

# Diyabet ve Alzheimer Hastalığı İlişkisi

## The Relationship Between Diabetes and Alzheimer's Disease

İnci KAZKAYASI,<sup>a</sup>  
Nihan BURUL BOZKURT,<sup>b</sup>  
Serdar UMA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Farmakoloji AD,  
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
<sup>b</sup>Sağlık Bakanlığı,  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu,  
Klinik Araştırmalar Dairesi,  
Ankara

Received: 15.12.2017  
Received in revised form: 15.02.2018  
Accepted: 16.02.2018  
Available online: 15.08.2018

Correspondence:  
İnci KAZKAYASI  
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Farmakoloji AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
inci.kazkayasi@hacettepe.edu.tr

**ÖZET** Diyabet ve Alzheimer hastalığı nüfusun giderek yaşlanmasıyla beraber görülme sıklığı artan iki hastalıktır. Her iki hastalık da kronik ve karmaşık yapıda olduğundan, yaşlı popülasyonda en başta gelen sağlık problemlerindedir. Alzheimer hastalığının yaşlanma, metabolik sendrom, periferik insülin direnci, yüksek kolesterol gibi bilinen birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bu çalışmada, ilgili risk faktörleri arasında yer alan diyabet üzerinde durulması amaçlanmıştır. Diyabet hastalarının Alzheimer olma ihtimali, aynı yaştaki sağlıklı kişilere kıyasla 1,5-2 kat daha fazladır. Hiperglisemi, vasküler hasar, hipoglisemi ve insülin direnci en olası patofizyolojik sebepler arasında gösterilmekle birlikte, bu ilişkinin altında yatan moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda Alzheimer tipi nörodejenerasyona, beyindeki insülin sinyal yolunda meydana gelen bozulmaların neden olduğu görüşü öne çıkmaktadır. İnsülin ya da insülin duyarlılığını artırıcı ilaçlar bilişsel fonksiyonlarda ve Alzheimer tipi nörodejenerasyonda koruyucu ya da iyileştirici olarak oldukça umut vaadeden yeni tedavi yaklaşımları gibi görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus; alzheimer hastalığı; insülin

**ABSTRACT** Both diabetes and Alzheimer's disease have an increasing incidence with burden of aging population. They are one of the leading health problems in the elderly population since both diseases are chronic and complex. Alzheimer's disease has many known risk factors such as aging, metabolic syndrome, peripheral insulin resistance and high cholesterol. In this review it was particularly focused on diabetes as one of the major risk factors. Diabetic patients are 1.5-2 times more likely to develop Alzheimer's disease compared to age matched healthy individuals. Even though hyperglycaemia, vascular damage, hypoglycaemia and insulin resistance are thought to be the most likely pathophysiological causes, the underlying molecular mechanisms of this association have not yet been fully elucidated. In recent years, impairment in the insulin signaling pathway has been suggested to be one of the prominent reasons of Alzheimer type neurodegeneration. Insulin and insulin sensitizing agents with their protecting and ameliorating properties in cognitive functions and Alzheimer type neurodegeneration have seen as highly promising treatment targets.

**Keywords:** Diabetes mellitus; Alzheimer's disease; insulin

Tıp alanındaki gelişmeler ve yaşam standartlarının yükselmesi ile birlikte ortalama insan ömrünün arttığı bilinmektedir. Yaşam süresi uzadıkça yaşlanmayla birlikte gelişen birçok hastalık ortaya çıkmaktadır. Diyabet ve Alzheimer hastalığı da yaşlandıkça görülme sıklığı artan hastalıklar arasında yer almaktadır. Her iki hastalık da kronik ve karmaşık yapıda olduğundan, yaşlı popülasyonda en başta gelen morbidite ve mortalite nedenlerindedir.<sup>1</sup>

Uluslararası Alzheimer Hastalığı Derneği'nin 2015 yılındaki raporuna göre, dünyada yaklaşık 47 milyon Alzheimer hastası olduğu öngörülmektedir.<sup>2</sup> Görülme sıklığının gittikçe artması ve tedavisinin henüz olmaması nedeni ile Alzheimer hastalığı, dünyanın başta gelen sağlık problemlerinden biridir.

