduğu bu patogenetik mekanizmalar non-enzimatik ileri glukozilasyon, AGE ürünlerinde artış, glomerüler hiperfiltrasyon, böbrek hipertrofinin oluşması, çeşitli sitokin ve vazoaktif hormonların salınımı (VEGF, TGF-  $\beta$  vb) olarak özetlenebilir. Hiperglisemi direk olarak mezengial genişleme ve hasara neden olabildiği gibi matriks proteinlerinde artış ve glikasyonu yoluyla da etkili olabilir (28, 29).

Patolojik özellikleri glomerüler bazal membran kalınlaşması ve podosit hasarı, mezengial genişleme, tubulointerstisyel proliferasyon ve ilerleyici glomerulosklerozdur (30).

Diyabetik böbrek hastalığı için tarama testi olarak idrarda albumin atılımı bakılır. 24 saatlik idrar örneğinde albumin atılımının 30-300 mg/gün olması ılımlı artmış mikroalbuminüri, 300 mg/günden fazla olması şiddetli artmış mikroalbuminüri olarak tanımlanır. Şiddetli bir şekilde artmış albuminüri etkili bir şekilde tedavi edilmediği takdirde GFR' de ciddi bir düşmenin habercisidir. Mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı veya 24 saatlik idrarda albumin bakılmalıdır. Artmış albuminüri tanısı, 3-6 ay aralığında en az iki örnekle doğrulanması önerilir (31).

Diyabetik nefropati tedavisinde iyi glisemik kontrol, optimal kan basıncı kontrolü önerilir. Mikroalbüminüri olan hastalarda ACE inhibitörlerinin eklenmesi ile kan basıncı kontrolünü sağlarken nefropatinin ilerlemesini durdurabilir. Bu ilaçlar glomerüler kapiller basıncı azaltır ve anjiotensin II'nin glomerüler büyümeyi uyarıcı etkisine engel olurlar (32).

#### **2.4.3.1.3 Diyabetik Nöropati**

Diyabette sinir sistemi tutulumu muhtemelen en sık karşılaşılan komplikasyondur. Yapılan çalışmalarda tanı için seçilen yöntem ve kriterlere bağlı olarak sıklığı %10-100 arasında değişmektedir. Geniş çaplı birkaç çalışmanın değerlendirme sonuçlarına göre diyabetli hastaların %50' sinde nöropati gelişmektedir (33, 34).

Hipergliseminin süresi ve şiddeti majör risk faktörüdür. Glisemik değişkenlik, sigara kullanımı, yaş, dislipidemi, obezite, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık bulunmasının diyabetik nöropati ile ilişkisi gösterilmiştir (35). Özellikle Tip 1 diyabetlilerde retinopati ve nefropatinin bulunması da diyabetik nöropati için risk faktörüdür (36).

Diyabetik polinöropati patogeneğinde karmaşık metabolik, iskemik ve hormonal faktörler rol oynar. İskemik faktörler arasında endotelial disfonksiyonu patogeneşte özellikle önemlidir (37). Metabolik faktörlerse ileri glikozilasyon son ürünlerinin ve sorbitolün birikimi, heksozamin ve protein kinaz C yolunun bozulması ve riboz polimeraz yolunun aktivasyonudur. Hipergliseminin, son sonucu olan oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimi çoklu metabolik yolları etkiler. Farklı metabolik bozukluklar sıkı bir şekilde birbiriyle ilişkili olduğundan, değiştirilmiş bir metabolizma, ROS birikimine ve antioksidan savunmada bozulmaya yol açar (38).

Diyabetik nöropati proksimal ve distal sinirleri ve duyu, motor veya otonom sinirleri farklı şekillerde etkileyerek heterojen bir klinik tablo oluşturur. Öncelikle distal alt ekstremiteyi etkileyen, simetrik duysal polinöropati olarak başlar. Hastaların % 10-18' inde diyabet tanısı konduğunda sinir hasarı olduğuna dair kanıtlar vardır. Hastalığın ilerlemesiyle, duysal kayıplar artar

ve yaklaşık olarak bacağın ortasına ulaşırken ellerde de görülmeye başlar. Bu kademeli evrim, tipik "çorap-elden" duysal kaybına neden olur. Akson uzunluğuna göre öncelikli başlayan hasar modelini yansıtır ve en uzun aksonlar ilk önce etkilenir. Kas güçsüzlüğü de aynı düzende daha şiddetli vakalarda ortaya çıkmaktadır. Kalın liflerin (A $\alpha$  ve A $\beta$ ) etkilenmesi sonucunda güçsüzlük, ataksi ile vibrasyon ve pozisyon duysusunda azalma oluşur. İnce liflerin (C-lifleri ve A $\delta$ ) etkilenmesi sonucunda da dizestesi, hiperestezi, ısı duysusunda azalma ve otonom fonksiyon bozuklukları gelişir (39). Diyabetik nöropati sınıflandırması Tablo 2' de gösterilmiştir (40).

**Tablo 2.** Diyabetik Nöropati Sınıflaması (40).

<p><b>Diffüz Nöropati</b></p>	<p><b>Distal Simetrik Sensorimotor Polinöropati</b>  İnce lif  Kalın lif  Mikst</p> <p><b>Otonom Nöropati</b>  Anormal pupil fonksiyonu  Sudomotor disfonksiyon  Genitoüriner disfonksiyon  Mesane disfonksiyonu  Seksüel disfonksiyon  Gastrointestinal disfonksiyon  Gastrik atoni  Safra kesesi atonisi  Diyabetik diyare  Kardiyovasküler otonom nöropati  Hipoglisemiyi algılayamama</p>
<p><b>Fokal nöropatiler</b></p>	<p>Mononöropati  Mononöritis multipleks  Pleksopati  Poliradikülopati  Kraniyal mononöropati</p>

Diyabetik polinöropati tanısında ilk basamak nörolojik muayenedir. Muayenede vibrasyon, pozisyon, dokunma ve ısı duysusu, otonom fonksiyonlar, kas gücü ve derin tendon refleksi değerlendirilir. Elektromiyografi (EMG) ile nöropati varlığı, derecesi, dağılımı, tutulumun özellikleri saptanır (41).

### **2.4.3.2 Makrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabetli olgularda en önemli mortalite nedeni makrovasküler hastalıklardır. Başlıca koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı olarak üç gruba ayrılabilir.

#### **2.4.3.2.1 Kardiyovasküler Hastalık**

Diyabetli hastalarda görülen kalp hastalıkları önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Diyabette kalp hastalığı riski normal popülasyona göre 2-4 kat artmıştır (42). Diyabetli hastalarda kardiyovasküler olayların diyabetik olmayanlara kıyasla daha erken görülmesi endotel disfonksiyonu ve hızlanmış ateroskleroza bağlanabilir. Aterogenez sürecinde en erken ortaya çıkan patoloji endotel disfonksiyonudur. Nitrik oksit sentaz ve etkilerinde azalma, insülin direnci, artan proinflamatuvar sitokinler sonucu endotel hasarı gelişmekte ve koagülasyon sistemi aktive olmaktadır (43).

Diyabet, koroner arter hastalığı (KAH) yönünden bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve alkol kullanımı, aile öyküsü (birinci derece akrabalarda 50 yaş altında kardiyovasküler hastalık bulunması), santral obezite, böbrek yetmezliği ve mikroalbuminüri bulunması diğer önemli risk faktörleridir.

Kardiyovasküler olaylardaki artışa ek olarak, tip 2 diyabetli hastalarda stresle indüklenen sessiz iskemi saptanır. Ayrıca tip 2 diyabetli hastalarda koroner arter vazodilatatör kapasitesinin azalması sonucu miyokardiyal akım rezervi azalmıştır (44). Diyabette sessiz iskeminin kısmen kalbin otonom denervasyonu ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Miyokard iskemisinin algılanmasının azalması da diğer bir bileşendir. Egzersiz testi esnasında elektrokardiyogramdaki iskemik değişikliklerin başlangıcından anginanın başlangıcına kadar geçen sürede belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Stres testi sırasında ST segment depresyonu ve koroner perfüzyon anormalliği sıklığı da artmıştır (45).



#### 2.4.3.2.2 Periferik Arter Hastalığı (PAH)

Periferik arter hastalığının diyabetli hastalarda görülme riski normal populasyona göre 2-5 kat artmıştır. Framingham çalışmasında semptomatik periferik arter hastalığı olan hastaların % 20' sinde diyabet olduğu gösterilmiştir. Semptomatik periferik arter hastalığı (PAH) olmayan bireylerde ilave edildiğinde bu oran çok daha fazladır (46).

Periferik arter hastalığının en sık görülen belirtisi kramp, yürüme ve egzersizle tekrarlayan aralıklı uyluk, kalça ya da bacak ağrısıdır. Klinik prezentasyonu asemptomatik, klasik kladikasyon, atipik ekstremite ağrısı, kritik ekstremite iskemisi ve akut ekstremite iskemisidir. Diyabette periferik arter hastalığı sıklığı hakkında kesin fikir birliği yoktur. Çünkü hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. Bu hastalarda eşlik eden periferik nöropati nedeniyle ağrı ifade edilmeyebilir. Periferik arter hastalığı sınıflandırması Tablo 3' de gösterilmiştir (47).

Periferik arter hastalığı özellikle alt ekstremite amputasyonu için önemli bir risk faktörüdür. Aynı zamanda sistemik vasküler hastalıklar için bir belirteçdir. Risk faktörleri diyabet, ileri yaş, sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemidir. Potansiyel risk faktörleri ise C-reaktif protein, homosistein, apolipoprotein B ve plazma viskozitesidir (48). Diyabete bağlı periferik arter hastalığı femoropopliteal, tibial ve peroneal arterlerde en sık görülür. Fizik muayenede periferik nabız muayenesi yapılmalı ve distrofik değişiklikler değerlendirilmelidir. PAH sıklığı değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem ayak bileği /kol basınç indeksinin ölçülmesidir (49).

**Tablo 3.** Periferik Arter Hastalığı Sınıflaması (Fontaine Sınıflaması) (47).

<b>Evre</b>	<b>Klinik</b>
Evre I	Aseptomatik
Evre II a	Yaşam standartını etkilemeyen (hafif) kladikasyo
Evre II b	Yaşam standartını etkileyen (ciddi) kladikasyo
Evre III	İstirahat ağrısı
Evre IV	Ülserasyon, gangren, doku kaybı

#### **2.4.3.2.3 Serebrovasküler Hastalık**

Yıllardan beri inmenin diyabetli hastalarda, koroner kalp hastalığından sonra en sık ölüm nedeni olduğu bilinmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışma diyabeti, inme için risk faktörü olarak belirlemiştir.

Diyabetli hastalarda inme riskini arttıran nedenler şöyle özetlenebilir; hipertansiyon, erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara kullanımı, kötü glisemik kontrol, dislipidemi, obezite, mikrovasküler ve diğer makrovasküler komplikasyonların varlığı. Diyabetli hastalarda iskemik inme hemorajik inmeden daha çok görülmektedir. Diyabette geçici iskemik atak riski de artmıştır (50).

Diyabetli hastalarda akut iskemik inme sonrası ilk 1 yıl içinde mortalite oranlarının arttığı görülmektedir. Bu hastalarda rekürren inme riski de artış gösterir. Diyabet aynı zamanda inme sonrası uzun dönemde artmış fonksiyonel defisit oranları ile de ilişkilidir (50).

#### **2.5. Diyabetik Hastalarda Kas-İskelet Sistemi Bulguları**

Diabetes mellitus, vücuttaki diğer sistemler üzerindeki etkilerine benzer şekilde, kas, eklem ve kemik üzerinde de değişikliklere neden olmaktadır. Retinopati, nefropati, nöropati gibi komplikasyonları iyi tanımlanmışken, kas-iskelet sistemi bulguları çok sık görülmesine rağmen gözden kaçmaktadır. Bu sorunların farkında olmak önemlidir çünkü genellikle tedaviye cevap verirler, erken tanınması ağrı ve fonksiyon kaybını önler ve yaşam kalitesini yükseltir.

