



# Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda

## Glukoz Kontrolü

Prof.Dr.TAMER TETİKER

Ç.Ü.T.F. Endokrin ve Metab.Hast.BD

VII. Ulusal Diyabetik Ayak İnfeksiyonları Sempozyumu  
ANTALYA, 2022

# Diyabetik ayak ;

- Diyabetik ayak;diyabet yada kronik komplikasyonlar ile ilişkili oluşan ayak patolojilerini kapsar.
- Mortalite ve morbidite artışı,yaşam kalitesinin kötüleşmesi, işgücü ve organ kayıpları, toplum için çok ciddi sosyal ve ekonomik yük,
- Diyabetik hastalardaki tüm hastaneye yatış nedenlerinin % 20 'sinden sorumludur.

# Diyabet ve Enfeksiyon

Stres hormonları ↑

Ciddi hiperglisemi

Fagositoz ↓

Granülosit  
adherensi ↓

Nötrofil  
kemotaxisi ↓

Kompleman  
fixasyonu ↓

Superoxid  
Radikal  
üretimi ↓

Intrasellüler  
öldürme ↓

İmmün fonks. ↓

Enfeksiyona yatkınlık ↑

# Enfeksiyonun rolü;

- Mikroorganizmalar yara oluşmasında rol oynamaktan ziyade, mevcut ülser üzerine sekonder olarak yerleşerek klinik tablonun ağırlaşmasına yol açarlar.
- Olguların % 40-90'ı mixt enfeksiyon şeklindedir. Hem aerob hemde anaerob inceleme için örnek alınmalıdır.
- En sık rastlanılan bakteriler stafilokok, streptokok ve enterokoklardır. Gram (-) basiller ve anaeroblarda sıklıkla olaya katılmışlardır.
- Tinea Pedis \*

Akkuş G, et al. Tinea pedis and onychomycosis frequency in diabetes mellitus patients and diabetic foot ulcers; A cross sectional-observational study. Pak Med J Sci 2016 vol.32/4

# Tedavi;

- EĞİTİM
- Glisemik kontrolün sağlanması,
- Lokal pansuman ve debridman,

Multidisipliner yaklaşım çok önemli...