Alzheimer hastalarında ciddi derecede bellek kaybı, kişilik değişiklikleri ve bilişsel fonksiyonlarda günlük yaşamı sağlıklı bir şekilde sürdüremeyecek ölçüde bozulma görülmektedir. Alzheimer hastalığı; temel patolojik bileşenler olarak beyinde hücre dışında amiloid/senil plakların, hücre içinde ise nörofibriler yumakların birikmesi ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır.<sup>3</sup> Patolojisinde sekonder olarak oksidatif stres, lipit peroksidasyonu, beyinde inflamasyon, glutaminerjik nöronların eksitotoksitesi, vasküler toksite, glial hücreler tarafından proinflamatuvar sitokinlerin üretimi, bozulmuş hücrel enerji metabolizması ve apoptotik kaskatın tetiklenmesi görülmektedir.<sup>4,5</sup> Tüm bu değişiklikler ile sinaptik bozukluklar, kolinerjik hasar, mitokondriyal fonksiyon bozuklukları ve nöronal ölümler arasında korelasyon bulunmaktadır. Beyinde biriken plaklar ve yumaklar nöronların küçülmesine, nöronal kayıplara ve nihayetinde serebral atrofiye neden olmaktadır.<sup>4,5</sup>

Amiloid beta (A $\beta$ ) plakları, amiloid prekürsör protein (APP)'in proteolitik olarak kesilmesi sonucu meydana gelen A $\beta$  peptitlerinin birikmesi ile oluşmaktadır. APP; aksonal veziküler trafikten, sinaps oluşumundan ve nöronal plastisiteden sorumlu olduğu düşünülen bir membran proteindir ve üç farklı sekretaz tarafından ( $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ ) proteolitik olarak kesilir ki hangisi tarafından kesildiği hastalığın gelişmesi açısından önemlidir. APP'nin  $\alpha$  ve  $\gamma$  sekretazlar ile kesilmesi amiloidojenik olmayan yolağı izlerken,  $\beta$  ve  $\gamma$  sekretazlarla kesilmesi amiloidojenik yolağı girmesi ve A $\beta$  birikmesi ile son bulmaktadır. Amiloidojenik yolakta  $\beta$  sekretaz-1 APP'yi C terminalinden kesmekte, bunu takiben  $\gamma$  sekretaz membrana bağlı kalan C terminal fragmanını çeşitli yerlerden keserek farklı boyutlarda A $\beta$  peptitleri oluşturur. En çok oluşanları sırasıyla 40 ve 42 aminoasitli A $\beta$ 40 ve A $\beta$ 42 peptitleridir ve bunlar oksidatif stres gibi durumlarda birikmeye meyillidirler. Hücre dışında biriken A $\beta$  plakları, membran lipitlerinin peroksidasyonuna ve hücre içine glukoz alımının bozulmasına neden olarak hücreyi apoptoza götürmektedirler.<sup>4</sup>

Tau proteini, hücre iskeletinin temel yapılarından olan mikrotübüller ile ilişkili protein ailesindedir. Tau proteinlerinin mikrotübüllerin

dinamiklerinin düzenlenmesinde, aksonal transportta ve nöritlerin uzamasında rolleri bulunmaktadır. Bu fonksiyonel rolleri proteinin bölgelerine özgül olarak ve uygun şekilde fosforile edilmesi ile düzenlenmektedir. Alzheimer hastalığında uygun olmayan şekilde fosforile edilen tau proteinleri, hücre içinde birikerek çözünmez nörofibriler yumaklar oluşturmakta ve böylece mikrotübüllerin fonksiyon kaybına, aksonal kayba ve neticede nöronal ölüme neden olmaktadır.<sup>4</sup>

Alzheimer hastalığının bilinen birçok risk faktörü bulunmaktadır ve bunların arasından yaşlanma, en temel risk faktörüdür.<sup>6,7</sup> Diğer risk faktörleri arasında diyabet, metabolik sendrom, periferik insülin direnci, obezite ve yüksek kolesterol sayılabilmektedir.<sup>8-10</sup> Bu çalışmada, risk faktörlerinden diyabet üzerinde durulması amaçlanmıştır.