Diyabet kas-iskelet sistemi çeşitli mekanizmalarla etkilemektedir. Proteinlerin glikolizasyonu, mikrovasküler bozukluklar, cilt ve periartiküler dokularda kollajen birikimi gibi değişiklikler bağ dokusunu etkilemektedir (51). Diyabetli hastalarda görülen kas iskelet sistemi bozuklukları, kısıtlı eklem mobilitesi sendromu, Dupuytren kontraktürü, adeziv kapsülit, fleksör tenosinovit, hiperosteozis, karpal tünel sendromu, nöropatik artropati, diyabetik amyotrofi, diyabetik kas infarktı, osteoporoz ve osteoartritir. Diyabetik hastalarda görülen kas iskelet sistemi bulguları 3 kategoriye ayrılabilir. Tablo 4’ de diyabetli hastalarda kas-iskelet sistemi bulguları sınıflandırılması gösterilmiştir (52).

**Tablo 4.** Diyabetli Hastalarda Kas-İskelet Sistemi Bulguları Sınıflandırılması (52).

<b>I. Diyabete Özgü</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diyabetik kas infarktı</li> <li>2. Nöropatik artropati (Charcot eklemi)</li> </ol>
<b>II. Diyabette Sık Görülen</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Metabolik Bozukluklarla İlişkilendirilen Hastalıklar <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Diffüz idiyopatik iskelet hiperosteozisi (DISH)</li> <li>b. Osteoporoz</li> </ol> </li> <li>2. Mikrovasküler Hastalık ve Kollajen Dokuda Görülen Değişikliklerle İlişkilendirilen Bozukluklar <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Kısıtlı eklem mobilitesi (Keriyoartropati)</li> <li>b. Dupuytren kontraktürü</li> <li>c. Fleksör tenosinovit (Tetik parmak)</li> <li>d. Adeziv kapsülit (Donuk omuz)</li> <li>e. Refleks sempatik distrofi</li> </ol> </li> </ol>
<b>III. Diyabette prevelansı artan</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Karpal tünel sendromu</li> <li>2. Gut</li> <li>3. Osteoartrit</li> </ol>

### 2.5.1 Kısıtlı Eklem Mobilitesi Sendromu (KEMS)

Kerioartropati, sert el gibi farklı isimlerle tanımlanmıştır. Kerioartropati, yunanca el anlamına gelen kerios ve artropati kelimelerinden türetilmiştir. Ancak artropati terimi doğru değildir çünkü asıl etkilenen periartiküler dokudur (2). El parmaklarında özellikle metakarpofalangial ve interfalangial eklemlerde fleksiyon kontraktürleri, el sırtında ve parmaklarda ciltte kalınlaşma ve cilt elastikiyetinde azalma ile karakterizedir (53).

Farklı araştırma sonuçlarına göre diyabette prevalansı % 8-58 arasında değişmektedir. Geçtiğimiz son 20 yılda iyileşen kan glukozu kontrolüne bağlı olarak sıklığının azaldığı gösterilmiştir (54).

Patofizyolojisi tam aydınlatılmamış olmakla birlikte hiperglisemiye bağlı olarak kollajenin enzimatik olmayan glikolizasyonu ve çapraz bağlarında artış ile birlikte kollajen yıkımının azalması sonucu dokuda birikmeye başlaması suçlanmaktadır. Artmış aldoz redüktaz aktivitesi ile oluşan sorbitoller kollajenin hidrasyonuna yol açmaktadır. Ayrıca eşlik eden mikroanjyopati ve nöropatlere bağlı fibrozis ve kullanılmama nedeniyle kontraktürler gelişebilmektedir (55, 56).

Kısıtlı eklem mobilitesi sendromu ağrısızdır, hastalar sertlik ve kontraktürler nedeniyle kavrama gücünde, ince hareketleri yapma kabiliyetinde ve el işlevlerinde azalma ile başvurur. Elin dorsumunda cilt kalın, gergin ve parlaktır, küçük eklemlerde fleksiyon kontraktürleri nedeniyle hareket kısıtlılığı gelişebilir. KEMS periartiküler bağ doku kalınlaşması nedeniyle en sık interfalangial eklemler olmak üzere el bileği, dirsek, omuz ve omurganın hareket kısıtlılığına kadar değişebilen tutulumlar görülebilir (57).

Kısıtlı eklem mobilitesi gelişme riski yaş, diyabetin süresi ve sigara kullanımı gibi faktörlerle artmaktadır. Ayrıca kötü glisemik kontrolün KEMS gelişimine eğilim yarattığı düşünülmektedir. Proteinüri ve retinopati ile birlikteliği gösterilmiştir (58).

Tanısında iki test kullanılabilir. Dua belirtisinde hastadan her iki elin iç yüzeyini dua eder gibi birleştirmesi istenir bu şekilde tam birleşmemesi halinde interfalangial eklem ve mekarpofalangial eklemlerdeki kontraktürler

tanınabilir. Masa testinde avuç içine masanın yüzeyine tam temas ettirebilmesi beklenir bu test ile özellikle metakarpofalangial eklemden fleksiyon kontraktürü gösterilirebilir. Goniometre ayrıca parmak ve diğer eklemlerin fleksiyon ve ekstansiyonunu ölçmek için de kullanılabilir. Tanısında görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaz.

Tedavisi zordur. İyi glisemik kontrol, sigaranın bırakılması önerilir. Pasif avuç içi gerdirme egzersizleri ve fizyoterapi işlevi iyileştirebilir (55).

### 2.5.2 Dupuytren Kontraktürü

Dupuytren kontraktürü, elin palmar bölgesinde anormal skar dokusu oluşumu ile karakterize, palmar ve dijital fasyanın fibroproliferatif bir hastalığıdır. Palmar fasya ve çevresinde fibrozis, nodül oluşumuna yol açarak fleksiyon kontraktürü oluşturur. Diyabetik olmayanlarda sıklıkla 4. ve 5. parmaklar etkilenirken diyabetiklerde 3. ve 4. parmak ve bilateral tutulum daha sıktır. Diyabetik hastalarda sıklığı % 13-39 arasında bildirilmiştir (57, 59).

Prevalansı diyabetin süresi ve yaş ile artmasına rağmen diyabetin erken dönemlerinde de görülebilir (60). Diyabet, kronik karaciğer hastalığı, alkol, antikonvulzan ilaç kullanımı ve kronik travma risk faktörleri arasındadır (61).

Patogenezinin KEMS ile benzer olduğu düşünülmektedir. Patolojik olarak lezyonda su içeriği, tip III kollajen, konroitin sülfat artar. Proliferatif ve fibrotik faz olmak üzere iki faz gözlenir (60). Bu değişiklikler sonucunda fleksiyon kontraktürü gelişir.

Klinik tanıda palmar veya dijital nodül varlığı, cilt dokusunda gerilme, pretendinöz band ve kontraktür varlığı araştırılır.

Tedavide, iyi glisemik kontrol, fizyoterapi, lokal kortikosteroid enjeksiyonu, dirençli vakalarda özellikle metakarpofalangial eklemden 30°, proksimal interfalangial eklemden 15°nin üzerinde fleksiyon kontraktürü olan hastalarda cerrahi önerilmektedir (62).

### 2.5.3 Adeziv Kapsülit

Aynı zamanda donuk omuz olarak da bilinen adeziv kapsülit omuzda ağrı, tutukluk ve giderek artan hareket kısıtlılığı ile karakterizedir. Glenohumeral eklemin, muhtemelen kapsül kontraksiyonu nedeniyle, aktif ve pasif hareketlerinde kayba neden olan ilerleyici ve sinsi seyirli bir durumdur (63). Omuz hareketlerinde özellikle abduksiyon ve eksternal rotasyonda ağırlı ilerleyici kısıtlılık olur (2).

Etiyoloji tam olarak bilinmemekte olup, patolojik olarak eklem kapsülünde fibroplazi ve kontraksiyona bağı kapsül kalınlaşır, humerus başına yapışır ve eklemdede hacim kaybına neden olur (60).

Prevalansı tanı için kullanılan ölçütlere ve araştırılan populusyona bağı olarak araştırmalarda farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda radyoloji kullanılmadığından omuz kalsifik tendiniti dahil edilmediği için bu farklılık oluştuğu düşünölmektedir. Diyabetli hastalarda sıklığı % 19-29 arasında iken normal populusyonda % 5 olarak bildirilmiştir (64, 65). Yaş, hastalığın süresi, sınırlı eklem mobilitesi varlığı adeziv kapsülit riskini artırırken, retinopati ile birlikteliği sıktır (65).

Klinik olarak omuzda en az bir aydır süren ağrı ve hareket kısıtlılığı vardır. Ağrı, sertlik, iyileşme olarak üç fazı vardır ve bu süreç 30 aya kadar uzayabilir. İlk olarak ağırlı faz geceleri kötüleşen diffüz, şiddetli omuz ağrısı ve sertliğin artığı evredir. Bu evre ortalama 2-9 ay sürebilir. İkinci adeziv faz omuz hareketinde şiddetli kayıp ve sertlik ile karakterizedir ve ağrı kademeli olarak azalmaya başlar. Ortalama 4-12 ay kadar sürer. Sonunda hareket aralığının kademeli olarak geri dönüşü ve iyileşme evresi izlenir, 5-24 ay arasında bu süreç tamamlanır (66).

Daha basit bir tanımlamayla Pal ve ark., en az 1 aydır süren omuz ağrısı, etkilenmiş omuz üzerine yatmada güçlük ve her üç planda aktif ve pasif eklem hareket genişliğinde azalma olmasını adeziv kapsülit kriterleri olarak kabul etmektedir (64). Tanıda bu şikayetlere neden olabilecek travma, rotator cuff yırtığı veya yaralanması, subakromial bursit, servikal veya periferik nöropati dışlanmalıdır (59).

Tedavi yaklaşımı genellikle konservatiftir. Çoğu vakada genellikle kendiliğinden geriler. Adezyonların gelişmesini önlemeye yönelik nazik germe ve hareket açıklıklığını artıracak hareketleri içeren egzersizler, analjezikler önerilir ve nadiren intraartiküler kortikosteroid uygulaması gerekli olabilir (67).

#### **2.5.4 Fleksör Tenosinovit (Tetik Parmak)**

Fleksör tendon veya kılıfında lokalize kalınlaşma ve palpabl nodül oluşumu ile karakterizedir. Lokalizasyonu metakarpofalangeal eklemdaki A1 pulley bölgesinde olup tendon çevresinde fibrozis, konstriksiyon ve fibrokartilaginöz metaplazi ile karakterizedir. Fleksör tendonda kalınlaşma veya nodul palpe edilebilir. Hastalar eklemlerin fleksiyon, ekstansiyonunda veya her ikisinde hastaların tetiklenme veya kilitlenme tarif etmektedir. Yüzük parmağı, orta parmak ve baş parmak en sık etkilenirken bazen bilateral olabilir (68).

Fleksör tenosinovit sıklığı tip 1 ve tip 2 DM'da % 5 ve % 36, genel popülasyonda % 2 olarak bildirilmiştir. Multiple parmak tutulumu diyabetlilerde daha siktir. Tetik parmak prevalansının diyabetin süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (57).

Tedavide, el aktivitelerinin modifiye edilmesi, geceleri parmak ateli ile istirahate alınması, nonsteroid anti inflamatuvar ilaç, lokal glukokortikoid enjeksiyonu, bazı vakalarda cerrahi tedavi önerilir (2, 57).

#### **2.5.5 Karpal Tünel Sendromu (KTS)**

Karpal tünel sendromu mediyen sinirin el bileğinde transvers karpal ligaman altında basıya uğraması sonucu gelişen bir tuzak nöropatisidir. Diyabetli hastalarda metabolik değişiklikler nedeniyle sinirler etrafındaki bağ dokusunda fibrozis veya proliferasyon nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (51). Daha çok nöropatik bir bozukluk gibi görünmesine rağmen konnektif dokunun kalınlaşması ve aşırı büyümesi nedeniyle de sinir sıkışması gelişebilir (69).

