

Diabetes Mellitus'un Diğer Yüzü: Psikiyatrik ve Nörodejeneratif Komplikasyonlar

The Other Face of Diabetes Mellitus: Psychiatric and Neurodegenerative Complications: Review

Dr. Özgür Devrim CAN,^a
Dr. Yusuf ÖZTÜRK^a

^aFarmakoloji AD,
Anadolu Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi, Eskişehir

Geliş Tarihi/Received: 27.03.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 24.04.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Özgür Devrim CAN
Anadolu Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmakoloji AD, Eskişehir,
TÜRKİYE/TURKEY
ozgurdt@anadolu.edu.tr

ÖZET Diabetes mellitus (DM), insülin salıverilmesi ve/veya işlevlerindeki aksamalardan kaynaklanan, çeşitli akut ve kronik komplikasyonlara neden olan, kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabetin santral sinir sistemi komplikasyonları, “diyabetik ansefalopati” adı altında toplanmıştır. Diyabetin kronik hiperglisemi ve bozulmuş insülin fonksiyonu sonucu ortaya çıkan komplikasyonlarına “primer diyabetik ansefalopati”, damar hastalıkları ya da yoğun insülin tedavisine bağlı hipoglisemik ataklar nedeni ile ortaya çıkan komplikasyonlarına ise “sekonder diyabetik ansefalopati” adı verilmiştir. Diyabetin santral sinir sisteminde çeşitli serebrovasküler, nörokimyasal ve elektrofizyolojik değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. Deneysel diyabetik hayvanların depresyon ve anksiyete düzeylerinin yükseldiği, problem çözme, dikkat, bilginin yorumlanması ve depolanması gibi bilişsel işlevlerde aksaklıklar olduğu ve bu hayvanların ağrı eşiklerinin değiştiği rapor edilmiştir. Diğer yandan, Tip-I DM hastalarında, uyku bozuklukları, somatizasyon, gergin ve depresif ruhsal durum, öğrenme, hafıza ve problem çözme gibi zihinsel işlevlerde aksaklıklar, hiperaljezi ve allodina görüldüğünü, Tip-II DM hastalarında ise bilişsel işlevlerde zayıflama, soyut muhakeme ve kompleks psikomotor aktivitede azalma ve demans riskinde artış ortaya çıktığını bildiren klinik çalışmalar bulunmaktadır. Söz konusu psikiyatrik ve bilişsel rahatsızlıkların, düzenli olarak insülin kullanan Tip-I DM hastalarında da ortaya çıkıyor olması, insülinin tek başına bu komplikasyonları önlemeye yetmediğini düşündürmektedir. Dünyada diyabet prevalansının artış hızı da göz önünde bulundurulduğunda, diyabetik hastaların yaşam kalitelerini düşüren psikiyatrik ve bilişsel rahatsızlıkların tedavisine yönelik yaklaşımlar daha da önem kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus; diyabetik komplikasyonlar; santral sinir sistemi; öğrenme; davranış

ABSTRACT Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia, which is caused by failure in insulin secretion and/or action and it triggers various acute and chronic complications in patients. The central nervous system complications of diabetes are known as “diabetic encephalopathy”. The complications due to chronic hyperglycemia and impaired insulin functions are designated “primary diabetic encephalopathy”, other complications due to vascular diseases or hypoglycemic episodes, which depend on intense insulin treatment are named “secondary diabetic encephalopathy”. Diabetes was shown to be associated with several cerebrovascular, neurochemical and electrophysiologic changes on the central nervous system. Increase in depression and anxiety levels, disorders in cognitive functions like problem solving, attention, information interpreting and saving and changes in pain perception have been reported in experimental diabetic animals. On the other hand, there are some clinical reports which indicated the sleeping disorders, somatization, nervous and depressive mood, defects in cognitive functions like learning, memory, problem solving hyperalgesia and allodynia in Type-I diabetic patients and impaired cognitive functions, decreased discrete reasoning and complex psychomotor activity, and higher dementia risk in Type-II diabetic patients. Reports suggested that insulin could not prevent the mentioned psychiatric and cognitive disorders alone, because such disorders also developed in Type-I diabetic patients who used insulin regularly. Considering the increase in the rate of diabetes prevalence, approaches to treat psychiatric and cognitive disorders which decrease the life quality of diabetic patients gain more importance.