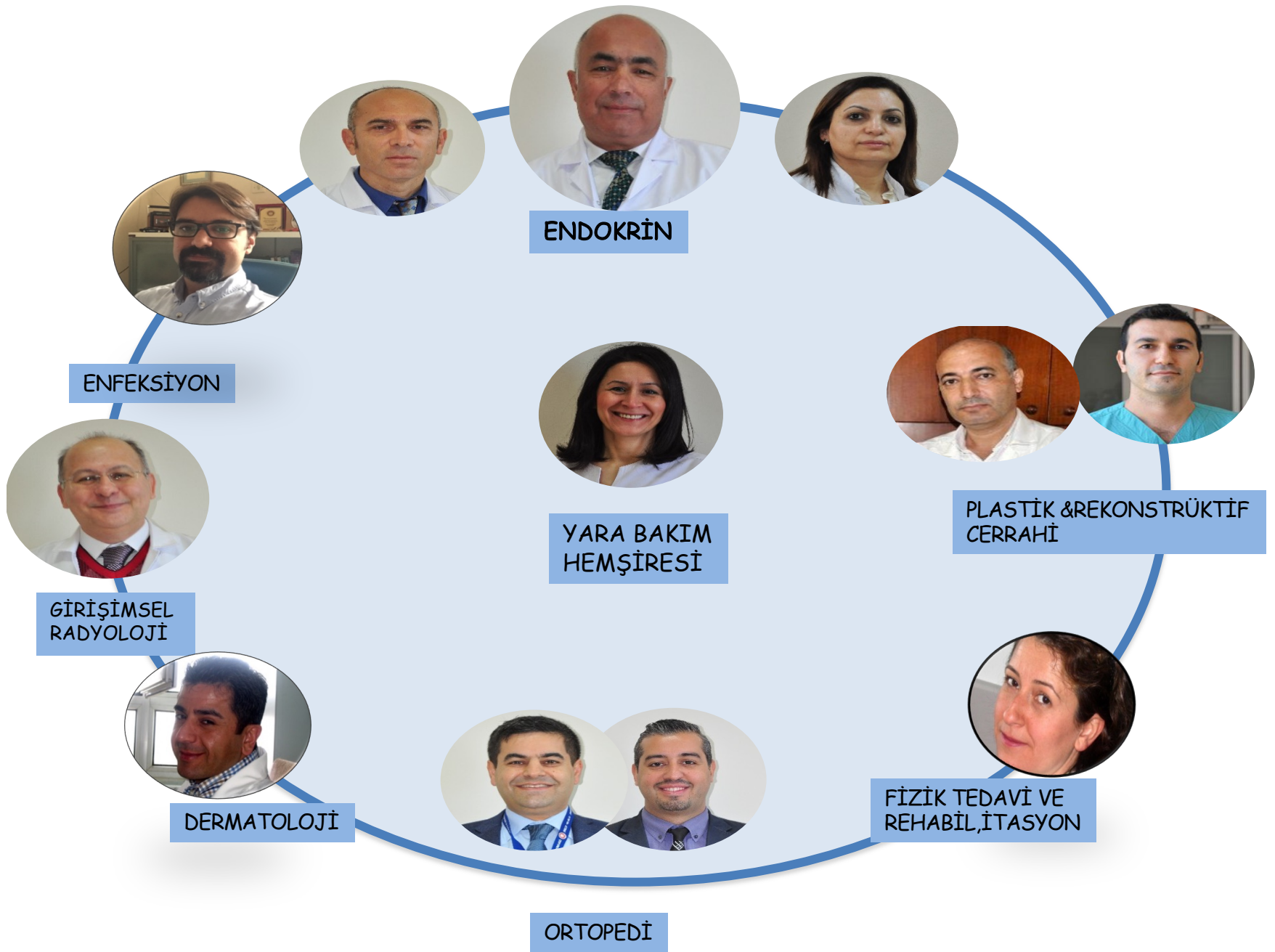
- Anjioplasti
- Arteriyel bypass operasyonları
- Amputasyon.



# DIYABETİK AYAK KONSEYİ







**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ DİYABETİK AYAK KONSEYİ ,2001-2022**

# Glisemik kontrol önemlidir!!!

- Hedef glukoz değerleri,
- Glukoz değerlerinin yara iyileşmesine katkısı,
- Kullanılacak tedavi yöntemi,



# Hedef glukoz değerleri

Meta-Analysis > J Diabetes Complications. 2020 Oct;34(10):107638

doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107638. Epub 2020 May 22

## Glycemic control and wound healing in patients with diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis

N:12.604 diyabetik ayak ülseri olan hasta, meta-analiz ;  
Bulgular, A1C düzeylerinin  $\geq 8$  ve açlık glukoz düzeylerinin  $\geq 126$  mg/dl olmasının, hastalarda artmış alt ekstremitte amputasyonu riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hiperglisemi ve alt ekstremitte amputasyonu arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmaları daha iyi anlamak için amaca yönelik olarak tasarlanmış ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Christopher J Abularrage<sup>5</sup>,  
Jaime Blanck<sup>3</sup>,

PMCID: PMC7721205 DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107638

## Abstract

**Objective:** To evaluate the association between glycemic control (hemoglobin A1C, fasting glucose, and random glucose) and the outcomes of wound healing and lower extremity amputation (LEA) among patients with diabetic foot ulcers (DFUs).