Diyabetli hastalarda KTS sıklığı % 11-20 arasında iken normal populasyonda bu oran % 1-5'tir (3). Kısıtlı eklem mobilitesi sendromu ile birlikte görülme sıklığı fazladır. Yaş ve hastalığın süresiyle ilişkili olarak artar. Obezite, kadın cinsiyet, gebelik, hipotiroidi ve aromataz inhibitörü kullanımı etkileyen olası faktörlerdir (70).

Karpal tünel sendromu klasik olarak ilk üç parmak ve dördüncü parmağın radyal yarısında mediyen sinirin inerve ettiği alanda yayılan ağrı, uyuşma ve karıncalanma şeklindedir. Semptomlar genelde geceleri kötüleşir ve hastaları uykudan uyandırabilir. Hastalar ellerini sallayarak ve ılık suda ağrılarının hafiflediğini ifade edebilirler. Duysal semptomlar mediyen sinirin inerve ettiği bölgede sınırlı olmasına rağmen önemli değişiklikler olabilir. Bilekte lokalize olabileceği gibi elin tamamına hatta ön kola yayılabilir. Semptomlar bileklerin büküldüğü, uzatıldığı, elde tutma, yazma gibi aktivitelerle provoke olur. Daha şiddetli vakalarda motor tutulum gelişebilir, özellikle baş parmak abduksiyon ve oppozisyonunu gerektiren hareketlerde zorlanma ve tenar atrofi saptanabilir. Klinik seyri remisyon ve alevlenme dönemleri ile değişen bir patern izleyebilir (71).

Klinik tanıda KTS için provakatif manevra testleri (Phalen, tinel ve manuel karpal kompresyon testi) ve EMG yapılabilir. Phalen manevrasında tüm parmaklar tam ekstansiyonda her iki el bileği fleksiyonda iken birbirine değdirilerek bir dakika beklenir, testin sonunda mediyen sinirin inerve ettiği bölgede ağrı ve uyuşma olması halinde test pozitif kabul edilir (72). Tinel testinde ise median sinir üzerine perküsyon uygulanır, ağrı veya parestezi ortaya çıkması halinde test pozitif kabul edilir.

Tedavide el nötral pozisyonda el bilek ateli ile istirahata alınır. El bileği aşırı fleksiyon ekstansiyon şeklinde zorlayan hareketlerden kaçınılır. Fizik tedavi uygulanabilir. Tenar atrofi, güçsüzlük, his kaybı gibi nörolojik defisit gelişen hastalarda cerrahi gevşetme operasyonu endikasyonu bulunmaktadır (59).



### **2.5.6 Diyabetik Amiyotrofi**

Büyük ve proksimal kas gruplarında ani başlangıçlı, hızlı gelişen kas güçsüzlüğü, atrofi ve tendon refleksi kaybı ile karakterizedir. Sıklıkla uyluk ve omuz kuşağı kaslarında görülürken, perispinöz kas gruplarını da tutabilir. Klinik olarak fasikülasyonlar görülebilir, EMG' de nöropatik tutulum izlenir. Sıklıkla hastalarda beraberinde ciddi kilo kaybı mevcuttur. Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Tedavide glisemik kontrol ve fizyoterapi önerilirken tam olarak iyileşme genelde gerçekleşmez (73).

### **2.5.7 Diyabetik Kas İnfarktı**

İskelet kasının ateroembolizm veya büyük arter tıkanması ile ilişkisi olmadan gelişen spontan iskemik nekrozudur. Nadir görülen bir durumdur. Kötü glisemik kontrolü ve insülin ihtiyacı olan hastalarda sık görülür (74).

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte diyabetik mikroangiopati, hiperkoagülebilirlik, vasküler endotelial hasar sayılabilir (60). Tipik olarak uyluk veya baldırda, akut veya subakut ağrı, şişme, hassasiyet şikayetleri olmaktadır. Bilateral ve tekrarlayıcı olabilir. Kreatinin kinaz, eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre sayısı artmıştır. Çoğu vakada, birkaç hafta veya ay içinde iyileşir, fakat tekrarlayabilir. Tanıyı doğrulamak için insizyonel kas biyopsisi önerilir (2).

Tedavide istirahat ve analjezikler önerilmektedir. Çoğu vakada birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelir.

### **2.5.8 Diffüz İdiyopatik İskelet Hiperosteozisi (DISH)**

Forestier Hastalığı olarak da bilinen DISH özellikle torakolomber vertebraların anterolateralindeki ligamentlerde kemikleşme, bazen kemik ankilozu varlığıdır (51).

Tip 2 diyabette daha sık olduğu, benzer şekilde obezite, metabolik sendrom ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri entezal bölgelerde yeni kemik oluşumunu uyarabilir (75).

Prevalansı diyabetiklerde % 13-49, normal populasyonda % 2-13 olarak bildirilmiştir. DISH sıklığı yaşla artarken, erkeklerde, dislipidemi ve hiperürisemisi olanlarda daha sık görülür. Bu nedenle diyabetin spesifik bir komplikasyonu olarak görülmemekte, eşlik eden metabolizma problemleri ile sıklığının arttığı düşünülmektedir (76).

DISH ağrısız başlar ve tesadüfen radyolojik olarak saptanır. Hafif düzeyde sırt ağrısı, hareket kısıtlılığı ve sabah tutukluğu olabilir. Ardışık en az iki vertebrada kemik köprüsü mevcudiyeti tanı kriteri olarak kabul edilir (60).

Semptomatik hastalarda fizik tedavi uygulamaları yapılabilir, analjezikler kullanılabilir.

### **2.5.9 Nöropatik Artrit (Charcot Eklemi)**

Diyabetli hastalarda, ayak eklemindeki duyu kaybı, periferik nöropati, kronik, ilerleyici ve yıkıcı Charcot eklemi ile sonuçlanabilir. Deformite şekil olarak sallanan sandalyeye benzetilen tarsometatarsal eklem dislokasyonuna bağlı orta ayak çökmesidir (77).

Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Periferik nöropati, otonom nöropati ve metabolik anormalliklerden kaynaklanan mekanik ve vasküler faktörlerin birlikte etkili olduğu düşünülmektedir. Nöropati nedeniyle ağrıya duyarsız eklemde tekrarlayan mikrotravmalar sonucu eklem harabiyeti gelişir. Afferent koruyucu nöral impulslarda azalma, travmalardan korunmada kayba, progresif ağrısız eklem destrüksiyonuna neden olur. Buna ek olarak ayağın mimarisi bozulur, ağırlığı taşıyan alanlar değişir. Son olarak otonom nöropati sonucu vazomotor değişiklikler ve arteriyovenöz şantlar oluşur. Bu değişiklikler hastalarda etkili deri ve kemik kan akımında azalmaya neden olur. Nöropatik ayağa travma sonucu salınan proinflatuar sitokinler, osteoartropatiye sebep olan abartılı lokal inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir (78).

Diyabetli hastalarda % 0.1-5 oranında saptanır. Tip 2 diyabette daha sık olup, kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülür. Diyabetin süresiyle de görülmeye sıklığı artar (79).

Klinik bulgular üç gruba ayrılır. Duyu kaybı, parestezi, refleks kaybı ile giden periferik nöropati bulguları, eritem, sarı tırnaklar, cilt atrofisi ve ülserle karakterize cilt bulguları ve özellikle eklemlerde ağrısız şişlik, efüzyon, patolojik mobilite ve subluksasyon ile karakterize eklem bulgularıdır. Bulgular değişkendir, erken dönemde akut inflamasyon ile ani başlangıçlı tek taraflı sıcaklık artışı, kızarıklık, ayak ve ayak bileğinde ödem ile gelişebileceği gibi bazen hastalar yıllar içerisinde sinsi yavaş ilerleyen bir artropati ile de başvurabilirler (80).

Klinik evrelemede en sık kullanılan modifiye Einchenholtz sınıflandırması Tablo 5' de gösterilmiştir (81).

**Tablo 5.** Nöropatik Artrit Modifiye Einchenholtz Sınıflandırması (81).

Dönem	Radyolojik ve Klinik Bulgular
Evre 0 Erken veya inflamatuvar	Normal radyografi Duyu kaybı, eritem, şişlik
Evre 1 Fragmantasyon ve çözülme	Osteopeni, periartiküler fragmantasyon, kırık veya çıkık Artmış ısı ve şişlik, ligamentöz gevşeklik
Evre 2 Birleşme	Debrislerin absorpsiyonu, erken füzyon ve skleroz Azalan sıcaklık ve şişlik
Evre 3 Yeniden oluşma	Eklemlerde artroz, osteofit, subkondral skleroz Enflamasyonun yokluğu, stabil muayene

Ayırıcı tanıda inflamatuvar, dejeneratif, enfeksiyöz, neoplazik artropatiler ayırt edilmelidir. Direk grafiler, manyetik rezonans görüntüleme, sintigrafi tanıda yardımcıdır.

Tedavi konservatiftir. Glisemik kontrolün sağlanması, ayağa yük vermenin önlenmesi, uygun ortezleme, basınca maruz kalan yerlerin korunması gerekmektedir.

### **2.5.10 Osteoporoz**

Diyabet hastalarında yapılan çalışmalarda osteoporoz sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir. Etyolojide uzun süreli negatif nitrojen dengesinin kemiğin protein matriksinde azalmaya yol açtığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada Tip 1 diyabetli hastalarda kemik mineral yoğunluğu ölçümleri düşük iken Tip 2 diyabetlilerde normal bulunmuştur (82). Tip 2 diyabetli hastaların önemli bir kısmında obezite bulunması mineral yoğunluğu pozitif yönde etkiliyor olabilir.

İnsülin kollajen sentezini ve aminoasitlerin kemiğe alımını, kemik kalsifikasyonunu artırır. Glikozüri ile ilişkili renal kalsiyum kaybı artması ve sekonder hiperparatiroidizm geliştiği buna bağlı olarak kemik mineral kaybı olduğu iddia edilmiştir (83).

### **2.5.11 Osteoartrit**

Osteoartrit, eklem kartilajının yapısının bozulması, eklem kenarındaki kemiklerde değişiklik olarak tanımlanır. Kıkırdak yapısındaki değişiklikler ve osteofitler ciddi ağrı ve hareket kısıtlılığı sebebidir. Hem osteoartrit hem de diyabet için ortak risk faktörü obezitedir (84). Diyabetin kendisinin, obezitenin mekanik ve metabolik etkilerinden bağımsız olarak osteoartrit için bir risk faktörü olup olmadığı net değildir (85). Bazı çalışmalar osteoartrit prevalansının normal popülasyona göre yüksek olduğunu göstermektedir. Bozulmuş glikoz utilizasyonun proteoglikan ve glikozaminoglikanların yapısında oluşturduğu değişikliklerin bu duruma neden olduğu düşünülmektedir (52). Diyabetik hastalarda yapılan kesitsel bir çalışmada, yaş, cinsiyet ve obezite dahil olmak üzere osteoartrit için bilinen risk faktörleri değerlendirilerek analiz yapılmış, el veya diz osteoartriti riskinin 2-18 kat arttığını gösterilmiştir. Bu çalışmada, diyabet tedavisi için insülin kullananlarda osteoartriti olma ihtimali de düşük saptanmıştır (86).

### 2.5.12 Gut

Eklemlerde ani gelişen ağrı, kızarıklık, şişlik ve hassasiyet ile karakterize enflamatuvar bir artrittir. Sıklıkla ayak başparmağında görülür ancak ayak bileği, diz ve dirsekte de oluşabilir. Genellikle hiperlipidemi, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığıyla birlikte görülür. Obezite hem gut hem de osteoartrit için risk faktörüdür. Ayrıca erkeklerde gut varlığında diğer risk faktörlerinden (vücut kitle indeksi, yaş) bağımsız olarak diyabet gelişme riski artmıştır (87).

### 2.5.13 Diyabetik Ayak

Diyabetli hastalarda kronik komplikasyonların yanında gangren, enfeksiyon ve bunlara bağlı alt ekstremitte amputasyonları hastalığın prognozunu olumsuz etkiler. Diyabetik ayak enfeksiyonları periferik nöropati, ateroskleroz, kutanöz ülser gelişmiş hastalarda minor travmalarla başlayıp, selülit, yumuşak doku nekrozu veya akıntılı osteomyelite kadar ilerleyebilir (88).

