

Diabetes Mellitus ve Bilişsel Fonksiyonlar

Diabetes Mellitus and Cognitive Functions: Review

Melek Eda ERTÖRER^a

^aEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana

Geliş Tarihi/Received: 24.07.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 06.09.2013

Bu çalışma, 47. Ulusal Diyabet Kongresi (11-15 Mayıs 2011, Antalya)'nde sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Melek Eda ERTÖRER
Başkent Üniversitesi
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Adana,
TÜRKİYE/TURKEY
e_ertorer@yahoo.com

ÖZET Diabetes mellitus (DM) seyrinde bilişsel fonksiyon (BF)'larda bozulma izlenmektedir. DM hastaları diyabeti olmayanlarla karşılaştırıldıklarında, özellikle hafıza ve yönetsel fonksiyonları içerecek şekilde BF kaybına uğrarlar. Bozulma paterni Tip 1 ve Tip 2 DM'de genellikle farklıdır. Tip 1 DM'de psikomotor yavaşlama ve mental yetkinlikte azalma izlenirken, Tip 2 DM'de psikomotor yeterlilik, dikkat, öğrenme ve hafızada azalma görülmektedir. Bu durumdan; diyabetin başlangıç yaşı, kötü glikemik kontrol ve ilerleyen yaş, eşlik eden insülin direnci ve metabolik sendrom varlığı gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır. Diyabetten etkilenen olgularda vasküler demans riski 2-4 kat, Alzheimer hastalığı (AH) riski 1,5-2 kat artmıştır. Özellikle Tip 2 DM'de beyin; vasküler bozukluklardan, glukoz toksisitesinden, hipoglisemik toksisiteden, hipoglisemik epizotlardan ve serebral insülin sinyalizasyon bozukluklarından etkilenmektedir. Tip 2 DM ile AH gelişimi arasında bağlantı olduğu ileri sürülmektedir. Bu hipotezi destekler şekilde, diyabeti olan olgularda AH geliştirme riskinin %65 oranında artmış olduğu izlenmiştir. Ek olarak, eşlik eden Tip 2 DM, AH sürecini de hızlandırabilmektedir. Postmortem incelemelerde, serebral korteks, hipokampus ve diğer temporal lob yapılarında gözlenen nöritik plak ve nörofibriler düğüm varlığı ve sinaptik yapıların kaybolmuş olması gibi mikroskobik benzerliklere dayanarak, Tip 2 DM-AH ilişkisinin insülin direnci üzerinden olabileceği ileri sürülmektedir. Bir diyabet hastasında BF değerlendirmesinin her şeyden önce hedefi; tedavisini sürdürebilmek için yardıma ihtiyacı olup olmadığını anlamaktır. İnsülin sinyalizasyon yolağındaki bozuklukların düzeltilmesi ile sorunlar geriletebilecek gibi görünmektedir. Glukoz metabolizmasının yanı sıra hipertansiyon, hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesi, düzenli fiziksel aktivitenin sağlanması ile oksidatif stres azaltılarak BF'lerin korunmasına katkı sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus; bilişsel bilim; insülin direnci

ABSTRACT Deterioration of cognitive functions is a common finding among patients suffering from diabetes mellitus (DM). Executive and memory functions are predominantly found to be affected when compared to non-diabetic subjects. The pattern of worsening differs between diabetes subtypes. Slowing of psychomotor functions and worsening of mental abilities are often observed in type 1 DM, whereas abnormalities in psychomotor abilities, attention, learning function and memory are seen in type 2 DM. Time spent on diabetes, poor glycemic control and aging, accompanying insulin resistance and metabolic syndrome are all proposed to be responsible for this condition. The risk of vascular dementia is 2-4 fold and the risk of Alzheimer disease (AD) is 1.5-2 fold higher among cases with diabetes. Brain is adversely affected by vascular dysfunction, glucotoxicity and hypoglycemic toxicity, hypoglycemic episodes and cerebral insulin signalisation defects, especially in type 2 DM. This type of DM can accelerate the progression of AD, as well. Taking the microscopic similarities between brain specimens of patients with type 2 DM and AD into consideration, the possible role of insulin resistance has been claimed in pathogenesis. Thus, treatment of defects in insulin signalisation has been proposed to solve the problems regarding to cognitive dysfunction in diabetes. Evaluation of cognitive functions in a diabetic patient is important to determine whether further assistance is required in his glycemic regulation. Control of other cardiovascular risk factors, such as; hypertension, hyperlipidemia and adherence to regular physical activity may also help to improve cognitive functions via decreasing oxidative stress.