Diyabet; karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasındaki bozuklukları içeren insülin salgılanmasında, insülinin hedef hücrelerdeki aktivitesinde ya da her ikisinde birden bozulma sonucu gelişen hiperglisemi ile karakterize bir endokrin hastalıktır. Diyabet; günümüzün en başta gelen sağlık sorunları arasında yer almakta olup, Dünya Sağlık Örgütü'nün yayımladığı rapora göre, 2014 yılı itibarıyla dünyada 422 milyon diyabet hastası bulunmaktadır.<sup>11</sup>

Diyabetin insüline bağımlı olan Tip 1 (Tip 1 DM) ve insüline bağımlı olmayan Tip 2 (Tip 2 DM) olmak üzere iki çeşidi mevcuttur. Pankreastaki  $\beta$  hücrelerinin otoimmün mekanizmalarla hasar görmesi Tip 1 DM ile, bozulmuş insülin salgılanması ya da karaciğer ve yağ dokusu gibi periferik organlarda insülin aktivitesine direnç gelişmesi ise Tip 2 DM ile sonuçlanmaktadır.<sup>12</sup> Diyabetin kardiyovasküler hastalıklar, nefropati, retinopati ve nöropati gibi bilinen komplikasyonlarının yanı sıra, son yıllarda beyne olan etkisi ile bilişsel fonksiyon bozukluğuna ve demansa zemin hazırlaması da birçok yeni araştırmanın konusu olmuştur.<sup>13</sup>

İnsülin direnci; insülin reseptöründe ya da sonrasındaki hücre içi yolaklarda görülen bozukluklar sonucu, insülinin fonksiyon gösterememesine bağlı olarak glukozun hücreler tarafından kullanılamamasıdır. Bu direncin neden geliştiği tam olarak bilinmese de kaslarda ve yağ dokusun-

daki insülin reseptör ekspresyonunun, insülin reseptör tirozin kinazın, insülin yanıt elemanının (IRS-I) ve fosfatidilinozitol-3-kinazın (PI3K) aktivitesinin azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>14</sup>

Diyabet hastalarının Alzheimer olma ihtimali sağlıklı kişilere göre 1,5-2 kat daha fazla olup, bu konuda geniş popülasyonlarda yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur.<sup>15-30</sup> Diyabetin Alzheimer olma riskini artırdığı klinik ya da epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmişse de altında yatan moleküler mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır. Bu çalışmaların bazılarında, insülin direncinin geliştiği ve/veya insülin üretimi azalmış olan hastalarda Alzheimer hastalığı riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>23,25,31</sup> Alzheimer hastalarının %80'inde Tip 2 DM ya da bozulmuş açlık kan şekeri olduğu bildirilmiştir.<sup>32</sup> Hem diyabette hem de Alzheimerda bellek ve davranış gibi fonksiyonlarda rol alan hipokampus ve amigdala gibi beyin bölgelerinin atrofik olduğu bilinmektedir.<sup>13</sup> Her iki hastalığın da beyindeki nörodejenerasyonu şiddetlendirecek ortak patolojik mekanizmalara sahip olduğu ileri sürülmüştür.<sup>33</sup>