Diyabetik bir hastada yaşam boyu diyabetik ayak ülseri gelişme olasılığı yaklaşık % 15 kadardır. Toplum temelli çalışmalara bakıldığında yıllık kümülatif ayak ülseri insidansının % 0.5-3 ve periferik nöropati eşlik etmesi halinde % 5-7' ye kadar yükseldiği gösterilmiştir (89).

Hastalar değerlendirilirken diyabet süresi, glisemik kontrol, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların varlığı, önceki ayak ülserleri, alt ekstremitte by-pass operasyonu ve amputasyon öyküsü, kladikasyo varlığı ve sigara kullanımını açısından sorgulanmalıdır.

Diyabetli hastalarda ayak ülserlerini tahmin etmek, koruyucu ve izlem stratejiler geliştirmek için ayak muayenesine dayalı risk sınıflaması sistemleri de geliştirilmiştir. En önemli risk faktörü geçirilmiş diyabetik ayak ülseri veya amputasyon öyküsüdür. Nöropati, ayak deformitesi ve vasküler hastalık bulunması diğer risk faktörleridir. Diyabetik ayakla ilgili Uluslararası Çalışma Grubu tarafından geliştirilen bir sistem Tablo 6' da gösterilmiştir (90).

**Tablo 6.** Ayak muayanesine dayanan risk sınıflaması (90).

Risk Kategorisi	Bulgular	Tedavi Önerisi	Takip Sıklığı
0	Nöropati yok	Uygun eğitim ve ayakkabı önerisi	Yıllık
1	Nöropati± deformite	Ayağa mevcutsa deformiteye göre uyumlu ayakkabı, eğer uyum sağlanamıyorsa profilaktik cerrahi önerisi	Her 3-6 ayda bir
2	Periferik vasküler hastalık± nöropati	Uyumlu ayakkabı ve vasküler konsültasyonu istenmeli	Her 2-3 ayda bir uzman tarafından takibi
3	Ülser ya da amputasyon öyküsü	Kategori 1 ile benzer öneriler eşlik eden PAH mevcutsa vasküler konsültasyon istenmeli	Her 1-2 ayda bir uzman takibi

Diyabetik ayak ülserleri nöropatik, iskemik ve nöroiskemik olabilir. Uzun süredir iyileşmeyen ülseri olan hastada, periferik nabızları alınabiliyor ve özellikle ülser plantar alanda yerleşik, kallus zemininde oluşmuş ise nöropatik ayak ülseri ön planda akla gelmelidir. İskemik ülserler daha sıklıkla parmak uçlarında ve ayak lateralinde oluşur. Kronik motor nöropati nedeniyle de ayakların küçük intrinsek kasları etkilenir, proksimal interfalangeal ve metatarsal eklemlerin subluksasyonuna yol açar ve bu durum pençe parmak oluşumuna neden olur. Bu deformite sonucunda metatars başı üzerindeki baskı artmakta ve ülserler sıklıkla bu noktada görülmektedir (91).

Diyabetik ayak ülserlerini sınıflandırmak için Uluslararası diyabetik ayak konsensusunda yeni PEDIS (Perfüzyon, genişlik, derinlik/doku kaybı, infeksiyon, duyu) sınıflamasını yayınlanmıştır (92). PEDIS sınıflaması diyabet ilişkili komplikasyonları ön görü değeri yüksek olmasına rağmen çok ayrıntılı ve zaman alıcı olması nedeniyle daha çok araştırmalarda kullanılmaktadır. Hala en sık kullanılan Wagner sınıflaması Tablo 7' de gösterilmiştir (93).

**Tablo 7.** Wagner Sınıflaması (93).

Evre	Ülserin tarifi
0. Ülser yok, diyabetik ayak için yüksek riskli	Ülserasyon öncesi cilt lezyonları, nöropati veya ayak deformitesi bulunmaktadır
1. Yüzeysel Ülser	Ülserasyon mevcut ancak cilt altı yağ dokusuna penetrasyon yoktur. Yüzeysel infeksiyon bulgusu, sellülit olabilir. Yara bakımı ile kolay iyileşebilir
2. Derin Ülser	Cilt altı yağ dokusu, tendon, eklem kapsülü etkilenmiştir. Kemik tutulumu ve derin dokularda apse yoktur
3. Derin Ülser	Kemik tutulumu vardır. Nekrotizan fasiit, tendon kılıfı infeksiyonu ve apse de olaya eşlik edebilir
4. Lokal Gangren	Ayakta kısmi gangren vardır
5. Yaygın Gangren	Tüm ayağı içeren gangren vardır. Ekstremitte amputasyonu gerekebilir

Diyabetik ayak ülseri debridman, yara bakımı, antibiyoterapi ve gerekli durumlarda cerrahi içeren multidisipliner yaklaşımla tedavi edilir. Hasta iskemi ve revaskülarizasyon ihtiyacı açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Ülsere alana basınç uygulanmasından kaçınılmalı ve lokal yaklaşımlarla ülser yatağı iyileştirilmelidir. Yara iyileştikten sonra rekürrens için önlenmesi için çalışılmalıdır (92).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Mart 2017- Şubat 2018 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniği ve polikliniğine başvuran 702 diyabetli hasta ardışık olarak çalışmaya alındı ve kas iskelet sistemi bulguları incelendi. Çalışmaya katılan 57 kişinin sonuçları çeşitli nedenlerle tamamlanamıştır. Romatolojik hastalığa bağlı kronik artritli bulunanlar, kollajen doku hastalığı olanlar, 18 yaş altındaki hastalar, gestasyonel diyabet tanısı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların ayrıntılı öyküsü alındı ve fizik muayenesi yapıldı. Geçirilmiş koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık öyküsü, hipertansiyon varlığı, tedavide kullandıkları ilaçlar ve sigara kullanımı sorgulandı. Boy, kilo, bel çevresi ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Göz dibi muayenesi bulguları, EMG sonuçları ve laboratuvar verileri poliklinik hasta dosyalarından kayıt edildi.

Hastalarda kas iskelet sistemi ile ilgili semptomlar sorgulandı. KEMS varlığına dua belirtisi ve masa testi ile bakıldı. Dupuytren kontraktürü tanısı için palmar veya dijital nodül, pretendinöz bant ve fleksiyon kontraktürü gibi bulgular açısından incelendi. Karpal tünel sendromu araştırmak amacıyla Phalen testi yapıldı. Pozitif olan hastalarda Flick testi ile doğrulandı. Fleksör tenosinovit açısından parmakların fleksiyon ya da ekstensiyonda takılması soruldu. Pasif ve aktif omuz hareketleri değerlendirildi. Ayak eklemlerinde deformite açısından değerlendirildi ve hallux valgus, pençe parmak, pes cavus, Charcot eklemi ve diyabetik ayak varlığı açısından ayak muayenesi yapıldı.

Çalışmamıza alınan hastalarda kas iskelet sistemi bulgularının metabolik parametrelerle ve diyabetin komplikasyonlarıyla ilişkisi değerlendirildi.



Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde “SPSS Statistics 15.0” (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak belirtildi. Sosyodemografik ve tanısal değişkenler sayısal ve yüzde değerleri ile gösterildi. Normal dağılıma sahip değişkenlerin iki bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında Oneway ANOVA (Analysis Of Variance) ve normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi ile test edildi.



#### IV. BULGULAR

Diyabet tanılı hastalarda kas iskelet sistemi bulgularının sıklığı ve metabolik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla çalışmamıza alınan toplam 702 vaka incelendi. Hastaların cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde % 55.1 (n=387)'i kadın, % 44.9 (n=315)'u erkekti. Ortalama hasta yaşı  $55.9 \pm 13.2$  yıldı. Vücut kitle indeksi ortalaması  $30.2 \pm 6.1$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu.

Diyabet ilişkili verilerin incelemesinde diyabet süresi  $9.09 \pm 7.6$  yıl olarak saptandı. Vakaların % 8.1 (n=57)'i tip 1 diyabet, % 91.9 (n=645)'u tip 2 diyabetliydi. Hastaların % 41.8 (n=294)'i insülin kullanırken % 63.3 (n=445)'ü oral antidiyabetik kullanmaktaydı. Vakaların % 49.7 (n=349)'ünde sinde beraberinde hipertansiyon tanısı da mevcuttu.

Makrovasküler komplikasyon sıklığı sırasıyla; miyokard enfarktüsü öyküsü % 15.7 (n=104), serebrovasküler olay öyküsü % 2 (n=14) ve periferik arter hastalığı öyküsü %1 (n=7) olarak saptandı.

Mikrovasküler komplikasyonlar açısından vakaların % 26.8 (n=188)'inde retinopati, %48.3 (n=339)'ünde nöropati ve %27.2 (n=191)'inde nefropati saptandı. Çalışmamızda en sık mikrovasküler komplikasyon olarak nöropati bulundu.

Kas iskelet sistemi bulgularının görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde hastaların %17.7 (n=124)'inde karpal tünel sendromu, %14.4 (n=101)'ünde Dupuytren kontraktürü, % 10.2 (n=72)'inde kısıtlı eklem mobilitesi, % 13.8 (n=97)'inde adeziv kapsülit, % 2.8 (n=20)'inde fleksör tenosinovit, % 6'ında (n=39) diyabetik ayak ve % 1.7 (n=12)'inde Charcot artropatisi saptandı. En sık bulunan kas iskelet sistemi bulgusu karpal tünel sendromuydu ve hastaların 58'inde bilateral tutulum vardı. Dupuytren kontraktürü tanılı 101 hastanın 30' u, adeziv kapsülit tanılı 97 hastanın 17'inde bilateral tutulum izlendi. Fleksör tenosinoviti olan

hastaların 11' i orta parmak, 7' si yüzük parmağı, 2' sinde ise işaret parmağında tetiklenme şikayeti mevcuttu. Hastaların demografik ve diyabet ilişkili verileri Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Hastaların demografik ve diyabet ilişkili verileri.

		<b>Toplam n=702</b>	
		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	387	55.1
	Erkek	315	44.9
<b>Yaş</b>	≤ 50	196	27.9
	> 50	506	72.1
<b>Diyabet süresi (yıl)</b>	≤ 5	284	40.5
	5-10	183	26.1
	>10	235	33.5
<b>Beden kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	≤25	152	21.7
	>25	550	78.3
<b>Diyabetin tipi</b>	Tip 1	57	8.1
	Tip 2	645	91.8
<b>Eşlik eden hastalık</b>	Hipertansiyon	349	49.5
<b>HbA1c (%)</b>	≤ 7	268	38.8
	> 7	424	61.3
<b>Makrovasküler komplikasyonlar</b>	Miyokard infarktüsü	101	15.7
	Periferik arter hast.	7	1
	Serebrovasküler hast	14	2
<b>Mikrovasküler komplikasyonlar</b>	Retinopati	188	26.8
	Nöropati	339	48.3
	Nefropati	191	27.2

**Tablo 9.** Hastaların laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri.

Parametreler	Referans aralığı	Ortalama±STD
Açlık kan şekeri (mg/dl)	74-100	165.4±76.9
Kreatin (mg/dl)	0.51-0.95	0.88±0.65
Kreatin klerensi (ml/dk)	-	90.1±26.6
Total kolesterol (mg/dl)	0-200	206.7±48.4
Trigliserid (mg/dl)	0-150	180.5±139.7
HDL kolesterol (mg/dl)	40-60	50.0±15.8
LDL kolesterol (mg/dl)	0-130	125.7±45.9
HbA1C (%)	-	8.14±2.1
Mikroalbuminüri (mg/gün)	<30	95.5±404.6

Kas iskelet sistemi bulguları ile diyabetin tipi arasındaki ilişki değerlendirildi. Dupuytren kontraktürü, tip 2 diyabetlilerde istatistiksel olarak anlamlı artmış bulunurken diğer kas iskelet sistemi bulgularında diyabetin tipine göre farklılık saptanmadı. Kas iskelet sistemi bulgularının diyabetin tipi ile ilişkisi Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Kas iskelet sistemi bulgularının diyabetin tipi ile ilişkisi.