Key Words: Diabetes mellitus; diabetic complications; central nervous system; learning; behaviour

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre DM, çok çeşitli etiyolojiler ile ortaya çıkabilen; insülin salıverilmesi, insülin aktivitesi ya da her ikisinde birden oluşan aksamalardan kaynaklanan; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki düzensizlik ve kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır.¹

Diyabetin, hastalarda ölümlerle sonuçlanabilen akut komplikasyonlarının yanı sıra, uzun süren metabolik düzensizlikler sonucu çeşitli kronik komplikasyonlara da neden olduğu bilinmektedir. Diyabetin kardiyovasküler hastalıklar, retinopati, nöropati, nefropati, seksüel disfonksiyon gibi komplikasyonlarına ilişkin çok sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın, hastalığın santral sinir sistemi komplikasyonları ile ilişkili araştırmalar görece yetersiz kalmıştır.²

Diyabetin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerine ilişkin ilk çalışma 1922 yılında Miles ve Root tarafından yapılmıştır.³ Diyabetik hastalarda bilişsel bozukluklar geliştiğine işaret eden bu çalışma, diyabetin santral sinir sistemi üzerinde neden olabileceği yapısal ve işlevsel bozukluklara ilişkin araştırmaların öncüsü olmuştur. Tip-I (insüline bağımlı olan, IDD) ve Tip-II (insüline bağımlı olmayan, NIDD) DM hastalarında görülen nörofizyolojik ve nörodavranışsal değişikliklere ilişkin araştırmaların sonucunda, “diyabetik ensefalopati” diyabetin bir komplikasyonu olarak rapor edilmiş; kronik hiperglisemi ve bozulmuş insülin fonksiyonu sonucu ortaya çıkan santral sinir sistemi komplikasyonlarına “primer diyabetik ensefalopati” adı verilmiştir.^{4,5}

Tip-I DM hastalarında insülin enjeksiyonunun hemen ardından gelişen hipoglisemik epizodların da santral sinir sistemi komplikasyonlarının gelişimine katkıda bulunduğunun rapor edilmesinden sonra; diyabetik damar hastalıkları ya da yoğun insülin tedavisine bağlı hipoglisemik epizodlar nedeni ile ortaya çıkan komplikasyonlar da “sekonder diyabetik ensefalopati” olarak adlandırılmıştır.⁵

■ TIP-I DIABETES MELLITUS KAYNAKLI KOMPLİKASYONLAR

Tip-I DM hastalarında ortaya çıkan santral sinir sistemi komplikasyonlarının, insülin eksikliği ve in-

sülin reseptör sentez ve cevaplarındaki bozulmalar ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Araştırmalar, santral sinir sisteminin metabolizmasının, büyümesinin ve gelişmesinin kontrolünde önemli rol oynayan, beyinde sinaptik plastisiteyi düzenleyici ve nöroprotektif etkileri olduğu bilinen bir hormon olan insülinin eksikliğinin, santral sinir sistemi işlevlerinde önemli bozulmalara neden olabileceğine işaret etmektedir.^{2,5,6}

Tip-I DM’de santral sinir sistemi komplikasyonlarının gelişiminde insülin eksikliğinin yanı sıra, C peptid eksikliğinin de önem taşıdığı bildirilmiştir. C peptid için özgül bir reseptör yoresi tanımlanmamış olmakla birlikte, bu peptidin insülinin sinyal yollarını aracılığı ile etki oluşturduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. C peptidin BB/Wor sıçanlarda bozulmuş insülin-benzeri büyüme faktörü aktivitesini ve insülin reseptör sentezini kısmen düzelttiği ve hipokampustaki nöronal apoptozisin oluşumunu kısmen önlediği bildirilmiştir. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalardan elde edilen sonuçlar, insülin/C peptid yetersizliğinin Tip-I DM’de görülen nöronal apoptoziste önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır.^{2,5}

Tip-I DM’nin santral sinir sisteminde neden olduğu komplikasyonların değerlendirilmesinde, hayvanlar ile yapılan deneysel araştırmalardan ve hastalar ile yapılan klinik çalışmalardan elde edilen veriler birlikte yorumlanmaktadır. Söz konusu komplikasyonların deneysel olarak incelenmesinde genel olarak streptozotosin (STZ) ve alloxan ile diyabet oluşturulmuş ya da spontan olarak diyabetik deney hayvanlarından yararlanılmaktadır.⁷

Deneysel ve klinik çalışmalar sonucu Tip-I DM’nin santral sinir sisteminde neden olduğu değişiklikler aşağıda özetlenmiştir.