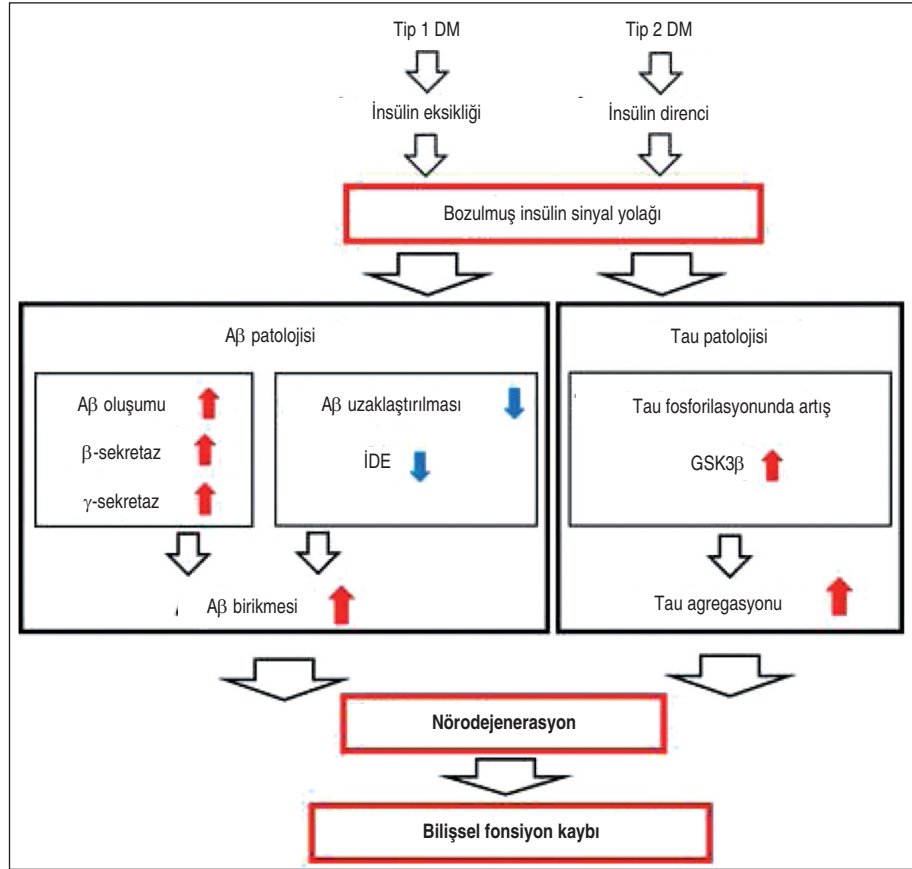
Diyabet ve Alzheimer arasındaki ilişkiyi işaret eden klinik ve epidemiyolojik çalışmaların artmasının ardından, olası hastalık mekanizmalarını inceleyen deneysel çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Diyabetin bilişsel fonksiyon bozukluğuna ve serebral hasara nasıl neden olduğu, Alzheimer ile ilişkili patolojileri nasıl başlattığı ve ilerlettiği ayrıntılı olarak incelenmiştir ve yapılan çalışmalarda hiperglisemi, vasküler hasar, hipoglisemi ve insülin direncinin en olası patofizyolojik sebepler arasında olduğu bildirilmiştir.<sup>13,34-37</sup> Ayrıca, her iki hastalıkta da oksidatif stres, vasküler disfonksiyonlar, amiloidogenez, glukoz ve yağ asidi metabolizmasında bozukluklar oluşmakta ve glikasyona ya da oksidatif modifikasyona uğramış proteinler biriktirmektedir.<sup>3,38</sup>

Diyabette Alzheimer hastalığına özgü olan nöropatolojik belirteçler de görülmektedir.<sup>31</sup> Hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM modeli transgenik sıçanların kullanıldığı bir çalışmada, her iki grupta da APP, A $\beta$ , fosfo tau gibi Alzheimer belirteçlerinin arttığı; buna karşın fosfo AKT (protein kinaz B),

fosfo glikojen sentaz kinaz-3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) gibi insülin reseptör yolağında yer alan hücre içi bileşenlerin ise azaldığı gösterilmiştir.<sup>35</sup> Tip 1 DM modeli sıçanlarda temporal korteks ve hipokampusta A $\beta$ 40 seviyesinin arttığı görülmüş ve insülin tedavisiyle kontrol seviyesine geri döndürüldüğü bildirilmiştir.<sup>39</sup> Bir diğer çalışmada, korteks ve hipokampusta tau fosforilasyonu artışı gösterilmiştir.<sup>40</sup> Alzheimerin iki patolojik belirteci olan tau fosforilasyonu ile A $\beta$  plaklarının arttığı gösterilen farelerde yapılan bir diğer çalışmada ise diyabetin bilişsel performansı bozduğu, insülin reseptör fosforilasyonunu azalttığı ve GSK3 $\beta$  aktivitesini artırdığı gösterilmiştir.<sup>33</sup> Diyabetin Alzheimer patolojisini nasıl başlattığına dair önerilen hipoteze ait şema Şekil 1'de görülmektedir.<sup>41</sup>