	Diyabetin tipi				Toplam (n=702)		P*
	Tip 1 (n=57)		Tip 2(n=645)		N	%	
	n	%	n	%			
Duputyren Kontraktürü	1	1,8	100	15	101	14.4	<b>0,015</b>
Adeziv kapsulit	2	3	95	14	97	13.8	0,059
KTS	4	7,1	120	18,6	124	17.7	0,076
Fleksör tenosinovit	1	1,8	19	2,9	20	2.8	0,679
KEMS	3	5	71	11	74	10.2	0,396
Charcot artropatisi	1	1,8	11	1,7	20	1.7	0,641
Diyabetik ayak	3	5	39	6	42	6.0	0,550
Gut	2	3.5	9	1.3	11	1.6	0.400

\*Pearson Ki-kare

Mikrovasküler komplikasyonlar ile kas iskelet sistemi bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi. Dupuytren kontraktürü ve diyabetik ayak ile tüm mikrovasküler komplikasyonlar, adeziv kapsülit ile retinopati, KEMS ve fleksör tenosinovit ile nefropati arasında anlamlı ilişki bulundu. Mikrovasküler komplikasyonlarla kas-iskelet sistemi bulguları arasındaki ilişki Tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Mikrovasküler komplikasyonlar ile kas-iskelet sistemi bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

		<b>Nöropati</b>	<b>Retinopati</b>	<b>Nefropati</b>
Dupuytren kontraktürü (n=101)	N	67	45	39
	p*	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.014</b>
KTS (n=124)	N	83	40	35
	p*	<b>0.000</b>	0.057	0.776
Adeziv kapsülit (n=97)	N	62	36	0.21
	p*	<b>0.002</b>	<b>0.028</b>	0.673
KEMS (n=72)	N	39	25	29
	p*	0.316	0.201	<b>0.021</b>
Fleksör tensinovit (n=20)	N	15	9	11
	p*	0.081	0.057	<b>0.014</b>
Charcot artropatisi (n=12)	N	8	6	6
	p*	0.160	0.072	0.077
Diyabetik ayak (n=42)	N	37	27	19
	p*	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>

\*Pearson Ki-kare

Kas iskelet sistemi bulguları ile hasta yaşı, diyabetin süresi ve metabolik parametrelerle ilişkisi değerlendirildi. Yaş ile Dupuytren kontraktürü, kısıtlı eklem mobilitesi, diyabetik ayak öyküsü arasında anlamlı ilişki izlendi. Diyabet süresi ile Charcot artropatisi dışında tüm kas iskelet sistemi bulguları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. P değerleri

sırasıyla Dupuytren kontraktürü p=0.000, KTS p=0.001, adeziv kapsülit p=0.001, KEMS p=0.025, fleksör tenosinovit p=0.002, diyabetik ayak p=0.015 idi. Ortalama HbA1c düzeyi, Dupuytren kontraktürü, KTS ve adeziv kapsülit saptananlarda daha yüksek bulundu ve bu sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlıydı (p<0.05).

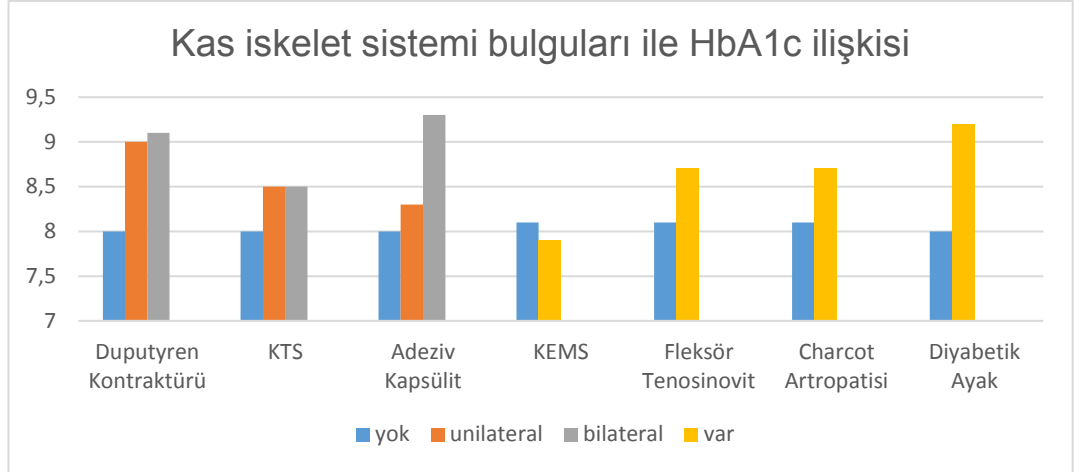
**Tablo 12.** Kas-iskelet sistemi bulguları hasta yaşı, diyabet süresi ve metabolik parametrelerle ilişkisi.

		Yaş	Diyabet Süresi	AKŞ (mg/dl)	HbA1c (%)	Proteinüri (mg/gün)	Trigliserid (mg/dl)	LDL kolesterol (mg/dl)
Dupuytren kontraktürü *	Yok	55	8,6	161	8	92,3	180,9	125,7
	Uni.	61,5	11,4	206,9	9	114,7	178,3	119,7
	Bil.	65,3	13,8	192,2	9,1	136	175,8	119,7
	P	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,829	0,977	0,279
Karpal tünel sendromu *	Yok	55,6	8,6	162,4	8,0	98,6	178,2	124,1
	Uni.	55,3	11,2	182,4	8,5	30,9	198	134,5
	Bil.	59,4	11,5	177	8,5	130,8	184,1	132,1
	P	0,112	<b>0,001</b>	0,761	<b>0,045</b>	0,378	0,558	0,129
Adeziv kapsülit *	Yok	55,6	8,8	162	8	97	175	125,1
	Uni.	56,7	10,1	180,6	8,3	83,3	215	125,7
	Bil.	60,8	13,5	205,8	9,3	98,8	210,4	146,8
	P	0,232	<b>0,001</b>	0,017	<b>0,048</b>	0,961	<b>0,037</b>	0,159
Kısıtlı eklem mobilitesi **	Yok	55,2	8,8	165,9	8,1	91,9	179,6	126
	Var	61,7	11	161,3	7,9	126,4	190,1	122,9
	P	<b>0,000</b>	<b>0,025</b>	0,761	0,432	0,504	0,598	0,404
Fleksör tenosinovit *	Yok	55,8	8,9	164,7	8,1	90,3	180	125,8
	Var	59,8	15,4	189,4	8,7	259,5	198,9	123,8
	P	0,422	<b>0,002</b>	0,074	0,417	<b>0,021</b>	0,803	0,908
Charcot artropatisi ***	Yok	55,9	9	165,6	8,1	92,2	180,5	125,4
	Var	54,1	9,2	158,3	8,7	284,9	180,6	144
	P	0,509	0,761	0,439	0,800	0,207	0,779	0,059
Diyabetik ayak **	Yok	55,8	8,8	162,3	8	88,4	178,3	125,4
	Var	56,6	11	213,9	9,2	205,4	216	131,2
	P	<b>0,021</b>	<b>0,015</b>	<b>0,000</b>	0,124	<b>0,023</b>	0,236	0,705

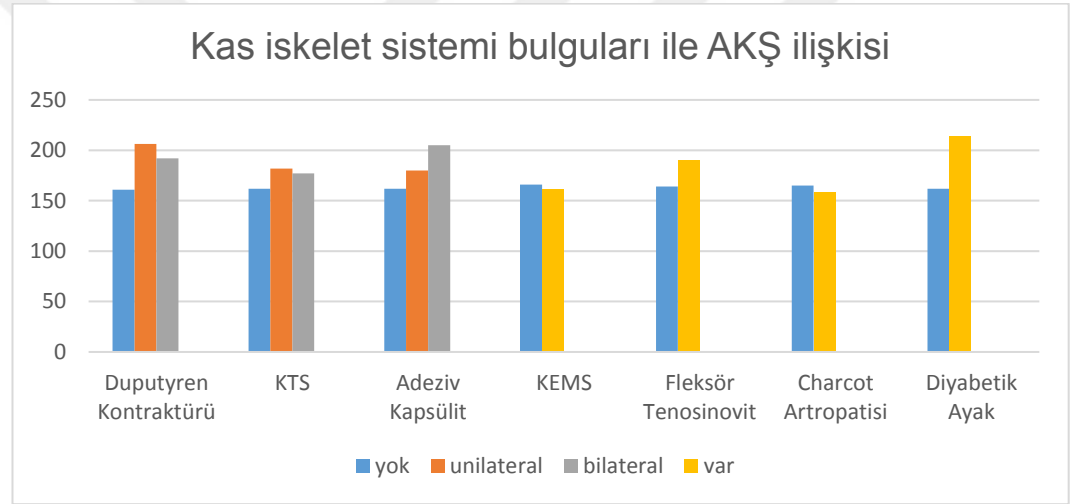
\*Oneway ANOVA p< 0.05 ise anlamlı  
p< 0.05 ise anlamlı

\*\*t-testi p< 0.05 ise anlamlı

\*\*\*Mann-Whitney U Testi



**Grafik 1:** Kas iskelet sistemi bulguları HbA1c ile ilişkisi



**Grafik 2:** Kas iskelet sistemi bulguları açlık kan şekeri ile ilişkisi

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 45.9 (n=322)' unda kas iskelet sistemi bulgusu izlendi. Hastaların % 22.4 (n=157)' ünde tek bir bulgu saptanırken, % 23.5 (n=155)' inde iki ve üzeri bulgu birlikte saptandı. Çalışmamızda en sık birlikte görülen bulgu adeziv kapsülit ile karpal tünel sendromuydu ve 33 hastada saptandı. Dupuytren kontraktürü saptanan hastalarda KTS ve diyabetik ayak görülme sıklığı anlamlı artmış bulundu. Ayrıca KTS tanılı hastalarda kısıtlı eklem mobilitesi sendromu ve adeziv kapsülit sıklığı artmıştı. Kas iskelet sistemi bulgularının arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 13' de gösterilmiştir.

**Tablo 13.** Kas iskelet sistemi bulgularının arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	DK		KTS		KEMS		Adeziv kapsülit		Fleksör tenosinovit		Diyabetik ayak	
	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p
<b>DK</b>	-	-	23	<b>0.032</b>	4	0.188	17	0.137	6	0.113	15	<b>0.000</b>
<b>KTS</b>	23	<b>0.032</b>	-	-	22	<b>0.008</b>	33	<b>0.000</b>	8	<b>0.001</b>	13	0.066
<b>KEMS</b>	4	0.188	22	<b>0.008</b>	-	-	12	0.959	1	0.981	9	0.053
<b>Adeziv kapsülit</b>	17	0.137	33	<b>0.000</b>	12	0.959	-	-	8	<b>0.000</b>	14	<b>0.000</b>
<b>Fleksör tenosinovit</b>	6	0.113	8	<b>0.001</b>	1	0.981	8	<b>0.000</b>	-	-	3	<b>0.023</b>
<b>Diyabetik ayak</b>	15	<b>0.000</b>	13	0.066	9	0.053	14	<b>0.000</b>	3	<b>0.023</b>	-	-

\*Pearson Ki-kare



## V. TARTIŞMA

Diabetes mellitus ile birçok kas iskelet sistemi bulgusu ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada diyabetli hastalarımızda kas iskelet sistemi bulgularının sıklığı, metabolik parametrelerle ve diyabetin komplikasyonlarıyla ilişkisi araştırıldı. Toplam 702 kişi çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 55.9, % 55.1' i kadın, % 44.9' u erkekti. Hastaların % 45.9' unda kas iskelet sistemi problemi saptandı.