Key Words: Diabetes mellitus; cognitive science; insulin resistance

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1995-2025 yılları arasındaki zaman diliminde gezegenimizdeki erişkin insan sayısının %11 oranında artacağını öngörmektedir. Bu, diabetes mellitus (DM) için %42 oranında bir artışı ifade etmektedir. Paralel olarak, 65 yaş üstü erkeklerin %16'sı, kadınların ise %33'ü demans geliştirecektir.¹ DM hastaları, diyabeti olmayanlarla karşılaştırıldığında, özellikle hafıza ve yönetsel fonksiyonları içerecek şekilde bilişsel fonksiyon (BF)'larda kayba uğrarlar. Bir diyabet hastasının bilişsel fonksiyonlarını değerlendirmenin her şeyden önce hedefi; tedavisini sürdürebilmek için yardıma ihtiyacı olup olmadığını anlamaktır. Ek olarak, özellikle, Tip 2 DM'de metabolik kontrolü düzeltmenin BF'yi de düzeltbildiği bilinmektedir.

INSÜLİN VE BEYİN

İnsülin reseptörleri ve mRNA'sı olfaktör bölgede, hipotalamusta, hipokampusta, serebellumda, amigdala ve serebral kortekste gösterilmiştir. Ancak beyin dokusu neredeyse hiç insülin üretmemektedir. İnsülinin beyinde iki temel fonksiyonu vardır:

1. Olfaktör bulbus ve talamustaki insülin reseptörleri aracılığı ile gıda alımını azaltma yönündeki etkisi,
2. BF'ler, hafıza ve nörodejeneratif bozukluklar üzerine olan etkileri.

İnsülin reseptörleri astrositler ve nöronlarda ifade edilmektedir. İnsülin astrositlerde glukoz tutulumunu sağlar, nöronlarda sağlamaz. Nöronlar ve glial hücreler kandan sürekli bir glukoz desteğine ihtiyaç duyar. Bu sürekli desteğe ek olarak, glukoz; astrositlerde glukojen olarak depolanır, ihtiyaç hâlinde laktata metabolize olur ve takiben kullanım için nöronlara transfer olur.^{2,3} İnsülin kan-beyin bariyerini reseptör aracılı aktif transport sistemi ile geçer. Plazma insülin değerlerindeki yükselmeyi serebrospinal sıvı (CSF)'daki yükselme takip eder. Dolayısıyla, beyin insülini perifer insülinine göre ayarlanır. İnsülin pek çok nörotransmitteri etkiler. N-metil-D-aspartat (NMDA), alfa-amino 3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionat (AMPA) ve gama-amino-bütirik asit (GABA) reseptörünün yüzey ifadesini artırır. İnsülin ayrıca, bazal sinaptik

iletimi ayarlar ve hayvan modellerinde normal sinaptik plastisiteyi sağlar. Hipokampusta insülin reseptörlerinin gözlenmesi ile insülin-BF ilişkisi gündeme gelmiştir. Otuz sağlıklı erkeğe öglisemik pompa ile yüksek doz insülin verildiğinde (15 mU/kg) hafıza performansında iyileşme, örneğin; kelime hatırlamada iyileşme, kelime okuma, renk isimlendirme ve özelleşmiş dikkat gibi alt başlıkları değerlendiren "Stroop" testinde düzelme gözlenmiştir.⁴