NÖRON KAYIPLARI VE YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER

Deneysel diyabet oluşturulan hayvanlarda, subkortikal alanda ve beyin kökünde lezyonlar, beyin ve medulla spinaliste nöronal atrofi, aksonal dejenerasyon, glikojen birikimi, ensefalomalazi, demiyelinizasyon ve glia (astrofit) hücrelerinde hasar oluşumu gibi yapısal değişiklikler olduğu bildirilmiştir.⁸⁻¹¹

Diyabetik hayvanlarda hipokampus, arkuat ve ventromediyal nükleus, neokorteks ve prefrontal korteks nöronlarının yoğunluğunda anlamlı bir azalma görüldüğü, nöron kayıpları nedeni ile beyinin ağırlığında azalma olduğu rapor edilmiştir. İn vivo ve in vitro çalışmalar, söz konusu nöron kayıplarında apoptozisin önemli rol oynadığını göstermektedir. Tip-I DM'de nöronal yoğunluğun azalmasının diyabetin süresi ile korelasyon gösterdiği, zaman ilerledikçe apoptozis kaynaklı nöronal kaybın arttığı bildirilmiştir.^{8,12}

Hücresele düzeyde değerlendirildiğinde ise, diyabetik hayvanların santral sinir sistemlerine ait hücrelerin çekirdek şekillerinde ve kromatin görünümünde bozulmalar olduğu, mikrotübül sayılarının arttığı, endoplazmik retikulumlarında genişleme, parçalanma ve degranülasyon olduğu bildirilmiştir.⁵

Yapılan klinik araştırmaların sonucunda, Tip-I DM hastalarında serebral kortekste yaygın ve lokal dejeneratif değişiklikler, nöron kayıpları, miyelin tabakasının kaybı, nöron dejenerasyonuna bağlı gliozis, mikroanjyopati nedeni ile oluşan infarktüs gibi çeşitli bozuklukların meydana geldiği ortaya konulmuştur. Nükleer manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi çalışmaları da, diyabetik hastalarda serebral atrofi belirtilerinin ve subkortikal beyaz madde lezyonlarının oluşumunun aynı yaştaki kontrollere göre daha belirgin olduğunu göstermektedir.^{4,9,13}

SEREBROVASKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Diyabetik hastalarda beyin çeşitli bölgelerinde serebral kan akımında oluşan farklılıklar, beyinde mikrovasküler düzeyde oluşan yapısal değişiklikler, kan beyin engelinin geçirgenliğinde görülen artış, serebrovasküler reaktivitenin azalması gibi serebral değişikliklerin de diyabet kaynaklı santral sinir sistemi komplikasyonlarının ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.¹⁴⁻¹⁶

NÖROKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLER

STZ-diyabetik hayvanlarla yapılan çalışmalarda, diyabetin beyindeki monoamin yapılı nörotransmitterlerin miktarlarında değişikliklere neden olduğu ortaya konulmuştur.¹⁷⁻²³

Diyabetik hayvanlarda, oluşan hiperglisemik koşullarda, noradrenalin miktarlarının, hipotalamus, hipokampus, striatum, pons-medulla, korteks gibi beyin alanlarında arttığı, ancak serebellumda değişmediği rapor edilmiştir.^{17,19-21} Diğer yandan, STZ-diyabetik hayvanların ventromediyal hipotalamuslarında noradrenalin miktarlarının azaldığını ileri süren bir mikrodiyaliz çalışması da bulunmaktadır.²² Bir başka çalışmada ise, STZ ve alloxan ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, neokortekte ve beyin sapının kaudal segmentinde noradrenalin miktarlarında azalma olduğu ileri sürülmüştür.¹⁸

Diyabetik hayvanların beyinlerindeki serotonin miktarının, hipotalamus, hipokampus, pons-medulla ve korteks gibi alanlarda artarken, striatum ve serebellumda değişmediği bildirilmiştir.¹⁹⁻²¹ Öte yandan, mikrodiyaliz tekniği kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda, hem STZ-diyabetik, hem de spontan diyabetik hayvanların beyinlerinde ventral hipotalamus ve hipokampustaki serotonin miktarının kontrol hayvanlara oranla daha düşük olduğu rapor edilmiştir.²² Bununla birlikte, STZ ve alloxan-diyabetik sıçanlarda uzun dönem süren hipergliseminin, serebral korteks ve beyin sapında serotonin miktarının azalmasına neden olduğu rapor edilmiştir.¹⁸

Diyabetik hayvanların beyinlerinde, dopamin miktarının hipotalamus, striatum ve korteks gibi alanlarda azaldığı bildirilmiştir.²⁰ Radyoimmüno-lojik deney ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi kullanılarak yapılan bir başka çalışmada ise, STZ-diyabetik sıçanların hipotalamusuna ait arkuat nükleusta dopamin artışı olduğu ileri sürülmüştür.¹⁹

Diyabetik hayvanların beyinlerinde monoaminlerin miktarlarında oluşan değişikliklerin, insülin tedavisi ile normale döndüğünü ileri süren raporlar bulunmaktadır.^{19,20}