Yapılan çalışmalarda kas iskelet sistemi bulgularının sıklığı değişkendir. Bunun nedeni çalışmada incelenen bulguların farklı olması, çalışmaya dahil edilen hastaların diyabet süresi ve tiplerinin dağılımlarının farklı olması olabilir. Agrawal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (94), 5732 diyabetli hasta kas iskelet sistemi bulguları açısından değerlendirilmiştir. Hastaların % 57 'sinde kas iskelet sistemi bulgusu saptanmıştır. Ancak bu çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak DISH ve osteoartrit dahil edilmiş olup, karpal tünel sendromu açısından hastalar değerlendirilmemiştir. Ramchum ve arkadaşlarının 96 diyabetli hastayı değerlendirdikleri çalışmada (1), hastaların % 75' inde üst ekstremitte problemleri saptanmış olup, en sık fleksör tenosinovit ve kısıtlı eklem mobilitesi sendromu izlenmiştir. Tip 2 diyabetli hastalarda adeziv kapsülit, KEMS ve fleksör tenosinovit sıklığı anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Bu çalışmada kas iskelet sistemi bulgularının sıklığı çalışmamıza göre belirgin yüksek olarak saptanmıştır. Bunun sebebi hastaların ortalama diyabet süresinin 14 yıl olması ve hastaların 5 yıl boyunca takip edilmesi olabilir.

Gamstedt ve arkadaşlarının (95), 100 diyabetli hastayı dahil ettikleri çalışmada, en sık görülen kas iskelet sistemi komplikasyonları olan el problemleri araştırılmıştır. Hastaların % 50' sinde komplikasyon görülmüş olup, % 21' inde KEMS, % 20' sinde fleksör tenosinovit, % 19' unda karpal tünel sendromu ve % 16' sında Dupuytren kontraktürü izlenmiştir. Ortalama diyabet süresi 14 yıl olan bu çalışmada el problemleri diyabet süresiyle ilişkili

bulunmuştur. Çalışmamızda ortalama diyabet süresi  $9.09 \pm 7.6$  olarak saptandı. Tablo 12' de görüldüğü gibi kısıtlı eklem mobilitesi, karpal tünel sendromu, Dupuytren kontraktürü, fleksör tenosinovit, adeziv kapsülit ve diyabetik ayak ile diyabet süresi arasında anlamlı ilişkili bulundu. Yine el problemleri açısından 1000 hastanın değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada, hastaların % 69.5' inde bulgu saptanmış. Bu çalışmada kısıtlı eklem mobilitesi sendromu sıklığı % 63.1 olup, belirgin yüksek oranda bulunmuştur. Diğer bulgular sırasıyla Dupuytren kontraktürü % 18.6' sında, fleksör tenosinovit % 7.2' sinde ve karpal tünel sendromu % 5.2 oranında izlenmiştir. Diyabetin süresi ve hasta yaşıyla Dupuytren kontraktürü ve kısıtlı eklem mobilitesi sendromu ilişkili bulunmuştur (96).

Dupuytren kontraktürü görülme sıklığı tanıda kullanılan kriterlere göre % 13-39 arasında değişmektedir (57, 59). Mathew ve arkadaşlarının, tip 2 diyabetli hastalarda yaptıkları çalışmada Dupuytren kontraktürü ile hasta yaşı, HbA1c düzeyi ve VKİ arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (97). Çalışmamızda hastaların % 14.4' ünde Dupuytren kontraktürü saptandı. Dupuytren kontraktürü diyabetin süresi ve hasta yaşı ile ilişkili bulundu. Erkeklerde sıklığı daha yüksekti. Pandey ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada (98), Dupuytren kontraktürü % 19 oranında saptanmış ve hastalarda HbA1c düzeyi ile ilişki gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da Dupuytren kontraktürü Tablo 12' de gösterildiği üzere ortalama açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyi ile ilişkili bulundu. Yapılan çalışmalarda Dupuytren kontraktürü mikrovasküler komplikasyonlardan nöropati ve retinopati varlığı ile ilişkili bulunmuştur (96, 98). Bizim çalışmamızda Dupuytren kontraktürü ile tüm mikrovasküler komplikasyonlar arasında anlamlı ilişkili bulundu. Karpal tünel sendromu ve diyabetik ayak ile birlikte görülme sıklığı artmıştır (Tablo 13). Bu sonuç bazı çalışmalarda da gösterilmiştir (99).

Kiani ve ark. (99), 432 diyabetli hastayı incelediği çalışmada KTS prevalansı % 8 saptanmış olup, kadın cinsiyet ve diyabet süresiyle arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda karpal tünel sendromu hastaların % 17.7' sinde saptandı. Diyabetin tipine göre belirgin bir farklılık izlenmezken, önceki çalışmalarla benzer olarak diyabet süresi, artmış VKİ ve

kadın cinsiyetle ilişki gösterildi. Khader ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (96), obezitenin KTS ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Yapılan çalışmalarda metabolik parametrelerle genellikle ilişki gösterilmemiş olup, çalışmamızda KTS, HbA1c düzeyi ile ilişkili bulundu. Çalışmalarda mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisi yönünden araştırılmış ve KTS ile retinopati arasında ilişki gösterilmiştir (96, 98). Bizim çalışmamızda retinopati ve nefropati varlığı ile KTS sıklığında bir farklılık izlenmezken, nöropati bulunanlarda belirgin daha sık olduğu görüldü (Tablo 11). Karpal tünel sendromunun en fazla kısıtlı eklem mobilitesi sendromuyla birlikte görüldüğü çalışmalarda gösterilmiştir (3). Bizim çalışmamızda da bu iki bulgu arasında benzer ilişki gösterildi (Tablo 13).

Çalışmamızda adeziv kapsülit sıklığı % 13.8 oranında bulundu. Zreik ve ark. tarafından 18 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde (100), diyabette normal populasyona göre adeziv kapsülitin görülme sıklığı beş kat artmış olarak bulunmuştur. Pertu ve ark., 425 diyabet tanılı hastayı ele alarak yaptıkları başka bir çalışmada (101), adeziv kapsülitin, yaş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda adeziv kapsülitli bireylerde yaşa göre farklılık izlenmezken, diyabet süresi anlamlı daha uzundu. Thomas ve ark., 768 hastayı değerlendirdikleri çalışmada (102), adeziv kapsülit ile HbA1c düzeyi arasında ilişki gösterilememiştir. Farklı olarak bizim çalışmamızda adeziv kapsülit ile HbA1c, açlık kan şekeri ve trigliserid düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı. Tablo 12' de adeziv kapsülitin metabolik parametrelerle ilişkisi gösterildi. Ramchum ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada adeziv kapsülitin kötü metabolik kontrol ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır (1). Akdeniz Üniversitesi' nde yapılmış bir çalışmada (65), adeziv kapsülit sıklığı % 29 olarak saptanmış olup yaş ve diyabetin süresi ile ilişki gösterilmiştir. Aynı zamanda adeziv kapsülit diyabetin diğer komplikasyonlarıyla kıyaslanmış ve retinopati varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda adeziv kapsülit ile nöropati ve retinopati arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 11). Adeziv kapsülit, diğer kas iskelet sistemi bulguları ile birlikte görülmesi nedeniyle birçok çalışmada değerlendirilmiş olup özellikle kısıtlı eklem mobilitesi sendromu ve Dupuytren kontraktürü ile sıklığı artmıştır

(101). Ancak çalışmamızda bu durum gösterilemedi. Adeziv kapsülit ile KTS, fleksör tenosinovit, diyabetik ayak arasında anlamlı ilişki görüldü (Tablo 11).

Kısıtlı eklem mobilitesi sendromu çalışmamızda % 10.2 oranında izlendi. Larkin ve ark. (58), 1207 tip 1 diyabetli hastayı değerlendirdikleri çalışmada KEMS sıklığı % 66 olup, diyabet süresi, yaş ve glisemik kontrol ile ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada sadece tip 1 diyabetli hastaların değerlendirilmesi ve hastaların ortalama diyabet süresinin uzun (31.9 yıl) olması nedeniyle sıklık belirgin yüksek saptanmış olabilir. Agrawal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (94), KEMS sıklığı % 22.6 ve tip 1 diyabetlilerde anlamlı daha yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir. Aydeniz ve arkadaşlarının (103) Tip 2 diyabetli hastalarda yaptıkları çalışmada, KEMS saptanan hastalarda daha yüksek HbA1c düzeyi bulunmasına rağmen, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Al-Matubsi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (104), 187 diyabetli hasta değerlendirilmiş olup, KEMS hasta yaşı ve diyabet süresi ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda KEMS ile hasta yaşı ve diyabet süresi arasında ilişki saptandı. KEMS ile cinsiyet, diyabetin tipi ve metabolik parametrelerle ilişki gösterilemedi. Frost ve arkadaşlarının 335 tip 1 diyabetli hastayı değerlendirdiği çalışmada (105), özellikle erkeklerde KEMS varlığı ile nefropati ve retinopati arasında ilişki gösterilmiştir. Bizim çalışmamızı mikrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirdiğimizde KEMS ile nefropati varlığı arasında anlamlı ilişki bulundu (Tablo 11).

Ardıç ve arkadaşlarının 78 diyabetli hastayı değerlendirdikleri çalışmada (6), fleksör tenosinovit sıklığı % 3.8 olup, bizim çalışmamızda % 2.8 olarak saptandı. Yosipovitch ve ark. (68), yapmış oldukları çalışmada fleksör tenosinovit, % 5 oranında saptanmış ve diyabetin süresiyle de ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da fleksör tenosinovit ile hasta yaşı arasında ilişki izlenmezken diyabet süresiyle de ilişkili saptandı. Diyabetin tipi ve cinsiyete göre belirgin farklılık izlenmedi. Pandey ve ark, yaptığı çalışmada mikrovasküler komplikasyonlarla fleksör tenosinovit arasında ilişki gösterilememiş olup Khader ve arkadaşları ise retinopati ile ilişkilendirmiştir

(96, 98). Çalışmamızda fleksör tenosinovit, nöropati ve retinopati arasında ilişki izlenmezken, nefropati varlığı ile anlamlı ilişki bulundu (Tablo 11).

Çalışmamızda Charcot artropatisi % 1.7 oranında saptandı. Sarkar ve ark. yayınladıkları 860 diyabetli hastayı içeren çalışmada (106), Charcot eklemi sıklığı % 3.1 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda Charcot artropatisi ile yaş, diyabet süresi diyabetin tipi ve cinsiyete göre farklılık izlenmedi. Stuck ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (107), 652 Charcot artropatisi tanısı almış diyabetli hastanın verileri değerlendirilmiş ve diyabet süresi ile Charcot artropatisinin ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Aynı çalışmada nöropatisi olan hastalarda ve HbA1c seviyesi % 7' nin üzerinde olanlarda Charcot artropatisi insidansının arttığı görülmüştür. Çalışmamızda Charcot artropatisi tanılı hastalarda metabolik parametrelerle ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişki saptanmadı.

Diyabetik ayak sıklığı çalışmamızda % 6 olarak bulundu. Ardıç ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (6), diyabetik ayak sıklığı % 6.4 bulunmuş ve retinopati ile ilişkilendirilmiştir. Kumar ve arkadaşlarının 811 tip 2 diyabetli hastayı değerlendirerek yaptıkları çalışmada (108) diyabetik ayak prevalansı % 5.3 bulunmuştur. Çalışmamızda diyabetik ayak, yaş ve diyabetin süresi ile ilişkili bulundu. Metabolik parametrelerden ortalama açlık kan şekeri ve proteinüri düzeyi ile diyabetik ayak arasında anlamlı ilişki gösterildi (Tablo 12). Tüm mikrovasküler komplikasyonlar ile diyabetik ayak arasında ilişki izlendi (Tablo 11).

## V. SONUÇ

Diabetes mellitus, vücuttaki sistemlerin tümünü etkilemektedir. Diğer komplikasyonlar iyi tanımlanmışken, kas iskelet sistemi oldukça sık tutulmasına rağmen gözden kaçmaktadır. Kas iskelet sisteminin tutulumu önemli ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen bulgulara neden olmaktadır.

Kas iskelet sistemi bulguları diyabetli hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Diyabette en sık görülen kas iskelet sistemi bulguları, kısıtlı eklem mobilitesi sendromu, Dupuytren kontraktürü, adeziv kapsülit ve karpal tünel sendromudur.