Intranazal insülin uygulanması, karaciğerdeki ilk geçiş etkisini atlayarak kan değil, ama CSF insülin düzeylerini artırmaktadır ve bu yolla gösterdiği etkinlik cinsiyete göre farklılaşabilir. İntranazal insülinle yapılan bir çalışmada, insülin yalnızca erkeklerde gıda alımında azalmaya sebep olmuştur, hipokampus bağımlı hafıza ise yalnızca kadınlarda düzelmiştir. Bulgular göstermektedir ki, erkekler santral insülinin anoreksik etkilerine karşı daha duyarlıdır, kadınlar ise BF bakımından fayda görmektedir.⁵ BF üzerine olan bu etkinin insülinin direkt etkisi mi, yoksa kan glukoz değerlerini düşürerek yaptığı olumlu bir etki mi olduğu bilinmemektedir.

BF'leri etkileyen diğer bir faktör, ortamda bulunan glukoz miktarıdır. Hipokampus bağımlı bilişsel testler sırasında, kemirgenlerin hipokampuslarında ekstraselüler ortam glukozunun azalması, hücreler tarafından tutulan ve kullanılan glukoz miktarının arttığını düşündürmektedir. Glukoz verilmesi, geçmişteki bilişsel sorun varlığından bağımsız olarak iyileşmeye neden olmaktadır.^{2,3,6}

DİABET ALT TİPİNE GÖRE BİLİŞSEL FONKSİYONLARDAKİ FARKLI BOZULMA MODELLERİ

Giderek artan sayıda veri, hem Tip 1, hem de Tip 2 DM'de BF'de bozulma olduğunu bildirmektedir. Diyabeti olmayanlarla karşılaştırıldıklarında diyabetikler, özellikle hafıza ve yönetsel fonksiyonları içerecek şekilde BF kaybına uğramaktadır. Genel olarak, diyabette dikkat, bilgiyi işleme hızı ve hafızayı içeren bozukluklar gözlenmektedir. Ancak, bozulmanın derecesi ya da ortaya çıkışı konusunda hastalığın bu iki alt tipinin farklı olduğu görülmektedir. Altta yatan fizyopatolojik sorunların so-

nuçlarında benzerlikler olmakla birlikte, Tip 1 DM'de psikomotor yavaşlama ve mental yetkinlikte azalma izlenirken, Tip 2 DM'de psikomotor yeterlilik, dikkat, öğrenme ve hafızada zayıflama görülmektedir. Bazı çalışmalar, diyabet ilintili santal sinir sistemi (SSS) komplikasyonlarının Tip 2 DM'de Tip 1 DM'ye göre daha hızlı seyrettiğini bildirmektedir. Örneğin; 30 yıllık bir Tip 1 DM hastasının BF'lerinin yedi yıldır Tip 2 DM hastası olan bir kişi ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu gösterilmiştir.^{7,8}

Tip 1 DM hastalarının bilişsel fonksiyonlarının yaş uyumlu kontrollere göre durumunu değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkidir. Yapılan bir çalışmada, tip 1 diyabetiklerin yönetsel fonksiyonlar, kısa zamanlı hafıza, psikomotor yeterlilik gibi BF'yi ölçmeye yönelik testlerde, normal sınırlar içinde kalmak kaydı ile daha kötü oldukları görülmüştür.⁹ Literatürde Tip 1 DM'nin BF üzerine etkilerini inceleyen en büyük meta-analiz, etkilenen olgularda BF'lerde bozulma olduğunu, ancak bu bozulmanın normal sınırlar içinde kaldığını onaylamaktadır. Hastaların kazandıkları bilgiyi başka bir durumda kullanabilme konusunda sorunlu olduğu, ancak hafıza ve öğrenme fonksiyonlarının korunduğu görülmüştür. Bu meta-analizde, metabolik kontrolün ve hastalık süresinin belirgin bir etki yaratmadığı, ancak mikrovasküler komplikasyonların; retinopati, nöropati gibi, BF'yi kötüleştirdiği izlenmiştir. Tip 1 DM başlangıç yaşı 15 civarı olan olguların BF değişikliği ve modeli, bu yaşın üzerinde ortaya çıkanlarla benzer bulunmuştur. Ancak, diğer literatür verileri, beş yaşından önce başlayan diyabette bozulmanın çok daha ciddi olduğunu bildirmektedir. Çocuklukta başlayan ile erişkinde başlayan diyabet bir arada değerlendirilmemelidir. Gençlikte yukarıda anılmış olan bu hafif düzeyde bozukluklar, olguların sonraki hayatlarında hızlı bir kötüleşmeye neden olmaktadır.⁷