Bu verilerden hareketle, beyin monoamin miktarlarında, diyabet kaynaklı olarak ortaya çıkan değişimlere ilişkin raporların tutarlılık göstermediği ortadadır. Bununla birlikte, söz konusu çelişkilerin, farklı çalışmalarda oluşturulan diyabet modellerinin sürelerinin ve şiddetlerinin

farklı olması, çalışılan hayvan türlerinin çeşitliliği, çalışma öncesinde ve deneyler süresince hayvanların bakım ve deney koşullarının farklılığı gibi etkenler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Diyabetik hayvanların beyinlerinde monoamin miktarlarındaki değişimlerin yanı sıra, aminoasit yapılı nörotransmitterler olan gama-amino butirik asit (GABA) ve glutamat miktarlarının değişimlerine ilişkin çalışmalar da bulunmaktadır. Mikrodiyaliz çalışmalarında STZ-diyabetik hayvanların ventromedial hipotalamuslarında GABA konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir.²² Buna karşılık, diyabetik hayvanlarda, diyabetin oluşturulmasını izleyen birinci ve ikinci haftaların içinde, benzodiazepin reseptörlerinin ve GABA'nın işlevlerinde bozulmalar olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.^{23,24} Bir başka çalışmada ise, STZ-diyabetik hayvanlarda serebral kortekste, glutamat miktarlarının arttığı ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin sayılarında azalma olduğu rapor edilmiştir.²⁵

Beyin monoamin miktarlarının duygu-durum ile yakın ilişkisi nedeni ile diyabet hastalarında görülmesi olası duygu-durum bozuklukları ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Klinik çalışmalar, diyabet hastalarında çeşitli psikiyatrik bozuklukların görülme sıklığının arttığını ortaya koymuştur. Bu hastalarda, uyku bozukluklarının ve somatik semptomların daha yoğun olduğu; hastaların kendilerini gergin ve depresif hissettikleri rapor edilmiştir.²⁶⁻²⁸ Diyabet kaynaklı anksiyete tablosunu, beyinde özellikle limbik sistemde monoaminerjik aktivitedeki artış, depresyonu da monoaminerjik aktivitelerdeki azalma ile ilişkilendirmek olasıdır. Ancak, diyabetin, beyin duygu durumu ilgilendiren temel merkezlerinde monoaminerjik aktiviteyi ne şekilde etkilediği konusunda bir görüş birliğine varılamamıştır. Bununla birlikte, son yıllarda GABAerjik disfonksiyonun anksiyete ve depresyon patogenezi ile yakın ilişkisinden ve diyabette ortaya çıkan GABAerjik işlev bozukluklarından yola çıkılarak; diyabet kaynaklı anksiyete, depresyon ve uyku bozukluğu gibi rahatsızlıkların, pek çok farklı mekanizmanın yanı sıra, benzodiazepin reseptörlerinin işleyişindeki bozukluk ve

GABAerjik disfonksiyon ile ilişkili olabileceği düşüncesi ağırlık kazanmıştır.^{23,24,29}

ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

STZ-diyabetik sıçanlarda santral sinir sistemi nöronlarında iletim hızının bozulduğu rapor edilmiştir. Bu hayvanlarda, kronik hipergliseminin, periferik dokularda olduğu gibi, beyinde de glukoz düzeylerinin artmasına neden olduğu bilinmektedir. Bu şekilde dokularda miktarı artan glukoz, polioliol yolağı aracılığı ile sorbitol ve fruktoza dönüştürülmektedir. Sorbitol miktarının artmasının, fosfoinositol ve diaçilgliserol metabolizmalarında, Ca^{+2} iyonunun homeostazında ve beyin protein kinaz aktivitesinde değişikliklere neden olduğu rapor edilmiştir. Polioliol yolağı ile glukozun sorbitol ve fruktoza dönüştürülmesinin, çeşitli mekanizmalar ile Schwann hücrelerinde hasara ve sinir iletim hızında yavaşlamaya neden olduğu bildirilmiştir. Diyabetik kemirgenlerin beyinlerinde sorbitol ve fruktoz miktarlarının arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.³⁰

Araştırmalar, STZ-diyabetik sıçanlarda hipokampal sinaptik plastisitede değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır. Hipokampal sinaptik plastisitede oluşan değişiklikler, bilişsel işlev bozukluklarını da beraberinde getirmektedir. Söz konusu bozukluklar, diyabete maruz kalma süresi ile de korelasyon göstermektedir.^{31,32}

Diyabetik hastaların santral sinir sistemi fonksiyonlarını incelemek üzere, genellikle, uyarı potansiyellerinin süreleri ölçülmektedir. Tip-I DM hastalarında santral sinir sisteminde uyarı potansiyellerinin ileti hızında ve veri işlemede gecikme olduğu bildirilmiştir. Klinik çalışmalar, öğrenme, hafıza, problem çözme gibi zihinsel işlevlerde oluşan bozuklukların, Tip-I DM hastalarında, genel popülasyona oranla daha yaygın olduğunu ortaya koymaktadır. Seyrek de olsa bazı olgularda, bilişsel bozuklukların çok ciddi boyutlarda olabildiği rapor edilmiştir.³³⁻³⁵