## Early and Intensive Glycemic Control for Diabetic Foot Ulcer Healing: A Prospective Observational Nested Cohort Study

Aditya Dutta<sup>1</sup>, Anil Bhansali<sup>1</sup>, Ashu Rastogi<sup>1</sup>

Affiliations + expand

PMID: 34279130 DOI: 10.1177/15347346211033458

İzlemde 4. ve 12. haftalarda ülser alanı ve glisemik parametreler karşılaştırıldı. Başlangıç HbA<sub>1c</sub> %11.6 ve ülser alanı 9.87 cm<sup>2</sup> olan kırk üç kişi kaydedildi. 12 hafta sonra, 17 ayak ülserli hastanın ise ortalama HbA<sub>1c</sub> %7.2 idi. Kapanmayan (iyileşmeyen grup) 26 iyileşmeyenlere kıyasla 4 haftada (P = .001) ve 12 haftada (0.018) daha düşük açlık kan şekeri (P = .010), tokluk kan şekeri (P = .006) ve HbA<sub>1c</sub>'ye sahipti.

Sonuç olarak; tedavinin ilk 4 haftasında erken ve yoğun glisemik kontrol, başlangıç ülser alanından bağımsız olarak diyabetik ayak ülserlerinin daha fazla iyileşmesi ile ilişkilidir. Forty-three individuals (47 DFU) with baseline HbA<sub>1c</sub> >8.15% were enrolled. After 12 weeks, mean HbA<sub>1c</sub> was 7.2%, 17 ulcers closed and 26 ulcers did not close (unhealed group). The median time to ulcer healing was 10 weeks. Individuals in the healed group had lower fasting blood glucose (P = .010), postprandial blood glucose (P = .006), and HbA<sub>1c</sub> at 4 weeks (P = .001), and 12 weeks (0.018) compared to the unhealed group. Cox-regression analysis that revealed lower baseline ulcer area (P = .013) and HbA<sub>1c</sub> at 4 weeks (P = .009) significantly predicted DFU healing by 12 weeks. Baseline ulcer area of >10.58 cm<sup>2</sup> and HbA<sub>1c</sub> at 4 weeks of >8.15% predicted delayed DFU healing. In conclusion, early and intensive glycemic control in the first 4 weeks of treatment initiation is associated with greater healing of DFU.

# Hiperglisemi; İnsülin tedavisi

- İnsülin tedavisi bazal-bolüs insülin şeklinde planlanmalıdır.
- Toplam insülin dozu 0.4-0.7 IU/kg/gün ,
- Günlük dozun yarısı bazal yarısı bolus insulin ,
- Bazal insülin olarak uzun etkili analog insülinler , bolüs insülin olarak ise regüler (kısa etkili) insülin veya hızlı etkili analog insülinler kullanılır.

# İnsülin kullanmayan tip 2 DM'lilerde minör cerrahi;

- Operasyon sabahı OAD ve GLP-1 RA içeren ilaçlar verilmez,
- SÜ'ler, Metformin, SGLT2-İ 'leri operasyondan 2-3 gün önce kesilmelidir ,
- Oral alabilen, ABY olmayan, kontrast madde verilmeyecek ve 24-48 saat içinde taburcu edilmesi planlananlar, işlemden sonraki öğünden itibaren rutin tedavisine geçilebilir.
- Kontrolsüz diyabeti olanlar preoperatif dönemde insülinle tedavi edilmeli ve ameliyata hazırlanmalıdır.

# Tip 1 veya insülin kullanan tip 2 diyabetli hastalar

Minör cerrahi işlem yapılacak ise,

- Sabah sadece kahvaltının atlanacağı işlemlerde; hasta sabah aldığı kısa etkili insülinini atlar. Ancak plazma glukozu  $>200$  mg/dl ise normalde sabah aldığı dozun yarısı sc verilebilir.
- Uzun süreli işlemlerde kısa etkili insülin dozu atlanır, uzun etkili insülin dozu aynı bırakılabilir,



# Tip 1 veya insülin kullanan tip 2 diyabetli hastalar

Majör cerrahi işlem yapılacak ise,

- Operasyon öncesi gece orta ve uzun etkili insülinin normal dozunun %50-80'i verilir. Kısa etkili insülinler postoperatif dönemde yeterli kalori alımı sağlanıncaya kadar uygulanmaz.
- Operasyon sabahı sürekli glukoz ve insülin infüzyonu başlatılmalıdır.
- Postoperatif dönemde hastada ağızdan beslenmeye geçilinceye kadar infüzyona devam edilir, sonra rutin tedavisine geçilir.