Vaka-kontrol çalışmalarında, Tip 2 DM olgularının yaş, cinsiyet ve eğitim uyumlu kontrol grubuna göre, sözel hafıza, bilgiyi işleme hızı, dikkat ve yönetsel faaliyetlerde daha kötü olduğu gösterilmiştir. Tip 2 DM, algılama kabiliyeti, ince motor becerilerin görme ile eşgüdümünü gerektiren ye-

tenekler ve dil üzerine etkisiz gibi görünmektedir. Aynı BF testleri kullanarak değerlendirme yapan üç farklı çalışma birlikte değerlendirildiğinde, yaş, cinsiyet, tahmini zekâ puanı eşitlendikten sonra, Tip 2 diyabetiklerin tüm testlerde daha kötü olduğu gözlenmiştir. Dikkat, yönetsel beceriler, verbal hafıza, bilgi işleme hızı en fazla etkilenen fonksiyonlardır.¹⁰ Tip 2 DM'de zaman içinde silik, sessiz, sinsi bir şekilde ilerleyen bir BF bozulması görülmektedir. Uzun diyabet süresi ve yüksek hbA1c düzeyleri daha hızlı bir bilişsel bozulmaya neden olabilir. Hatırlanması gereken, uzun diyabet süresinin, özellikle Tip 2 DM'de olgunun hiperglisemi dışında pek çok olumsuz risk faktörüne maruz kalması anlamına geldiğidir.

Tip 1 ve Tip 2 DM'de BF'deki bozulmanın neden farklı olduğu sorusu birkaç başlıkta yanıtlanabilir:^{3,7,10-16}

1. Diyabet başlangıç yaşı önemlidir. Tip 1 DM genellikle 18 yaş altı başlar. Erken yaşta başlayan diyabetin SSS'de gelişimsel bozukluklara neden olabileceğinden bahsedilmektedir. Kötü glukoz regülasyonu ve/veya SSS'de yetersiz insülin varlığının deneysel Tip 1 DM modellerinde (örneğin; Streptozosin ile diyabetik yapılmış kemirgenlerde) nöronal sinaptik yeniden düzenlenmeye ve astrositlerde artmış proliferasyona neden olduğu izlenmiştir. Tip 1 DM'de oluşan bilişsel bozukluklar, hipergliseminin kendisinden çok, insülin ve c-peptid eksikliği ve bozulmuş insülin sinyalizasyonu ile ilgili olabilir. Diyabetin ortaya çıkış yaşının yapısal değişikliklere neden olduğunu ileri süren çalışmalarda, en çok etkilenen yapıların limbik temporal ve frontal yapılar olduğu, özellikle hipokampusun diyabet ilintili atrofiye daha yatkın olduğu bildirilmektedir. Altı yaş öncesi ortaya çıkan Tip 1 DM olgularının manyetik rezonans görüntülemelerinde, yüksek oranda meziotemporal lob sklerozu izlenmiştir. Dört yaşından beri Tip 1 DM hastası olan ve ketoasidoz komasında beyin ölümü nedeni ile kaybedilmiş iki farklı Tip 1 DM olgusunun postmortem incelemelerinde, hipokampus ve frontal kortekste belirgin nöronal kayıp, frontal ve temporal bölgelerde belirgin beyaz cevher atrofisi izlenmiştir. Aynı olguların hipokampus, serebellum pons ve bazal ganglionlarında

azalmış büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ekspresyonu saptanmış ve bunun hipokampus ve frontal kortekste ciddi nöronal kayıpla ilişkili olduğu görülmüştür. Yapısal bozukluklar; artmış sorbitol ve azalmış taurinle birlikte; bu durum, artmış poliyol yolu aktivitesine ve bozulmuş nörotropik desteğe işaret etmektedir. Tip 1 DM'de gri cevherdeki (özellikle limbik bölgede) bozukluklara bağlı olarak farklı düzeylerde BF bozuklukları ve beyaz cevher atrofisi izlenmektedir. Bulgular, diyabet ne kadar erken başlamış ise o kadar ağır olmaktadır.