DAVRANIŞSAL DEĞİŞİKLİKLER

Diyabetin deney hayvanlarında davranışsal değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. Diyabetik hayvanların, zorlu yüzme testinde depresyon ben-

zeri davranış gösterdikleri, risk araştırma davranışlarının arttığı, sosyal etkileşim davranışlarının azaldığı, anksiyete düzeylerinin kontrol hayvanlarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. STZ-diyabetik hayvanlarda lokomotor aktivitenin değişmediğini ileri süren çalışmalar bulunmakla birlikte, motor aktivitenin azaldığını ileri süren raporlar da bulunmaktadır.^{23,36,37}

Diyabetik hayvanlarda öğrenme ve hafıza ile ilgili bilişsel işlevlerde de aksamalar olduğu rapor edilmiştir. Bu hayvanlarda, problem çözme, dikkat, dış ortamla ilgili iç uyarıların oluşturulması, bilginin yorumlanması ve depolanması gibi işlevlerde aksaklıklar olduğu bildirilmiştir. STZ-diyabetik sıçanlardaki öğrenme ve hafıza bozukluklarının, sinaptik iletkenlikteki değişim, apoptotik hipokampal nöron kaybı ve hipokampal sinaptik plastisitede oluşan değişikliklere bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir.^{12,31,32}

Diyabetik hayvanlardaki davranış değişikliklerinin, başta monoaminler olmak üzere, beyindeki çeşitli nörotransmitterlerin düzeylerinde ve işlevlerinde oluşan farklılıklar ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir. Örneğin; diyabetik hayvanlarda zorlu yüzme testinde görülen depresyon benzeri davranışın, benzodiazepin reseptörlerinin anormal işlevleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.^{23,24}

Diyabetik hayvanların davranışlarında görülen bu değişikliklerin diyabetin şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.³¹

Preklinik çalışmaların bulgularını destekler nitelikte olmak üzere, diyabet hastalarında anksiyete ve depresyon gibi çeşitli psikiyatrik bozuklukların görülme sıklığının arttığı; bu hastaların öğrenme, hafıza, problem çözme gibi zihinsel işlevlerinde aksaklıklar olduğu bildirilmiştir.^{26-28,33-35}

AĞRI ALGISINDA GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER

Santral ve periferik sinir sistemi nöronlarının dejenerasyonu sonucu ortaya çıkan nöropatik ağrı, diyabetin en yaygın komplikasyonlarından biridir.³⁸

STZ-diyabetik hayvanların ağrı eşiklerindeki değişimleri incelemek üzere çok sayıda çalışma ya-

pılmıştır. Yapılan araştırmalar, diyabetik hayvanlarda mekanik uyarının hiperaljezi oluşturduğunu, formalin enjeksiyonu ile oluşturulan kimyasal uyarının da hipersensitiviteye neden olduğunu ortaya koymuştur.³⁹

Ancak diyabetik hayvanlarda termal nosiseptif eşik düzeyinin değişimine ilişkin çalışmalar değerlendirildiğinde, birbirinden farklı sonuçlara rastlanmaktadır. Diyabetik hayvanlarda termal uyarının hiperaljezi oluşturduğunu ileri süren çalışmaların yanı sıra, herhangi bir değişikliğe neden olmadığını hatta, diyabetik hayvanlarda termal duyarının kaybolduğunu ileri süren raporlara rastlamak da olasıdır.^{39,40}

Klinik çalışmalar ise, diyabet hastalarında, hiperaljezinin, allodininin ve spontan ağrının görülme sıklığının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.⁴¹

İNSÜLINE BAĞIMLI OLMAYAN DIABETES MELLITUS'TA GÖRÜLEN SANTRAL SINIR SİSTEMİ KOMPLİKASYONLARI

Tip-II DM'de ortaya çıkan komplikasyonların, santral sinir sistemindeki kronik hiperglisemik koşulların, doku ve hücreler üzerinde neden olduğu hasar ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

Diyabette söz konusu olan yüksek glukoz seviyelerinin, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve ortadan kaldırılması arasındaki dengeyi bozduğu bildirilmektedir. Hiperglisemik koşullarda, glukozun, herhangi bir enzimin aracılığına gereksinim duymaksızın, kendiliğinden ortamdaki proteince bağlanarak, kontrolsüz glikasyon reaksiyonlarına neden olduğu ve ileri glikasyon son ürünlerinin olduğu bilinmektedir. Glikasyona uğrayan protein, moleküler oksijene bir elektron vererek serbest oksijen radikali oluşumuna neden olmaktadır. Nitekim, diyabetik sıçanların beyinlerinde ve omuriliklerinde, periferik dokulardaki kadar olmasa da, ileri glikasyon son ürünlerinin miktarlarının arttığı, beyin dokusunda ve serebral damarların yataklarında oksidatif hasar meydana geldiği rapor edilmiştir. Ayrıca, diyabetik sıçanlarda, beyni oksidatif hasardan koruyan süperoksit dismutaz ve katalaz