# İnsülin ve yara

- İnsülin glukoz metabolizması, protein sentezi, çeşitli hücrelerin proliferasyonu ve diferansiyasyonu yolu ile yara iyileşmesine katkıda bulunur

Apikoglu-Rabus S, Clin Exp Dermatol, 2010

- İnsulin monositlerden NF $\kappa$ B sinyali ve ROS oluşumunu baskılayarak anti-enflamatuar etki yapar

Dandona P, J Clin Endocrinol Metab, 2001

- Topikal insülin uygulamasının diyabetik insan ve hayvanlarda yara iyileşmesine katkı sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır

Rezvani O, Ostomy Wound Manage, 2009

Apikoglu-Rabus S, Clin Exp Dermatol, 2010

Lima MH PLoS One, 2012

# Topikal İnsülin

[Diabetes Metab Syndr Obes.](#) 2020; 13: 719–727.

PMCID: PMC7078652

Published online 2020 Mar 13. doi: [10.2147/DMSO.S237294](#)

PMID: [32214835](#)

## Effects of Topical Insulin on Wound Healing: A Review of Animal and Human Evidences

[Jiao Wang](#)<sup>1</sup> and [Jixiong Xu](#)<sup>1</sup>

[▶ Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and Permissions](#)

### Abstract

İnsülin, hasarlı cildi onarabilen bir peptit hormonu ve büyüme faktörüdür. Klinik çalışmalar, topikal insülinin yan etkilere neden olmadan çeşitli mekanizmalar yoluyla yara iyileşmesini iyileştirdiğini desteklemektedir. Ek olarak, düşük maliyeti nedeniyle, yara pansumanlarına insülin eklenmesi iyileşmeyi hızlandırmak için arzu edilen bir çare olabilir.

Insulin is a peptide hormone and growth factor that has been reported for nearly a century to induce wound healing. It has been shown by numerous human and animal studies. Although the healing effect of systemic insulin on burn wound, only few have reported the efficacy of topical insulin. Thus, this study aimed to review evidence of the effects of topical insulin on wound healing, including on diabetic and non-diabetic wounds. The presented animal and clinical studies support that topical insulin improves wound healing through several mechanisms without causing side effects. Additionally, various wound dressings accelerate the wound healing with controlled and sustained delivery of bioactive insulin. Therefore, topical insulin

[GO TO:](#) ▶

metformin

pioglitazon

**insülin**

Sekretegeg;  
-sülfonilüre  
-glinidler

GLP-1 analogları;  
Exenatide  
Liraglutide  
Dulaglutide  
Lixisenatide

akarboz

DPP4 inh:  
Saxagliptin  
Sitagliptin  
Vildagliptin  
Linagliptin

SGLT2 inh.;  
Dapaglifozin  
Empaglifozin  
Kanaglifozin

# Metformin

## Etki:

- AMP ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonu yoluyla karaciğer tarafından glikoz üretimini baskılar,
- Hipoglisemi yapmaz(nonsekretagog)
- Kilo üzerine etki nötr yada azalma şeklinde,
- Lipid parametreleri üzerine olumlu etki,



- Ciddi GIS intoleransı,
- KBH (Kreatin > 1.5 mg/dl)
- Ciddi organ Yetm. ,
  
- Kontrast nefropatisine dikkat...
- Genel anestezi gerekecek operasyon öncesi dikkat..
- B12 eksikliğine dikkat...

## Metformin accelerates wound healing in type 2 diabetic *db/db* mice

[Xue Han](#),<sup>1,\*</sup> [Yulong Tao](#),<sup>2,\*</sup> [Yaping Deng](#),<sup>1</sup> [Jiawen Yu](#),<sup>1</sup> [Yuannan Sun](#),<sup>1</sup> and [Guojun Jiang](#)<sup>1</sup>

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

Bu çalışma, T2DM için yaygın olarak kullanılan bir terapötik ilaç olan metforminin, T2DM *db/db* farelerinde yara kapanmasını hızlandırıp hızlandıramayacağını değerlendirdi.