2. Klinik olarak belirgin fonksiyon kaybı, genellikle ilerleyen yaşla beraber, yaşlı Tip 2 DM olgularında görülür. Kötü glisemik kontrol, beyinde glukozla amino grupları arasında enzimatik olmayan reaksiyonla oluşan ileri glikozilasyon ürünleri (AGE) birikimine ve oksidatif strese neden olur. Biriken AGE ve oluşan oksidatif stres, diyabet ilintili beyin yaşlanmasına katkıda bulunur. İleri glikozilasyon ürünleri, ekstraselüler matriks proteinlerinde ve bazal bileşenlerinde vasküler komplikasyonlara neden olur. Ek olarak, AGE oluşumu damarlarda oksidatif stresi artıran proinflamatuvar mekanizmaları kolaylaştırır. Oksidatif stres de AGE birikimini artırır ve komplikasyonlara neden olan kör bir daire oluşur. Oksidatif stres/antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin oksidatif stres yönünde bozulması patolojilere neden olur. Ratlarda oksidatif stresin artması, hipokampus bağımlı öğrenme ve hafıza performansında bozulmaya neden olmuştur. Doğal yaşlanma sürecinde de antioksidan enzim aktiviteleri ve enzim ekspresyonları azalır. Ortamdan oksidatif stres ürünlerinin uzaklaştırılması bozulur.

3. İnsülin direncinin BF üzerine etkisi-katkısı olabilir. Prediyabetik bireylerde insülin direnci varlığı, Tip 2 DM gelişeceğinin en iyi göstergesidir. Glukoz metabolizma bozukluğunun erken dönemlerinde BF'de bozulma başlayabilir. Örneğin; hipersülinemi ve bozulmuş glukoz toleransında, BF'de kötüleşme olabileceği gösterilmiştir. İnsülin direncine eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite gibi vasküler risk faktörlerinin de duruma katkısı olabilmektedir.

4. Metabolik sendrom (MetS) varlığı etkili olabilir. Sendromun komponentlerinin ayrı ayrı BF bozulmasına katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir. Örneğin; orta yaşta başlayan hipertansiyonun ileri yaşlarda BF'de bozulma ve demansla ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Hipertansiyon büyük serebral damarlarda arteriyel ve aterosklerotik değişikliklere yol açar; arteriyollerde luminal daralma ile infarktüse ve beyaz cevher değişikliklerine neden olan hipoksemiye neden olur. Hipertansif serebral mikroanjiyopati diyabetik mikroanjiyopatının negatif etkilerini potansiyelize edebilir. Diyabet olmadan MetS varlığının AH'ye yatkınlık yarattığı bilinmektedir. Avrupa'da pek çok farklı merkezin katıldığı bir gözlemsel çalışmada, yaşları 40-79 yıl arasında olan erkekler ATP-III NCEP kriterlerine göre MetS varlığı bakımından tarandığında, kullanılan geniş bir BF panelinde, olgular yaş, eğitim, sigara, alkol, fiziksel aktivite, depresif bulguların varlığı bakımından eşitlendiklerinde, MetS varlığı ile BF arasında ilişki bulunamamıştır. Sendrom bileşenlerine ayrı ayrı bakıldığında, tüm BF testleri ile yalnızca glukoz seviyesinin ters ilişki gösterdiği saptanmıştır. Olgular, normal glukoz, bozulmuş açlık glukozu ve DM varlığına göre ayrıldığında da negatif ilişki devam etmiştir. Sonraki daha az kuvvetli ilişki, yüksek-dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) ile saptanmıştır, HDL yükseldikçe BF'nin düzeldiği saptanmıştır. Bu durum, HDL'nin SSS'ye kolesterol taşıması ile ya da HDL düştükçe kardiyovasküler riskin artması ve bu durumun da BF'yi bozduğu bilgisi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Anılan çalışma, literatürdeki en geniş araştırmadır. Yalnızca erkeklerin dâhil edilmiş olması, kesitsel olması; MetS süresi, MetS'nin geri dönüşümlü olup olmadığı hakkında bilgi vermemesi kısıtlayıcı noktalarıdır.