enzimlerinin aktivitelerinin de azaldığı bildirilmektedir.⁴²

Tip-II DM'li hastalar ile yapılan elektrofizyolojik incelemeler, Tip-I DM hastalarına benzer şekilde, bu hastaların santral sinir sistemi nöronlarında da ileti hızının geciktiğini ve beyin fonksiyonlarında bozulmalar olduğunu işaret etmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan çalışmalar, Tip-II DM hastalarında, kan beyin bariyerinin bütünlüğünün hasara uğradığını, geçirgenliğinin arttığını ortaya koymaktadır. Bu durumun, diyabetik hastalarda görülen santral sinir sistemi bozukluklarının oluşumuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.⁴³⁻⁴⁵

Klinik çalışmalar, Tip-II DM hastalarında bilişsel işlevlerin zayıfladığını, soyut muhakemenin ve kompleks psikomotor aktivitenin azaldığını ve demans riskinin arttığını ortaya koymaktadır. Bu hastalarda özellikle bilgi depolamayı ve yeni bilgi oluşturmayı gerektiren kompleks bilişsel görevlerde aksamalar olduğu bildirilmiştir. Bilişsel bozuklukların özellikle ileri yaştaki diyabet hastalarında daha fazla olduğu bildirilmekte; bunun nedeninin ise normal yaşlanma periyodunun üzerine, diyabetin etkilerinin de eklenmesi ve/veya hastalığın süresinin uzaması olabileceği düşünülmektedir.⁴⁶⁻⁴⁸

Tip-II DM hastalarında görülen bilişsel bozuklukları, diyabet kaynaklı metabolik aksaklıklar ve diyabetin spesifik vasküler komplikasyonları ile ilişkilendiren çeşitli raporlara da rastlamak mümkündür.^{48,49}

SONUÇ

Dünyada DM prevalansı ile ilgili olarak hazırlanan bir raporda, 2000 yılında, 20 yaşın üzerindeki diyabet hastalarının sayısının yaklaşık 171 milyona ulaştığı ve bu rakamın 1998 yılında DSÖ'nün öngördüğü rakamdan %11 oranında daha yüksek olduğu bildirilmiştir. 2030 yılında dünyadaki diyabetik hasta sayısının, tüm yaş gruplarında 366 milyona ulaşacağı öngörülmektedir.⁵⁰ Hastalığın giderek artmakta olan prevalansı göz önünde bulundurulduğunda, hastaların yaşam kalitelerini düşüren komplikasyonları önlemeye yönelik tedavilerin önemi daha da iyi anlaşılmaktadır.

Son yıllarda yapılan araştırmalarla, hem Tip-I DM, hem de Tip-II DM hastalarında görülen çeşitli nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezi kronik hipergliseminin, insülin işlevlerindeki bozulmanın, C peptidinin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin etkinliklerindeki azalmanın ve santral nöronların dejenerasyonuna yol açan apoptotik mekanizmaların rol oynadığı ortaya konulmuştur.^{2,26,27,35,46-49} Diğer yandan, yoğun insülin tedavisine maruz kalan Tip-I DM hastalarında görülen hipoglisemik epizodların da beyin hasarına neden olabileceği rapor edilmiştir. İnsülin tedavisi ile ortaya çıkan hipoglisemik epizodların, eksitator nörotransmitterlerin kontrolsüz şekilde salınımına, Ca²⁺'un hücre içine girişinde artışa ve proteolitik enzimlerin aktivasyonuna neden olabileceği; bu durumun da diyabet ile ilişkili bilişsel bozukluklara katkıda bulunduğu rapor edilmiştir.^{4,15,35}

Bununla birlikte, diyabetik hastaların santral sinir sistemlerinde ortaya çıkan nörofizyolojik, elektrofizyolojik, nörokimyasal ve yapısal değişikliklerin ve bu hastalarda görülen psikiyatrik ve bilişsel rahatsızlıkların oluşum mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik daha kapsamlı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.²

Deneyisel diyabet oluşturulmuş hayvanların santral sinir sistemlerinde görülen yapısal dejenerasyonların, işlevsel bozuklukların ve bu hayvanlardaki davranışsal değişikliklerin, insülin tedavisi ile kısmen ya da tamamen düzeldiğini ileri süren raporlar bulunmaktadır.^{19,36} Ancak, diyabetin psikiyatrik ve kognitif komplikasyonlarının, yaşamlarını sürdürebilmek için düzenli olarak insülin kullanan Tip-I DM hastalarında ortaya çıkıyor olması, insülin tedavisinin bu komplikasyonları önlemekte tek başına yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, diyabet kaynaklı psikiyatrik ve nörodejeneratif komplikasyonların tedavisi için yeni yaklaşımlar geliştirmenin önemi ortaya koymaktadır.