### ALZHEİMER HASTALIĞI TIP 3 DİYABET MİDİR?

Alzheimer hastalarının %5-10'u otozomal dominant olarak aktarılan genetik anormalliklerin neden olduğu ve erken yaşta gelişen türdendir.<sup>6</sup> Ailesel Alzheimer için APP, *presenilin-1* ve *presenilin-2* genlerindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır.<sup>42</sup> Hastaların %90-95 gibi büyük bir çoğunluğu ise geç yaşta gelişen ve nedeni bilinmeyen türdeki sporadik türdendir. Alzheimerin neden geliştiğine dair bugüne dek önerilen görüşlerden en çok kabul göreni, genetik yatkınlıkların üzerine erişkin yaşam tarzının getirdiği risk faktörlerinin eklenmesidir. Kalıtsal ve sporadik Alzheimerin etiyojileri bakımından benzerlikleri bulunmamakla birlikte, beyinde meydana gelen morfolojik son nokta ve klinik tablo aynıdır; demans belirtileri birbirinden ayırt edilememektedir. Etiyojileri farklı olup, klinik seyri benzeyen bir başka hastalık ikilisi ise Tip 1 DM ve Tip 2 DM'dir.<sup>6</sup> Tip 2 DM için, fetal hayatta doku ve organların gelişmesinde kritik olan dönemlerde yaşanan olayların uzun soluklu sonuçları olabileceği hipotezi vardır. Aynı şekilde sporadik Alzheimer için de gebeliğin son trimesterinde fetal beyne gelecek bir zararın genetik yatkınlık oluşturabileceği ve erişkinlikteki risk faktörleri de buna eklenir ise Alzheimer gelişeceği hipotezi bulunmaktadır. Bunlar temel alınarak sporadik Alzheimerin beynin diyabeti olduğu öne sürülmüştür.<sup>6</sup>



**ŞEKİL 1:** Diyabetin Alzheimer hastalığını nasıl tetiklediğine dair önerilen hipotezin şematik gösterimi. Nobuyuki Kimura'nın izniyle Türkçeleştirilmiştir.<sup>41</sup>  
DM: Diabetes mellitus; Aβ: Amiloid beta; GSK3β: Glikojen sentaz kinaz-3β; İDE: İnsülin degrade edici enzim.

Alzheimer patolojisinde uzun yıllardır Aβ ya da tau hipotezleri tartışılır iken, herkesin hem fikir olduğu bir gerçek; hastalığın ilk evrelerinden itibaren görüntüleme yöntemleriyle saptanabilen, Alzheimer duyarlı beyin bölgelerindeki nöronların glukoz kullanımında meydana gelen azalmadır.<sup>6</sup> Bunun sonucunda glukozdan adenosin trifosfat üretimi %50 oranında düşerek Alzheimerlı beyinlerde %20 enerji eksikliği ortaya çıkmakta ve bu eksiklik hastalık sürecinde giderek ilerlemektedir.<sup>6</sup> Glukoz beyin hücrelerinde enerji metabolizmasını sağlamaktadır ve nöronal glukoz metabolizması insülin sinyal iletim sisteminin kontrolü altındadır.<sup>43</sup> Bu sistemin aksaması glukoz ve enerji metabolizmasında bozukluklara yol açtığından Alzheimer gelişmesinde hayati önem taşımaktadır.<sup>6</sup> Beynin glukoz kullanımındaki azalmanın insülin reseptörünün insüline olan duyarlılığını yitirmesinden kaynaklandığı ileri sürülmüş ve buna dayanarak Alzheimer için "Tip 3 Diyabet" terimi ortaya atılmıştır.<sup>8</sup>

İnsülin sinyal iletim sisteminin nöronlar içine glukoz alımı, metabolik aktivite, sağkalım, büyüme ve plastisite açısından çok önemli olduğu bilinmektedir.<sup>8,44,45</sup> İnsülin veya insülin benzeri büyüme faktörü [insulin-like growth factor (IGF-I)] aktivitesinin inhibe edilmesi durumunda mitokondri fonksiyonlarının bozulduğu, nöronal sağkalımın azaldığı ve nöronların apoptoza sürüklendiği gösterilmiştir.<sup>5,8,44,45</sup> İnsülin, hipokampusun enerji metabolizmasında ve bellek edinmeyi kolaylaştırmada önemli role sahiptir.<sup>46</sup> Tip 1 DM modeli olan transgenik sıçanların bilişsel fonksiyonlarının gittikçe bozulduğu ve bu durumun insülinomimetik olan C-peptit ile geri döndürüldüğü bildirilmiştir.<sup>47,48</sup> İnsülinin intraserebroventriküler enjeksiyonu serebral kortekste ve hipokampusta glikolitik yolakta yer alan enzimleri aktive etmekte ve enerjice zengin fosfatların üretimini artırmaktadır.<sup>6</sup> İnsülinin sıçanlarda intraserebroventriküler, insanlarda ise intravenöz yoldan optimal dozda uygulanması, nöronların glukoz kul-