DİYABETTE AKUT VE KRONİK DÖNEMDE GLİSEMİK DÜZEYLERİN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Tekrarlayan ciddi hipoglisemi ataklarının hem nöron ölümüne (özellikle hipokampus ve bazı korteks bölgelerinde) hem de BF bozulmasına neden olduğu bilinmektedir. Ancak tekrarlayan ciddi olmayan hipoglisemi ataklarının BF üzerine olan etkileri net değildir. Tekrarlayan ciddi olmayan hipog-

glisemilerde kan-beyin bariyerinin glukoz transportunun arttığı, glukozun beyine transfer kapasitesinin arttığı ileri sürülmektedir. Yapılmış çalışmaların sayıca azlığı, insülin-karşıtı sistemde gelişebilen maskelenme varlığı ve hipoglisemik çevre yaratma zorluğu nedeni ile kontrol grubu oluşturamama; bu konuyu karanlıkta bırakmaktadır.^{6,17}

Tip 1 DM'de kronik hiperglisemi sonucu gelişen ileri mikrovasküler komplikasyonların BF'lerde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.⁷ Tip 2 DM'de ise mikrovasküler hastalığın hafif formları ile BF arasında ilişki gözlenmemiştir, ancak yaşlı Tip 2 DM hastalarında mikroalbuminüri varlığı ile BF bozulması arasında bağlantı izlenmiştir.¹⁸ Tip 2 DM'nin kendisi aterosklerotik mikro-çevre ile karakterizedir. Tip 2 DM olgularında BF'leri değerlendiren ADDITION-UDES-HOORN çalışmalarının karşılaştırıldığı bir analizde, makrovasküler hastalık öyküsü ve yüksek hbA1c değerlerinin, azalmış BF'lere eşlik eden en önemli faktörler olduğu bulunmuştur.¹⁰ Yaklaşık 3 bin Tip 2 DM olgusunun ortalama 10 yıl izlendiği ACCORD-MIND çalışmasında da, yükselen hbA1c değerlerinin kötüleşen BF ile ilişkili olduğu saptanmıştır.¹⁹

Akut hipergliseminin BF'de bozulmaya sebep olup olmadığı bilinmemektedir. Tip 1 ve Tip 2 DM olgularını birlikte değerlendiren bir çalışmada, serum glukoz değeri 270 mg/dL'nin üzerine çıkınca, BF'de; özellikle sözel ve matematiksel yeteneklerde belirgin bozulma izlenmiştir. Kelime hatırlayamama, çıkarma işleminde hata yapmada artış saptanmıştır.²⁰

TİP 2 DIABETES MELLİTUS, ALZHEİMER HASTALIĞI VE İNSÜLİN DİRENCİ İLİŞKİSİ

Tip 2 DM varlığı demans için bir risk faktörüdür ve ileri yaş demanslarının %6-8'inden sorumludur. Diyabetten etkilenen olgularda vasküler demans riskinin 2-4 kat, AH riskinin ise 1,5-2 kat arttığı bildirilmektedir. Klinik olarak vasküler tip demans ile AH-benzeri demansın ayırımını yapmak pek mümkün değildir ve pek çok olgu her iki tip patolojiden de etkilenmiş olabilir.¹⁰