Diyabet nedeni ile hekime başvuran hastaların, diğer diyabetik komplikasyonların yanı sıra, psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklar yönünden de değerlendirilmesi ve gerekli tedavinin uy-

gulanması, bu hastaların yaşam kalitelerini artırmak açısından önem taşımaktadır.²⁸

Diğer yandan, klinik kullanımda olan psikiyatrik ve nootropik ilaçların diyabetik hasta grupları üzerindeki etkinliklerinin araştırılmasının, antidiyabetik ilaçların, psikiyatrik ve nörodejene-

ratif komplikasyonların tedavisine katkılarının değerlendirilmesinin ve söz konusu komplikasyonların tedavisi için sentetik ya da doğal kökenli yeni ilaçlar geliştirme çalışmalarının çözüme yönelik yaklaşımlara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-53.
- Li ZG, Sima AA. C-peptide and central nervous system complications in diabetes. *Exp Diabetes Res* 2004;5(1):79-90.
- Miles WR, Root HF. Psychologic tests applied to diabetic patients. *Arch Int Med* 1922;30(6):767-77.
- Reske-Nielsen, Lundbæk K, Rafaelsen OJ. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics. I. Diabetic encephalopathy. *Diabetologia* 1965;1(3-4):233-41.
- Sima AA, Kamiya H, Li ZG. Insulin, C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system complications in diabetes. *Eur J Pharmacol* 2004;490(1-3):187-97.
- van der Heide LP, Ramakers GM, Smidt MP. Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. *Prog Neurobiol* 2006;79(4):205-21.
- Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2008;51(2):216-26.
- Martínez-Tellez R, Gómez-Villalobos Mde J, Flores G. Alteration in dendritic morphology of cortical neurons in rats with diabetes mellitus induced by streptozotocin. *Brain Res* 2005;1048(1-2):108-15.
- Araki Y, Nomura M, Tanaka H, Yamamoto H, Yamamoto T, Tsukaguchi I, et al. MRI of the brain in diabetes mellitus. *Neuroradiology* 1994;36(2):101-3.
- Unger JW, Klitzsch T, Pera S, Reiter R. Nerve growth factor (NGF) and diabetic neuropathy in the rat: morphological investigations of the sural nerve, dorsal root ganglion, and spinal cord. *Exp Neurol* 1998;153(1):23-34.
- Scott JN, Clark AW, Zochodne DW. Neurofilament and tubulin gene expression in progressive experimental diabetes: failure of synthesis and export by sensory neurons. *Brain* 1999;122(Pt 11):2109-18.
- Li ZG, Zhang W, Sima AA. C-peptide prevents hippocampal apoptosis in type 1 diabetes. *Int J Exp Diabetes Res* 2002;3(4):241-5.
- Schmidt R, Launer LJ, Nilsson LG, Pajak A, Sans S, Berger K, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: the Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCA-DE) Study. *Diabetes* 2004;53(3):687-92.
- Keymeulen B, Jacobs A, de Metz K, de Sadeleer C, Bossuyt A, Somers G. Regional cerebral hypoperfusion in long-term type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: relation to hypoglycaemic events. *Nucl Med Commun* 1995;16(1):10-6.
- Brands AM, Kessels RP, de Haan EH, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels. *Eur J Pharmacol* 2004;490(1-3):159-68.
- Hawkins BT, Lundeen TF, Norwood KM, Brooks HL, Egleton RD. Increased blood-brain barrier permeability and altered tight junctions in experimental diabetes in the rat: contribution of hyperglycaemia and matrix metalloproteinases. *Diabetologia* 2007;50(1):202-11.
- Bitar M, Koulu M, Rapoport SI, Linnoila M. Diabetes-induced alteration in brain monoamine metabolism in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;236(2):432-7.
- Trulsson ME, Jacoby JH, MacKenzie RG. Streptozotocin-induced diabetes reduces brain serotonin synthesis in rats. *J Neurochem* 1986;46(4):1068-72.
- Barber M, Kasturi BS, Austin ME, Patel KP, MohanKumar SM, MohanKumar PS. Diabetes-induced neuroendocrine changes in rats: role of brain monoamines, insulin and leptin. *Brain Res* 2003;964(1):128-35.
- Ramanathan M, Jaiswal AK, Bhattacharya SK. Brain monoamines and metabolites during early streptozotocin induced diabetes in rats. *Biogenic Amines* 1997;13(1):55-65.
- Chen CC, Yang JC. Effects of short and long-lasting diabetes mellitus on mouse brain monoamines. *Brain Res* 1991;552(1):175-9.
- Ohtani N, Ohta M, Sugano T. Microdialysis study of modification of hypothalamic neurotransmitters in streptozotocin-diabetic rats. *J Neurochem* 1997;69(4):1622-8.
- Miyata S, Hirano S, Kamei J. Abnormal benzodiazepine receptor function in the depressive-like behavior of diabetic mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;82(4):615-20.
- Gomez R, Vargas CR, Wajner M, Barros HM. Lower in vivo brain extracellular GABA concentration in diabetic rats during forced swimming. *Brain Res* 2003;968(2):281-4.
- Bean L, Zheng H, Patel KP, Monaghan DT. Regional variations in NMDA receptor downregulation in streptozotocin-diabetic rat brain. *Brain Res* 2006;1115(1):217-22.
- Petrak F, Hardt J, Wittchen HU, Kulzer B, Hirsch A, Hentzelt F, et al. Prevalence of psychiatric disorders in an onset cohort of adults with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19(3):216-22.
- Kovacs M, Goldston D, Obrosky DS, Bonar LK. Psychiatric disorders in youths with IDDM: rates and risk factors. *Diabetes Care* 1997;20(1):36-44.
- Pirraglia PA, Gupta S. The interaction of depression and diabetes: a review. *Curr Diabetes Rev* 2007;3(4):249-51.
- Kaloupek AV, Nutt DJ. Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety* 2007;24(7):495-517.
- Altan N, Dinçel AS, Koca C. [Diabetes mellitus and oxidative stress]. *Turk J Biochem* 2006;3(2):51-6.
- Biessels GJ, Kamal A, Ramakers GM, Urban IJ, Spruijt BM, Erkelens DW, et al. Place learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1996;45(9):1259-66.
- Kamal A, Biessels GJ, Duis SE, Gispen WH. Learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: interaction of diabetes and ageing. *Diabetologia* 2000;43(4):500-6.
- Verrotti A, Lobefalo L, Trotta D, Della Loggia G, Chiarelli F, Luigi C, et al. Visual evoked potentials in young persons with newly diagnosed diabetes: a long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(4):240-4.