lanımını artırarak belleği iyileştirdiği gösterilmiştir. İntranazal insülin uygulanması farelerde kan glukoz düzeyini değiştirmeksizin bilişsel fonksiyonları güçlendirmiştir.<sup>49-51</sup> Aynı şekilde, Alzheimerlı hastalarda intranazal insülin uygulamasının insülinin direkt beyne ulaşmasını sağlayarak periferde insülin ve glukoz düzeylerini etkilemeksizin belleği iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>8</sup> İntranazal uygulanması, insülinin olfaktor bulbus ve perivasküler kanallar aracılığıyla beyne ulaşmasını sağlamaktadır.<sup>52</sup> Erken dönem Alzheimerda bozulan bellek performansı insülin artışı ile iyileştirilmiş, insülin artışının eşlik etmediği plazma glukoz düzeyindeki artışın performansa etki etmediği bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Beyindeki insülin büyük ölçüde pankreasın  $\beta$  hücrelerinden gelmektedir.<sup>6,53</sup> Plazmadaki insülin kan beyin bariyerini doyurulabilmekte, reseptörler aracılığıyla geçmektedir.<sup>54</sup> Periferik insülinin akut olarak yükselmesi beyinde ve beyin omurilik sıvısındaki insülin konsantrasyonunu artırır iken, sürekli hiperinsülinemi kan beyin engelindeki insülin reseptörlerinin sayısını azaltarak insülin geçişini azamaktadır.<sup>55</sup> Son zamanlarda yapılan çalışmalar, beyinde de insülin üretimi olduğunu göstermiştir.<sup>56,57</sup> Hipokampus, prefrontal korteks, entorinal korteks ve olfaktor bulbus gibi yerlerdeki piramidal nöronlar insülin sentezleyebilmektedir.<sup>58,59</sup> Serebral dolaşımdaki insülin ve IGF'nin beyin kan akımı ve enerji metabolizmasını düzenlediği, beyinde üretilen insülinin ise öğrenme ve bellek gibi fonksiyonlarda gelişen lokal ve ani ihtiyaçları karşılamada rol oynadığı ileri sürülmüştür.<sup>45</sup> Sağlıklı kişilerde bile yaşlanmayla birlikte beyindeki insülin, insülin reseptörünün bağlama kapasitesi ve reseptör sonrası yolakta yer alan tirozin kinazın aktivitesinin azalma gösterdiği belirtilmiştir.<sup>60</sup> Alzheimerlı kişilerin beyinlerinde insülin ve IGF-I düzeylerinin, bozulmuş kan-beyin engeli yüzünden azaldığı bildirilmiştir.<sup>35</sup> Periferde gelişmiş olan insülin direnci ve hiperinsülinemi kandan beyne insülin geçişinde azalmaya neden olduğundan, Alzheimerlı kişilerde beyin omurilik sıvısında insülin azalmakta ve beyin sürekli insülin eksikliği ile karşı karşıya kalmaktadır.<sup>61</sup>

Yaşlanmayla birlikte beyindeki insülin konsantrasyonu ve insülinin reseptörüne bağlanması