AH saptanmış olguların post-mortem incelemelerinde, serebral korteks, hipokampus ve diğer temporal lob yapılarında bol miktarda nöritik plak

ve nörofibriler düğüm izlenmiş ve sinaptik yapıların kaybolduğu gözlenmiştir. Nöritik plakların Amiloid Öncü Protein (APP)'in yarılanması ile oluşan amiloid-beta peptidin birikmesi ile oluştuğu düşünülmektedir. Nörofibriler düğümler ise anormal bir şekilde hiperfosforile olmuş tau proteinden oluşur. Tau, aksonal bir proteindir ve mikrotübülün bütünlüğünü ve stabilitesini sağlar. Hiperfosforile olan tau proteininin fonksiyonu bozulur ve bu durum sinaps fonksiyon bozukluğuna, nöron dejenerasyonuna ve bilişsel bozulmaya yol açar. Nörofibriler düğüm oluşumu ve amiloid birikimi AH'nin tanısı için önemli belirteçler ise de, sinaps kaybı ile BF bozulma düzeyi önemli oranda korelasyon göstermektedir.^{10,21} Patolojinin biriken amiloid-beta oligomerlerinin yarattığı toksisiteden kaynaklandığı ileri sürülmektedir.

Tip 2 DM'de beyin; vasküler bozukluklardan, glukoz toksisitesinden, hipoglisemik toksisiteden, hipoglisemik epizotlardan ve serebral insülin sinyalizasyon bozukluklarından etkilenmektedir. Bazı klinik ve epidemiyolojik çalışmalar; Tip 2 DM ve AH gelişimi arasında bağlantı kurmuştur. Örneğin; ABD'de yaşlanan 800 katolik papaz ve rahibinin değerlendirildiği, dokuz yıllık bir izlem çalışmasında, diyabetik olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında, diyabeti olanlarda AH geliştirme riskinin %65 oranında artmış olduğu izlenmiştir.²² Tip 2 DM ve AH'den etkilenen olguların postmortem beyin kesitlerinde gözlenen mikroskobik benzerliklere dayanarak, bu ilişkinin insülin direnci üzerinden olabileceği ileri sürülmektedir.

İnsülinin amiloid-beta depolanması üzerine iki yoldan etkisi bulunmaktadır:²¹

1. İnsülinin deneysel olarak ve ratlarda nöronlardan amiloid-beta salınımını artırdığı gösterilmiştir.

2. İnsülini yıkan enzim hem amiloid-beta'yı hem de tercihen insülini yıkar. Bu yüzden artan insülin düzeyleri varlığında; insülin direncinde, hem hücre içi hem hücre dışı amiloid-beta birikimi artacaktır.

İlerleyen yaş, genetik yatkınlık (APOE ε4 aleli taşımak veya insülini yıkan enzim varyasyonları

varlığı), kardiyovasküler komplikasyonların ve diyabetin varlığı AH için risk yaratmaktadır.²³

Tip 2 DM'deki bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde sıklıkla minimental test (MMSE) kullanılmaktadır. Bu testte aşağıdaki yedi başlığı içerecek şekilde sorular sorulur ve 30 üzerinden bir puanlama yapılır:²⁴

1. Zamanda yönelim (5 puan): İçinde bulunulan yıl, mevsim, ay sorulur.
2. Uzayda yönelim (5 puan): Yaşanılan ülke, şehir, sokak sorulur.
3. Kısa dönem hafıza (3 puan): Sık kullanılan üç kelime sorulur, kişiden aklında tutması istenir.
4. Geriye doğru sayma (5 puan): Çıkarma işlemi yaptırılır. Örneğin; 100'den geriye doğru üçer eksilterek sayınız gibi.
5. Epizodik hafıza (3 puan): 3 numaralı soruda ezberletilen üç kelimenin aradan zaman geçtikten sonra tekrar söylenmesi istenir.
6. Lisan yeteneği değerlendirilir (8 puan): Bu madde birkaç aşamalıdır: Üzerinizdeki iki cismi isimlendirin; örneğin; saat ve kalem (2 puan), bir tekerleme söyleyin (1 puan), bir cümle yazın (1

puan), şu 3 aşamalı komutu gerçekleştirin: örneğin, Bana bakın, ayağa kalkın, elinizi kaldırın (3 puan), şu cümleyi okuyun ve gerçekleştirin: örneğin; Gözlerinizi kapatın (1 puan) gibi.