34. McCarthy AM, Lindgren S, Mengeling MA, Tsalikian E, Engvall JC. Effects of diabetes on learning in children. *Pediatrics* 2002;109(1): E9.
35. Gold AE, Deary IJ, Jones RW, O'Hare JP, Reckless JP, Frier BM. Severe deterioration in cognitive function and personality in five patients with long-standing diabetes: a complication of diabetes or a consequence of treatment? *Diabet Med* 1994;11(5):499-505.
36. Hilakivi-Clarke LA, Wozniak KM, Durcan MJ, Linnoila M. Behavior of streptozotocin-diabetic mice in tests of exploration, locomotion, anxiety, depression and aggression. *Physiol Behav* 1990;48(3):429-33.
37. Fox A, Eastwood C, Gentry C, Manning D, Urban L. Critical evaluation of the streptozotocin model of painful diabetic neuropathy in the rat. *Pain* 1999;81(3):307-16.
38. Vinik AI. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med* 1999;107(2B):17S-26S.
39. Courteix C, Eschalier A, Lavarenne J. Streptozotocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. *Pain* 1993;53(1):81-8.
40. Ueno Y, Koike H, Nakamura Y, Ochi Y, Annoh S, Nishio S. Effects of beraprost sodium, a prostacyclin analogue, on diabetic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Jpn J Pharmacol* 1996;70(2):177-82.
41. Marchettini P, Teloni L, Formaglio F, Lacerenza M. Pain in diabetic neuropathy case study: whole patient management. *Eur J Neurol* 2004;11(Suppl 1):12-21.
42. Kumar JS, Menon VP. Effect of diabetes on levels of lipid peroxides and glycolipids in rat brain. *Metabolism* 1993;42(11):1435-9.
43. Varsik P, Kucera P, Buranova D, Balaz M. Is the spinal cord lesion rare in diabetes mellitus? Somatosensory evoked potentials and central conduction time in diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 2001;7(4):712-5.
44. Mochizuki Y, Oishi M, Hayakawa Y, Matsuzaki M, Takasu T. Improvement of P300 latency by treatment in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Electroencephalogr* 1998;29(4):194-6.
45. Starr JM, Wardlaw J, Ferguson K, MacLulich A, Deary IJ, Marshall I. Increased blood-brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(1):70-6.
46. Ryan CM, Geckle M. Why is learning and memory dysfunction in Type 2 diabetes limited to older adults? *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16(5):308-15.
47. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999;53(9):1937-42.
48. Gradman TJ, Laws A, Thompson LW, Reaven GM. Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 1993;41(12):1305-12.
49. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Káplár M, Molnár C, Kappelmayer J, et al. Cerebrovascular reactivity and reserve capacity in type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1999;13(4):191-9.
50. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.