*Metformin*, *db/db* farelerden alınan EPC'lerde kısmen NO stimülasyonu ve  $O_2^-$  ve TSP-1'in inhibisyonu ile ilişkili olan T2DM farelerinde yara iyileşmesine ve gelişmiş anjiyogeneze katkıda bulunmuştur .

- Klinik alıřmalar, metforminin sistemik enflamasyonun iyileşmesini indükleyebileceđini göstermektedir.
- Metforminin obez hastalarda proinflamatuvar sitokin makrofaj migrasyon inhibitör faktörünü (MIF) tedavi edilmeyen hastalara kıyasla azalttığı gösterilmiştir

*J Clin Endokrinol Metab.* 2004; 89 (10):5043-5047

- Metforminin tip 2 diyabetli hastaların CRP seviyeleri üzerindeki etkilerini inceleyen 33 insan çalışmasının meta-analizi, serum CRP seviyelerinde azalma olduğunu göstermiştir,

*J Clin Lab Anal* 2014

# Metformin Induces Cell Cycle Arrest, Reduced Proliferation, Wound Healing Impairment In Vivo and Is Associated to Clinical Outcomes in Diabetic Foot Ulcer Patients

Fatima Ochoa-Gonzalez <sup>1 2</sup>, Alberto R Cervantes-Villagrana <sup>3</sup>, Julio C Fernandez-Ruiz <sup>1</sup>, Hilda S Nava-Ramirez <sup>1</sup>, Adriana C Hernandez-Correa <sup>3</sup>, Jose A Enciso-Moreno <sup>1</sup>, Julio E Castañeda-Delgado <sup>1</sup>

- HaCaT(Human Keratonocyte cell line) kültüründe;
- Metformin hücre proliferasyonu ,koloni formasyonunu baskılıyor , hücre siklusu özellikle S fazında yavaşlıyor,
- Metformin tedavisi, bir hayvan modelinde hücre proliferasyonunu ve yara iyileşmesini azaltır,
- Yatan hastalarda(n:72) metormin alanların(n:38) yara büyüklüğü diğer OAD 'lere(n:38) kıyasla fazla,

Metformin alanlarda ampütasyon daha az(anti-infl. Etki)

# Thiazolidinedionlar

- Kan glukozu düşürücü etki belirgin,
- Etki:PPAR aktivator-insülin sensitizer;non-sekretogog ; GLUT1-GLUT4 ( glukoz transportırları) ↑ ,adipöz dokuda insülin duyarlılığını artırır,
- Sistemik anti-inflamatuar etkilidir (CRP, TNF-alfa, MCP-1 düzeylerinde azalma),
- Topikal uygulamada yara iyileşmesini uyarıcı etki,

Mirza RE, J Pathol,2015



# Pioglitazon

- Kilo alma
- Ödem
- Anemi
- Kemik kırıkları
- Mesane kanseri,
- Kalp yetm.de kontrendike

DeFronzo RA. *Ann Intern Med.* 1999 Aug 17;131(4):281-303.

*Lancet.* 2009, Volume 373, Issue 9681, 2125-2135.

Lewis JD et al. *Diabetes Care.* April 2011 vol. 34 no. 4 916-922.

Lewis JD et al. *JAMA.* 2015 Jul;314(3):265-77.

Kaul S et al. *Circulation.* 2010;121(16):1868.

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm>.

# Sülfonilüreler

- Klinik çalışmalar diyabetli hastalarda sülfonilürelerin sistemik anti-inflamatuar potansiyeline işaret etmektedir.