Kas iskelet sistemi bulgularının hastalarımızdaki sıklığı ve metabolik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmaya 57'si tip 1, 645' i tip 2 diyabet tanılı olmak üzere toplam 702 hasta dahil edildi. Kas iskelet sistemi bulgularının sıklığı araştırıldı ve hastaların % 45.9' unda kas iskelet sistemi bulgusu saptandı. En sık görülen bulgular karpal tünel sendromu, Dupuytren kontraktürü ve adeziv kapsülitti. Tüm kas iskelet sistemi bulgularının görülme sıklığı, literatürdeki bazı çalışmalardan daha düşük bulunmuştur (1, 94).

Çalışmamızda Dupuytren kontraktürü % 14.4 oranında saptanırken, sıklığının literatürdeki çalışmalarla benzer olduğu görüldü. Yine literatürdeki çalışmalar ile benzer şekilde çalışmamızda Dupuytren kontraktürü, hasta yaşı, diyabet süresi, erkek cinsiyet, HbA1c düzeyi ve tüm mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkili bulundu. Aynı zamanda çalışmamızda tip 2 diyabetli hastalarda Dupuytren kontraktürü görülme sıklığı artmıştı.

Çalışmamızda hastalarda en sık görülen kas iskelet sistemi bulgusu % 17.7 oranıyla karpal tünel sendromuydu. Literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde diyabet süresi, artmış VKİ ve kadın cinsiyetle ilişki gösterildi. Mikrovasküler komplikasyonlar ile arasındaki ilişki açısından bakıldığında,

retinopati ile ilişkisinin gösterildiği çalışmalar mevcut olmasına rağmen çalışmamızda sadece nöropati ile anlamlı ilişki saptandı.

Adeziv kapsülitin sıklığı çalışmamızda % 13.8 oranında saptandı ve prevalansı literatürdeki çalışmalarla benzer olarak bulundu. Yine literatür verileri ile uyumlu olarak diyabet süresi, HbA1c seviyesi, retinopati varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterildi ( $p<0.05$ ). Bilateral adeziv kapsülit bulunan hastalarda HbA1c düzeyi, adeziv kapsülit izlenmeyen gruba göre belirgin yüksekti. Ayrıca çalışmamızda farklı olarak trigliserid düzeyleri ve nöropati varlığı ile anlamlı ilişki saptandı.

KEMS sıklığı çalışmamızda % 10.2 olarak bulundu. Literatüre bakıldığında KEMS sıklığı % 8-58 arasında bildirilirken, belirgin yüksek saptandığı çalışmalar da mevcuttur (1, 94). Ayrıca literatürde KEMS' in tip 1 diyabetli hastalarda daha sık izlendiği ve HbA1c düzeyi ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (94). Ancak bizim çalışmamızda diyabetin tipine ve HbA1c düzeyine göre KEMS sıklığında anlamlı farklılık izlenmedi. Genellikle uzun süreli diyabeti olan ve mikrovasküler hastalığı bulunan kişilerde KEMS daha sık görülmektedir. Literatüre baktığımızda KEMS' in retinopati ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup, bizim çalışmamızda KEMS ile nefropati varlığı arasında anlamlı ilişki izlendi.

Fleksör tenosinovit sıklığı çalışmamızda % 2.8 olarak bulundu. Literatürdeki çalışmalara göre fleksör tenosinovit prevalansı daha düşük izlendi. Ayrıca çalışmalarda fleksör tenosinovit ile HbA1c düzeyi ve retinopati ile ilişki gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda fleksör tenosinovit nefropati ile ilişkili bulundu.

Charcot artropatisi çalışmamızda % 1.7 oranında saptanmış olup, prevalansı literatürdeki çalışmalar ile uyumluydu. Ayrıca literatürdeki çalışmalarda Charcot artropatisi ile diyabet süresi, HbA1c düzeyi ve nöropati varlığı arasında ilişki görülmüşken, çalışmamızda bu ilişki izlenmedi. Charcot artropatisi tanısı için ayak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmamış olması ve olası tanı almayan hastalar bulunması nedeniyle bu ilişki gösterilememiş olabilir.

Diyabet, kas iskelet sistemini de etkilemektedir. Bazı bulgular ağrıya yol açmadığı için hastalar tarafından farkedilmeyebilir, bazı bulgular ise ciddi ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açarak hastaların günlük aktivitelerini etkileyebilir. Kas iskelet sistemi bulguları klinisyen tarafından iyi tanınmalı ve hastalar her vizitte bu sistemin tutulumu açısından da dikkatle değerlendirilmelidir.

Çalışmamız aynı zamanda diyabette kas iskelet sistemi tutulumunda etkili olan çeşitli risk faktörlerine dikkati çekmektedir. Bu risk faktörleri yaş, diyabet süresi, HbA1c düzeyi ve mikrovasküler komplikasyonların varlığıdır. Kas iskelet sistemi bulguları ve mikrovasküler komplikasyonların patogeneğinde hipergliseminin tetiklediği ortak mekanizmaların etkili olduğu düşünülmekte ancak arasındaki ilişki net bir şekilde ifade edilememektedir. Mikrovasküler komplikasyonların önlenmesinde önerildiği gibi, iyi glisemik kontrol, kas iskelet sistemi bulgularının da azaltılmasını sağlayabilir.

Literatürde yapılan çalışmalarda diyabetin tipine göre kas iskelet sistemi bulgularının görülme sıklığı açısından farklılıklar izlenmiştir. Çalışmamızda diyabetin tipine göre belirgin farklılık görülmemesinin nedeni görece tip 1 diyabetli hasta sayısının az olması olabilir. Öte yandan çalışmamızda fazla sayıda hastanın incelenmiş ve hastaların ardışık olarak çalışmaya alınmış olmasının hastanemize başvuran diyabetli hasta popülasyonunu yansıttığı düşünülmektedir.



## VI. ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Diyabet ile çok sayıda kas iskelet sistemi problemi ilişkilendirilmiştir. Bu problemlerin tedaviye yanıt vermeleri ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için tanınmaları çok önemlidir. Kas iskelet sistemi tutulumunun diyabetli hastalarımızdaki sıklığı ve metabolik parametrelerle ilişkisini göstermek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Mart 2017- Şubat 2018 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğine başvuran 702 diyabetli hasta çalışmaya alındı. Hastalar kas iskelet sistemi bulguları açısından muayene edildi ve bu bulguların hasta yaşı, cinsiyet, diyabetin tipi, diyabet süresi, metabolik parametreler ve mikrovasküler komplikasyonlar ile arasındaki ilişki değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların % 45.9' unda kas iskelet sistemi bulgusu izlendi. En sık rastlanan bulgular karpal tünel sendromu, Dupuytren kontraktürü ve adeziv kapsüliti. Diyabetin süresi ile Charcot artropatisi dışında tüm kas iskelet sistemi bulguları arasında, HbA1c düzeyi ile de Dupuytren kontraktürü, karpal tünel sendromu ve adeziv kapsülit arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Ayrıca mikrovasküler komplikasyonların varlığı ile kas iskelet sistemi bulgularının sıklığının artmış olduğu görüldü.

**Sonuç:** Diyabetli hastalarda kas iskelet sistemi bulguları sık görülür. Bulguların gelişiminde hasta yaşı, diyabet süresi, HbA1c düzeyi ve mikrovasküler komplikasyonların varlığı etkilidir. Diğer komplikasyonlarda olduğu gibi kas iskelet sistemi bulgularının azaltılması için iyi glisemik kontrol önerilir. Tüm diyabetli hastalar rutin kontrolleri sırasında kas iskelet sistemi tutulumu açısından dikkatle değerlendirilmeli ve izlenmelidir.

## VII. SUMMARY

### **Assessment of Musculoskeletal Findings in Diabetic Patients and Relations with Metabolic Parameters**

**Introduction and Objective:** Diabetes mellitus has been associated with many different musculoskeletal system problems. It is very important to recognize these problems for treatment and improvement of quality of life. We aimed to evaluate the prevalence of musculoskeletal system involvement and its relationship with metabolic parameters in our diabetes patients.

**Materials and Methods:** 702 diabetic patients, who were admitted to Celal Bayar University, Department of Endocrinology and Metabolism between March 2017 and February 2018, were included in this study. The patients were examined for musculoskeletal findings and the relationship between these findings and patients' age, gender, type of diabetes, duration of diabetes, metabolic parameters and microvascular complications were evaluated.

**Findings:** Musculoskeletal involvement was observed in 45.9% of patients. The most common findings were carpal tunnel syndrome, Dupuytren contracture and adhesive capsulitis. A statistically significant relationship was found between the duration of diabetes and the findings of musculoskeletal involvement except for Charcot arthropathy; and also, between HbA1c level and Dupuytren contracture, carpal tunnel syndrome and adhesive capsulitis. It has been observed that, with presence of microvascular complications, the prevalence of musculoskeletal involvement was increased.

**Conclusion:** Involvement of musculoskeletal system is common in patients with diabetes. Patient's age, duration of diabetes, HbA1c level and presence of microvascular complications are associated with development of these problems. Glycemic control is recommended for musculoskeletal symptoms, similar to recommendations for other complications. All diabetic patients should be carefully assessed and monitored for musculoskeletal involvement during visits.



## VIII. KAYNAKLAR

1. Ramchum N, Mashamba C, Leitch E. Upper limb musculoskeletal abnormalities and poor metabolic control in diabetes. *Eur J Intern Med* 2009;20:718-21.
2. Silva MB, Skare TL. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(4):601-9.
3. Rajendran SR, Bhansali A, Walia R, Dutta P, Bansal V, Shanmugasundar G. Prevalence and pattern of hand soft-tissue changes in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism* 2011;37(4):312-317.
4. Crispin JC, Alcocer Varela J. Reumatologic manifestation of Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2003;114:753-7.
5. Cagliero E, Apruzzese W, Perlmutter GS, Nathan DM. Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2002;112:487-90.
6. Ardic F, Soyupek F, Kahraman Y, Yorgancioglu Y. The musculoskeletal complications seen in type 1 diabetics: predominance of hand involvement. *Clin Rheumatol* 2003;22:229-33.
7. Satman İ, İmamoğlu Ő, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N ve 'TEMĐ Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu' (Eds). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu*, Ankara: Miki Matbacılık, 2017:15-33, 115-131.
8. Karuranga S, Fernandes JR, Huang Y, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. 2017:26-40.

9. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population based study of Diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the turkish Diyabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551- 6.
10. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80.
11. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2018;41 (Suppl1):13-27.
12. Rossini AA. Autoimmune diabetes and the circle of tolerance. *Diabetes* 2004; 53(2):267-75.
13. Yki-Jaervinen H. Insulin resistance in type 2 diabetes. In: Pickup JC, Williams G (Ed). *Textbook of diabetes*, Oxford: Blackwell Science, 2003:Chapter 14.1-14.17.
14. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, Hu G, Weng J. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *2004;27(11):2597-602*.
15. Gloyn AL, McCarthy MI. The genetics of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15(3):293-308.
16. Alper G. Diyabet. In: Onat T, Emerk K, Sözmen EY, (Ed). *İnsan Biyokimyası*, Ankara: Palme Yayıncılık, 2002:248-257.
17. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44(2):129-46.

18. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54(6):1615-25.
19. Lipinski, B: Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2001;15(4):203-10 .
20. Fraser CE, D'Amico DJ (son güncelleme tarihi 28.10.2016). Diabetic retinopathy: Classification and clinical features. 29.12.2017 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.
21. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabeticretinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102(4):527-32.
22. Kadayıfçılar S. Diyabetik Hastada Göz Bulguları. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2015;8(1):28-37.
23. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(2):283-90.
24. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred practice pattern guidelines: Diabetic retinopathy, San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2014 ([www.aao.org/ppp](http://www.aao.org/ppp)).
25. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, Binder C, Parving HH. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004; 328(7448): 1105.
26. Newman DJ, Mattock MB, Dawnay AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, Hitman GA, Hawke C. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess* 2005;9(30):iii-vi, xiii-163.

27. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C; The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
28. Brosius FC 3rd. Trophic factors and cytokines in early diabetic glomerulopathy. *Exp Diabetes Res* 2003;4(4):225-33.
29. Van Dijk C, Berl T. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2004;5(3):237-48.
30. Stanton RC. Clinical challenges in diagnosis and management of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2014;63(Suppl 2):3-21.
31. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, Hirsch IB, Kalantar-Zadeh K, Narva AS, Navaneethan SD, Neumiller JJ, Patel UD, Ratner RE, Whaley-Connell AT, Molitch ME. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Am J Kidney Dis* 2014;64(4):510-33.
32. Ritz E. Clinical manifestations and natural history of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 2013;97(1):19-29.
33. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ 3rd, Service FJ. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43(4):817-24.
34. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995;45(6):1115-21.
35. Papanas N, Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud* 2015;12(1-2):48-62.

36. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352(4):341-50.
37. Kilo S, Berghoff M, Hilz M, Freeman R. Neural and endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy. *Neurology* 2000;54(6):1246-52.
38. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008;120(1):1-34.
39. Vinik A, Erbas T. Neuropathy. In: *Handbook of Exercise in Diabetes*. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A (Eds). Alexandria: American Diabetes Association, 2002:463–96.
40. Feldman EL (son güncelleme tarihi 15.12.2016). Epidemiology and classification of diabetic neuropathy. 14.01.2018 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.
41. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Neurology* 1988; 38:1161-5.
42. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Savage PJ. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004;292(20):2495-9.
43. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res* 2003;11(11):1278-89.
44. Anand DV, Lim E, Lahiri A, Bax JJ. The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects. *Eur Heart J*. 2006;27(8):905-12.



45. Bax JJ, Wackers FJ, Delgado V (son güncelleme tarihi 22.02.2018). Cardiovascular disease in Diabetes Mellitus: Screening for coronary heart disease in patients with diabetes mellitus. 08.03.2018 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.
46. Murabito SM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96(1):44-9.
47. Kwon JN, Lee WB. Utility of digital pulse oximetry in the screening of lower extremity arterial disease. *J Korean Surg Soc* 2012; 82(2): 94–100.
48. Criqui MH. Peripheral arterial disease-epidemiological aspects. *Vasc Med* 2001;6(3 Suppl):3-7.
49. Hirsch A, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286(11):1317-24.
50. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2012;11(3):261-71.
51. Burner TW, Rosenthal AK. Diabetes and rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21(1):50-4.
52. Crispin JC, Alcocer-Varela J. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *Am J Med* 2003;114(9):753-7.
53. Sergent JS. Arthritis accompanying endocrine and metabolic disorders. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, Philadelphia: W.B. Saunders; 2001:1581-7.

54. Infante JR, Rosenbloom AL, Silverstein JH, et al. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type I diabetes mellitus between 1976-78 and 1998. *J Pediatr* 2001;138:33-7.
55. Kapoor A, Sibbitt WL Jr. Contractures in diabetes mellitus: the syndrome of limited joint mobility. *Semin Arthritis Rheum* 1989;18(3):168-80.
56. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988;318(20):1315-21.
57. Lebiez-Odrobina D, Kay J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36(4):681-99.
58. Larkin ME, Barnie A, Braffett BH, Cleary PA, Diminick L, Harth J, Gatcomb P, Golden E, Lipps J, Lorenzi G, Mahony C, Nathan DM; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *Diabetes Care* 2014;37(7):1863-9.
59. Bañón S, Isenberg DA. Rheumatological manifestations occurring in patients with diabetes mellitus. *Scand J Rheumatol* 2013;42(1):1-10.
60. Arkkila PE, Gautier JF. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: An update. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:945-70.
61. Özkaya Ö, Yeşilada AK, Karşıdağ S, Soydan AT, Uğurlu K, Baş L. Dupuytren Kontraktürü: Etiyoloji, Tanı ve Cerrahi Tedavisi, On Yıllık Retrospektif Analiz. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(2):553-8.
62. Brozman SB, Calandruccio JH, Jupiter JB. Hand and wrist injuries. In: Brozman SB, Wilk KE (Eds). *Clinical Orthopaedic Rehabilitation*, Philadelphia: Mosby, 2003:1-83.
63. Garcilazo C, Cavallasca JA, Musuruana JL. Shoulder manifestations of diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2010;6(5):334-40 .

64. Pal B, Anderson J, Dick WC, Griffiths ID. Limitation of joint mobility and shoulder capsulitis in insulin- and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Rheumatol* 1986;25(2):147-51.
65. Balci N, Balci MK, Tüzüner S. Shoulder adhesive capsulitis and shoulder range of motion in type II diabetes mellitus: association with diabetic complications. *J Diabetes Complications* 1999;13(3):135-40.
66. Reeves B. The natural history of the frozen shoulder syndrome. *Scand J Rheumatol* 1975;4(4):193-6.
67. Kim RP, Edelman SV, Kim DD. Musculoskeletal complications of diabetes mellitus. *Clin Diabetes* 2001;19:132-5.
68. Yosipovitch G, Yosipovitch Z, Karp M, Mukamel M. Trigger finger in young patients with insulin dependent diabetes. *J Rheumatol* 1990;17(7):951-2.
69. Jung Y, Hohmann TC, Gerneth JA, Novak J, Wasserman RC, D'Andrea BJ, Newton RH, Danowski TS. Diabetic hand syndrome. *Metabolism* 1971;20(11):1008-15.
70. Becker J, Nora DB, Gomes I, Stringari FF, Seitensus R, Panosso JS, Ehlers JC. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol* 2002;113(9):1429-34.
71. Preston DC, Shapiro BE. Median neuropathy at the wrist. In: *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic Correlations* 3rd ed, Saunders; Elsevier, 2013:267.
72. MacDermid JC, Wessel J. Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: a systematic review. *J Hand Ther* 2004;17(2):309-19.
73. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Med* 2003;37:30-5.

74. Wyatt LH, Ferrance RJ. Musculoskeletal effects of diabetes mellitus. *J Can Chiropr Assoc* 2006;50:43-50.
75. Littlejohn GO. Insulin and new bone formation in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheumatol* 1985;4:294-300.
76. Kiss C, Szilágyi M, Paksy A, Poór G. Risk factors for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a case-control study. *Rheumatol* 2002;41:27-30.
77. Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, Boulton AJ, Edmonds M, Van GH, Hartemann A, Game F, Jeffcoate W, Jirkovska A, Jude E, Morbach S, Morrison WB, Pinzur M, Pitocco D, Sanders L, Wukich DK, Uccioli L. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(9):2123-9.
78. Brower AC, Allman RM. The neuropathic joint: a neurovascular bone disorder. *Radiol Clin North America* 1981;19:571-80.
79. Hartemann-Heurtier A, Van Ha G, Grimaldi A. The Charcot foot. *Lancet* 2002;360:1776–9.
80. Sinha S, Munichoodappa CS, Kozak GP. Neuro-arthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus (clinical study of 101 cases). *Medicine (Baltimore)* 1972;51(3):191-210.
81. Wukich DK, Sung W. Charcot arthropathy of the foot and ankle: modern concepts and management review. *J Diabetes Complications.* 2009;23(6):409-26.
82. Verhaegh J, van Herck E, Visser WJ, Suiker AM, Thomasset M, Einhorn TA, Faierman E, Bouillon R. Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes. Decreased bone turnover and osteoporosis. *Diabetes* 1990;39(4):477-82.
83. Aydeniz A, Şendur ÖF, Güney E. Diabetes Mellitus ve Kas-İskelet Sistemi Değişiklikleri, *İç Hastalıkları Dergisi* 2003;10(2):89-91.

84. Forgacs SS. Diabetes mellitus and rheumatic diseases. *Clin Rheum Dis* 1986;12(3):729-53.
85. Horn CA, Bradley JD, Brandt KD, Kreipke DL, Slowman SD, Kalasinski LA. Impairment of osteophyte formation in hyperglycemic patients with type II diabetes mellitus and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35(3):336-42.
86. Nieves-Plaza M, Castro-Santana LE, Font YM, Mayor AM, Vilá LM. Association of hand or knee osteoarthritis with diabetes mellitus in a population of Hispanics from Puerto Rico. *J Clin Rheumatol* 2013;19(1):1-6.
87. Choi HK, De Vera MA, Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(10):1567-70.
88. Swartz MN. Cellulitis and subcutaneous tissue infections. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and practice of infectious diseases* 5th edition, Philadelphia; Elsevier Churchill Livingstone, 2000:1037-57.
89. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 1998;21:1071-5.
90. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Nabuurs-Franssen MH, Schaper NC. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Review* 2000;16 (Suppl 1):84-92.
91. Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med* 2004;351(1):48-55.

92. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):885-910.
93. Armstrong DG, McCulloch D, Asla R (son güncelleme tarihi 06.03.2018). Management of diabetic foot ulcers. 08.03.2018 tarihinde [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) adresinden alınmıştır.
94. Agrawal RP, Gothwal S, Tania P, Agrawal R, Rijhwani P, Sirohi P, Meel KJ. Prevalence of Rheumatological Manifestations in Diabetic Population from North-West India. *Journal of the Association of Physicians of India* 2014;62(9):788-92.
95. Gamstedt A, J. Holm-glad, CG Ohlson, Sundström M. Hand abnormalities are strongly associated with the duration of diabetes mellitus. *Journal of Internal Medicine* 1993;234(2):189-193.
96. Mustafa KN, Khader YS, Bsoul AK, Ajlouni K. Musculoskeletal disorders of the hand in type 2 diabetes mellitus: prevalence and its associated factors. *Int J Rheum Dis* 2016;19(7):730-5.
97. Mathew AJ, Nair JB, Pillai SS. Rheumatic-musculoskeletal manifestations in type 2 diabetes mellitus patients in south India. *Int J Rheum Dis* 2011;14:55-60.
98. Pandey A, Usman K, Reddy H, Gutch M, Jain N, Qidwai S. Prevalence of hand disorders in type 2 diabetes mellitus and its correlation with microvascular complications. *Ann Med Health Sci Res* 2013;3(3):349-54.
99. Kiani J, Gohannifar H, Moghimbeigi A, Azizkhani H. Prevalence and risk factors of five most common upper extremity disorders in diabetics. *J Res Health Sci* 2014;14(1):92-5.

100. Zreik NH, Malik RA, Charalambous CP. Adhesive capsulitis of the shoulder and diabetes: a meta-analysis of prevalence. *Muscles, Ligaments and Tendons J* 2016;6(1):26–34.
101. Arkkila ETP, Kantola MI, Viikari SAJ, Rönnemaa T. Shoulder capsulitis in type I and II diabetic patients: association with diabetic complications and related diseases. *Ann Rheum Dis* 1996;55:907-914.
102. Thomas SJ, McDougall C, Brown ID, Jaberoo MC, Stearns A, Ashraf R, Fisher M, Kelly IG. Prevalence of symptoms and signs of shoulder problems in people with diabetes mellitus. *J Shoulder Elbow Surg* 2007;16(6):748-51.
103. Aydeniz A, Gursoy S, Guney E. Which Musculoskeletal Complications Are Most Frequently Seen in Type 2 Diabetes Mellitus? *J Inter Med Res* 2008;36:505-11.
104. Al-Matubsi HY, Hamdan F, Alhanbali OA, Oriquat GA, Salim M. Diabetic hand syndromes as a clinical and diagnostic tool for diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(2):225-9.
105. Frost D, Beischer W. Limited joint mobility in type 1 diabetic patients: associations with microangiopathy and subclinical macroangiopathy are different in men and women. *Diabetes Care* 2001;24:95–9.
106. Sarkar RN, Banerjee S, Basu AK, Bandyopadhyay R. Rheumatological manifestations of diabetes mellitus. *J Ind Rheumatol Assoc* 2003;11:25–9.
107. Stuck RM, Sohn MW, Budiman-Mak E, Lee TA, Weiss KB. Charcot arthropathy risk elevation in the obese diabetic population. *Am J Med* 2008;121(11):1008-14.

108. Kumar S, Ashe HA, Parnell LN, Fernando DJ, Tsigos C, Young RJ, Ward JD, Boulton AJ. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study. *Diabet Med* 1994;11(5):480-4.