azalmaktadır.<sup>6</sup> Postmortem Alzheimerlı ve sağlıklı insan beyinde yapılan bir çalışmada, Alzheimerlı beyinlerde (korteks, hipokampus ve hipotalamus-tan alınan örneklerde) insülin, IGF-I ve IGF-II düzeylerinde ve ilişkili reseptörlerinde dramatik bir azalma bulunmuştur.<sup>8</sup> Aynı çalışmada, Alzheimerlı beyinlerin hipokampusunda insülin ve IGF-I reseptörlerinin fosforilasyonunun ve bu reseptörlerin hücre içi yollarında yer alan bazı proteinlerin düzeylerinin de azaldığı gösterilmiştir.<sup>8</sup> Braak derecelendirmesine göre, farklı evrelerden seçilmiş Alzheimerlı hastaların beyinlerinde insülin, IGF-I ve reseptörlerinin mRNA düzeylerinde hastalığın şiddeti ile orantılı bir azalma görülmüştür.<sup>44</sup> İnsülin reseptör sinyal yolağının bozulması PI3K-AKT yolağının aktivitesinin azalması ve GSK3 $\beta$ 'nin aktivitesinin artması, dolayısıyla tau hiperfosforilasyonu ile sonuçlanmaktadır.<sup>62-64</sup> GSK3 $\beta$  normalde aktif olan, ancak insülin sinyaliyle inaktif hâle gelen bir kinazdır.<sup>65</sup>

Diyabette gelişen beyin insülin eksikliği,  $\beta$  sekretaz ve APP'nin artışı sonucunda APP'nin kesilme reaksiyonlarını kolaylaştırarak A $\beta$  oluşumunu tetikler.<sup>31</sup> İnsülin APP'nin üretildiği yer olan Golgi ağından plazma membranına iletiminde ve A $\beta$ 'nin hücre dışına taşınmasında rol oynamaktadır.<sup>66,67</sup> Ayrıca, A $\beta$  insülin reseptörüne bağlanmak için insülinle yarışarak reseptörün otofosforilasyonunu inhibe etmektedir.<sup>68,69</sup>

Beyinde insülin direnci gelişmesine, azalmış AKT aktivitesi, artmış GSK3 $\beta$  aktivitesi ve tau hiperfosforilasyonu eşlik eder ki bunlar Alzheimerda görülen değişiklikler ile benzerlik göstermektedir.<sup>8</sup> Tau'nun fizyolojik fosforilasyonundan sorumlu başlıca kinazlar insülin ve IGF-I ile aktive olan kinazlardır.<sup>8</sup> İnsülin ve IGF-I sinyalinin bozulması sonucu GSK3 $\beta$  aktivitesinin artışı ise tau hiperfosforilasyonuna neden olmaktadır.<sup>8</sup>

İnsülin sinyal sisteminin bozulması ya da insülin direnci gelişmesi; trofik faktörleri ortadan kaldırarak, enerji metabolizmasını bozarak ve asetilkolin homeostazını da içeren, insülinin regüle ettiği genlerin ekspresyonlarını durdurarak nöronların ölümüne neden olmaktadır.<sup>45</sup> Alzheimer patolojisinde, beyindeki insülin sinyal sisteminin ve glukoz metabolizmasının bozulması nörodejenera-

tif kaskatların temelinde yer almakta ve Alzheimer bu nedenle “Tip 3 Diyabet” olarak anılmaktadır.<sup>70</sup>

Tüm bu bilgiler, insülinin beyin normal fonksiyonunu sürdürebilmesinde sahip olduğu büyük önemi işaret etmektedir. İnsülin sinyal bozukluğunun ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinazlar, siklik adenosin monofosfat yanıt elementi bağlayan protein, PI3K, AKT, rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi ve p21 ile aktive olan protein kinazlar gibi birçok proteinin aktivasyonunu azalttığı bilinmektedir.<sup>3</sup> Yaptığımız çalışmalar da diyabetin hiperglisemiden daha ziyade insülin eksikliği komponentinin Alzheimer patolojisi ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir.<sup>71</sup> Çalışmalarımızdan birinde, seladin-1 adı verilen ve Alzheimerlı beyinlerde ekspresyonunun azaldığı bilinen enzimin insülin tarafından regüle edildiği gösterilmiştir.<sup>71</sup> Diyabetin neden olduğu seladin-1 düzeyindeki azalma, Alzheimer patolojisi gelişmesinin tetiklenmesinde rol oynuyor olabilmektedir. Alzheimerda azaldığı bilinen bir başka protein olan insülin degrade edici enzim de hem insülini hem de A $\beta$ 'yı degrade etmesi ile diyabet-Alzheimer ilişkisinde üzerine çalışılan proteinlerdendir. Bir başka çalışmamızda da yine insülin eksikliğinin insülin degrade edici enzim düzeyini azalttığı gösterilmiştir.<sup>72</sup>