*Metabolizma.* 2004; 53 (11): 1454-1461

- Gliburidin, nod benzeri reseptör proteini (NLRP)-3 inflamasyonunu inhibe ederek iltihabı azalttığı ve yara iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir,

*J Cell Biol.* 2009; 187 (1):61-70

- Diyabetik farelerde eksizyonel yaraların topikal gliburid ile tedavisinin epitelizasyonu hızlandırdığı ve granülasyon dokusu oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir.

*Diyabet.* 2014; 63 (3):1103-1114

# Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (DPP-4i)

- DPP-4 bağırsaktan salgılanan, insülin salınımını düzenleyen bir peptid hormon olan GLP-1'in yıkımı sağlar. DPP-4'leri endojen GLP-1'in etkisinin uzamasını sağlar.
- GLP-1 endoteliyal hücrelerde NO üzerinden antioksidan ve anti-enflamatuar etki gösterir. Hücre proliferasyon ve migrasyonunu artırarak anjiyogenezi stimüle eder.
- DPP-4 immunmodülatör etkiye sahiptir; T hücrelerindeki caveolin-1'le interaksiyona girer ve buna bağlı NF-kB aktivasyonu sağlar, inflammatuar yanıtı artırır.
- DPP-4'ün sentezlendiği ana dokulardan biri dermisdır (epidermal keratinosit ve dermal fibroblastlar).

# DPP4 İnhibitörleri

- DPP4 aktivitesinin inhibisyonu, diyabetik hayvanlarda yaranın epitelizasyonu ile sonuçlanır ,
- Sitagliptin veya plasebo ile tedavi edilen 22 tip 2 DM'li hastayla yapılan bir çalışma, plazma CRP, IL-6, serbest yağ asitleri seviyelerinde ve TNF- $\alpha$ , JNK- mononükleer hücre ekspresyonunda azalma ile sonuçlanmıştır

*J Clin Endokrinol Metab.* 2012; 97 (9):3333-3341.

- GLP1, fibroblastların artan proliferasyonu, kollajen sentezi, MMP aktivitesinin uyarılması ve hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesi yoluyla iyileşme olayı için çok önemli olan TGF $\beta$ 1 üretimini uyararak iyileşme sürecinin yeniden şekillenme aşamasını etkiler,

*Pharmaceuticals (Basel).* 2020 Apr;13(4):60

## Sodyum-glukoz transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri

-Renal proksimal tubulusda SGLT2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz atılımını artırırlar.

-Kilo ve KB azalması sağlarlar,

-KV mortalite ve morbidite üzerinde olumlu etkileri vardır,

Dapaglifozin, Empaglifozin ve Canaglifozin...



## ORIGINAL ARTICLE

## Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Greg Fulcher, M.D., Ngozi Erondu, M.D., Ph.D., Wayne Shaw, D.S.L., Gordon Law, Ph.D., Mehul Desai, M.D., and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch., for the CANVAS Program Collaborative Group\*

CANVAS  
program  
2017

Çoğunluğu başparmak ve metatars seviyesinde olmak üzere plaseboya göre 2 kat sık amputasyon

Event	Canagliflozin	Placebo	P Value†
	<i>event rate per 1000 patient-yr</i>		
All serious adverse events	104.3	120.0	0.04
Adverse events leading to discontinuation	35.5	32.8	0.07
Serious and nonserious adverse events of interest recorded in the CANVAS Program			
Acute pancreatitis (adjudicated)	0.5	0.4	0.63
Cancer			
Renal cell	0.6	0.2	0.17
Bladder	1.0	1.1	0.74
Breast	3.1	2.6	0.65
Photosensitivity	1.0	0.3	0.07
Diabetic ketoacidosis (adjudicated)	0.6	0.3	0.14
Amputation	6.3	3.4	<0.001
Fracture (adjudicated)‡			
All	15.4	11.9	0.02

## SGLT2 inhibitors and amputation risk: Real-world data from a diabetes foot wound clinic

[Jasper Sung](#),<sup>a,□</sup> [Suja Padmanabhan](#),<sup>a,b</sup> [Seema Gurung](#),<sup>a</sup> [Sally Inglis](#),<sup>a</sup> [Mauro Vicaretti](#),<sup>c</sup> [Lindy Begg](#),<sup>d</sup> [N. Wah Cheung](#),<sup>a,b</sup> and [Christian M. Girgis](#)<sup>a,b,e</sup>