7. Çizili bir şeklin kopyalanması istenir (1 puan).

Minimental test yaş ve eğitim düzeyinden etkilenir. Sekiz yıl ve üzeri eğitim almış birinde demans tanısı için 26 ve altındaki puanlar yeterli iken, 1-8 yıl arası eğitim almış bir insanda bu değer 18 ve altıdır.

Sonuç olarak:

DM'de bilişsel fonksiyonlarda bozulma izlenmektedir. Bu bozulma Tip 1 ve Tip 2 DM'de farklı paternlerde. Tip 2 DM, AH sürecini de hızlandırabilmektedir. İnsülin sinyalizasyon yolındaki bozuklukların düzeltilmesi ile sorunlar geriletebilecek gibi görünmektedir.

Glukoz metabolizmasının yanı sıra, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesi, düzenli fiziksel aktivitenin sağlanması ile oksidatif stres azaltılarak bilişsel fonksiyonların korunmasına katkı sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414-31.
2. Wrihten SA, Piroli GG, Grillo CA, Reagan LP. A look inside the diabetic brain: Contributors to diabetes-induced brain aging. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792(5):444-53.
3. Laron Z. Insulin and the brain. *Arch Physiol Biochem* 2009;115(2):112-6.
4. Kern W, Peters A, Fruehwald-Schultes B, Deininger E, Born J, Fehm HL. Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology* 2001;74(4):270-80.
5. Benedict C, Kern W, Schultes B, Born J, Hallschmid M. Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1339-44.
6. McNay EC, Cotero VE. Mini-review: impact of recurrent hypoglycemia on cognitive and brain function. *Physiol Behav* 2010;100(3):234-8.
7. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2005;28(3):726-35.
8. Convit A. Links between cognitive impairment in insulin resistance: an explanatory model. *Neurobiol Aging* 2005;26(Suppl 1):31-5.
9. Weinger K, Jacobson AM, Musen G, Lyoo IK, Ryan CM, Jimerson DC, et al. The effects of type 1 diabetes on cerebral white matter. *Diabetologia* 2008;51(3):417-25.
10. Reijmer YD, van den Berg E, Ruis C, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26(7):507-19.
11. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010 Jul 26;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666.
12. Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F, van Straaten EC, Pantoni L, Poggesi A, et al.; LADIS Study Group. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke* 2008;39(5):1414-20.
13. Tiehuis AM, van der Graaf Y, Visseren FL, Vincken KL, Biessels GJ, Appelman AP, et al. Diabetes increases atrophy and vascular lesions on brain MRI in patients with symptomatic arterial disease. *Stroke* 2008;39(5):1600-3.
14. van Harten B, de Leeuw FE, Weinstein HC, Scheltens P, Biessels GJ. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2006;29(11):2539-48.
15. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, Stern M. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2007;30(6):1544-8.
16. Tournoy J, Lee DM, Pendleton N, O'Neill TW, O'Connor DB, Bartfai G, et al. EMAS study group. Collaborators (28). Association of cognitive performance with the metabolic syndrome and with glycaemia in middle-aged and older European men: the European Male Ageing Study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26(8):668-76.

17. Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, Fisher SJ. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297(1):E194-201.
18. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Starkstein SE, Clarnette RM, Almeida OP, et al. Predictors of cognitive decline in older individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(11):2103-7.
19. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care* 2009;32(2):221-6.
20. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, McCall A, Grimm KJ, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(1):71-7.
21. Chiu SL, Cline HT. Insulin receptor signaling in the development of neuronal structure and function. *Neural Dev* 2010;5:7. doi: 10.1186/1749-8104-5-7.
22. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004;61(5):661-6.
23. Sima AA. Encephalopathies: the emerging diabetic complications. *Acta Diabetol* 2010;47(4):279-93.
24. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Minimal state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98.