	SGLT2i, n = 27	Kontrol, n = 81		P değeri
Yaşam yılları)	59,1 ± 9,0	61,1 ± 9,9	-	0.192
Kadın cinsiyeti - n (%)	7 (%25,9)	23 (%28,4)	-	0.801
T2DM Süresi (yıl)	15,8 ± 4,6	16,2 ± 7,6	-	0.803
Glike hemoglobin (%)	9,0 ± 1,7	8,9 ± 1,8	-	0.739
Glike hemoglobin (mmol/mol)	75 ± 19	74 ± 20	-	0.739
Tahmini GFR (ml/dak)	82,1 ± 27,1	68,0 ± 32,1	-	0.05
Halen Sigara İçenler; n (%)	7 (%25,9)	19 (%23,5)	-	0.798
Amputasyon(lar)ı olan hastalar - n (%)	10 (%37,0)	37 (%45,7)	VEYA 0.70 (0.29–1.71)	0.434
ampütasyon sayısı	11 (hasta başına 0,41, 100 hasta-yılı başına 37,9)	49 (hasta başına 0,60, 100 hasta yılı başına 60,5)	Fark -0,20 (-0,52 ila 0,13)	0.232
Amputasyon Türleri, n (%)				
Minör ampütasyonlar	10 (%90,9)	42 (%85,7)		
Majör ampütasyonlar	1 (%9,1)	7 (%14,3)		

Açık ayak yarası olan hastalarda SGLT2i kullanımına ilişkin gerçek dünya verilerini sağlayan ilk çalışma,  
Ampütasyon riski yüksek kişilerde empagliflozin ve dapagliflozin kullanımı konusunda bir miktar güvence sunmaktadır.

# SGLT2 İnhibitörlerinin Yan Etkileri

- Sıvı kaybı , hipotansiyon ,baş dönmesi
- LDL kolesterol ve serum kreatinin düzeylerinde bir miktar artış
- Genitoüriner infeksiyonlar,ürosepsis ve piyelonefrit ???
- Öglisemik ketoasidoz,
- Major cerrahi, ciddi hastalık veya infeksiyon durumlarında bu ilaçların kesilmesi önerilmektedir

# Topikal oral antidiyabetikler

> Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2021 Feb;119:111586. doi: 10.1016/j.msec.2020.111586. Epub 2020 Oct 1.

**Accelerated diabetic wound healing by the application of chitosan/gelatin/PCL loaded nanofibers**

Sonuç olarak; tip 1 diyabetik yarası olan sıçanlarda yara bölgesine metformin, pioglitazon veya glibenclamid yüklü kitosan/jelatin/PCL nanolifli yapı iskelelerinin uygulanması, yüksek biyoyararlanım, daha az sistemik yan etki ve daha düşük dozaj ile yara iyileşmesini önemli oranda hızlandırdı...

Nur Hazar-Yavuz<sup>2</sup>,  
Ayhan Tok<sup>6</sup>, Ece Guler<sup>7</sup>, Christina Katsakouli<sup>8</sup>,  
Ayhan Sayip Eroglu<sup>10</sup>, Levent Kabasakal<sup>2</sup>, Oguzhan Gunduz<sup>4</sup>,

## Abstract

The combination of oral antidiabetic drugs, pioglitazone, metformin, and glibenclamide, which also exhibit the strongest anti-inflammatory action among oral antidiabetic drugs, were loaded into chitosan/gelatin/polycaprolactone (PCL) by electrospinning and polyvinyl pyrrolidone (PVP)/PCL

İnsülin , diyabetik ayak infeksiyonu gibi yaşamı tehdit edebilecek, ek komorbid olayların eşlik ettiği hastalarda glisemik kontrol için en uygun seçenektir...