Her ne kadar diyabetlilerde Alzheimer hastalığı görülme sıklığı artmış olsa da aralarında net olarak ortaya konmuş bir neden-sonuç ilişkisi olduğunu söylemek zordur. Ancak, diyabet Alzheimer için önemli bir risk faktörüdür. Bugüne dek yapılan birçok çalışma, beyin insüline ve dolayısıyla yeterli glukoz ve enerji metabolizmasına ulaşmasındaki sorunun altını çizmektedir. Bu da intranasal insülin uygulaması ile beyin insülin eksikliğinin dışarıdan giderilmesi gibi Alzheimer için yeni tedavi yaklaşımlarının düşünülmesine yol açmıştır.<sup>73,74</sup> Benzer şekilde, insülin duyarlılığını artıran ilaçlar da Alzheimer hastalığının önlenmesinde ya da tedavisinde umut vermektedir.<sup>9,75-77</sup>

## SONUÇ

Gerek diyabet gerekse Alzheimer toplumda çok sık görülen kronik hastalıklardır. Günümüzde hâlen radikal tedavilerinin olmaması hastalara, hasta yakınlarına ve uzun vadede ülkelerin ekonomilerine ağır yük oluşturmaktadır. Bu nedenle Alzheimer hastalığının tedavisi, önlenmesi, seyrinin hafifletilmesi ya da hastaların yaşam kalitesinin artırılması için yeni yaklaşımların geliştirilmesi oldukça önemlidir. İnsülin ya da insülin duyarlılığını artırıcı ilaçlar bu yeni yaklaşımlardan biri olarak önümüzdeki yıllarda yapılacak Alzheimer araştırmalarının konusu olacak gibi gözükmektedir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** İnci Kazkayası, Nihan Burul-Bozkurt, Serdar Uma; **Tasarım:** İnci Kazkayası, Nihan Burul-Bozkurt, Serdar Uma; **Denetleme/Danışmanlık:** İnci Kazkayası, Nihan Burul-Bozkurt, Serdar Uma; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** İnci Kazkayası, Nihan Burul-Bozkurt; **Analiz ve/veya Yorum:** İnci Kazkayası, Nihan Burul-Bozkurt, Serdar Uma; **Kaynak Taraması:** İnci Kazkayası, Nihan Burul-Bozkurt, Serdar Uma; **Malzemenin Yazımı:** İnci Kazkayası, Nihan Burul-Bozkurt, Serdar Uma; **Eleştirel İnceleme:** İnci Kazkayası, Nihan Burul-Bozkurt, Serdar Uma; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Nihan Burul-Bozkurt, Serdar Uma; **Malzemeler:** İnci Kazkayası, Nihan Burul-Bozkurt.

## KAYNAKLAR

1. Qiu WQ, Folstein MF. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiol Aging* 2006;27(2):190-8.
2. Alzheimer's Disease International. In: Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M, et al; eds. *World Alzheimer Report 2015*. London: Alzheimer's Disease International (ADI); 2015. p.87.
3. Maher PA, Schubert DR. Metabolic links between diabetes and Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2009;9(5):617-30.
4. Mathew A, Yoshida Y, Maekawa T, Kumar DS. Alzheimer's disease: cholesterol a menace? *Brain Res Bull* 2011;86(1-2):1-12.
5. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 2005;7(1):63-80.
6. Hoyer S. The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer disease: an update. *J Neural Transm (Vienna)* 2002;109(3):341-60.
7. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010;362(4):329-44.
8. de la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005;7(1):45-61.
9. de la Monte SM. Contributions of brain insulin resistance and deficiency in amyloid-related neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Drugs* 2012;72(1):49-66.
10. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322(7300):1447-51.
11. World Health Organization (WHO). Improving access to insulin and oral medicines for diabetes, Moldova. *Global Reports on Diabetes*. Geneva: WHO Press; 2016. p.59.
12. Joslin EP. Joslin's diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir G, King G, Jacobson A, Smith R, Moses A, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1209.
13. S Roriz-Filho J, Sá-Roriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC, Chaves ML, et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792(5):432-43.
14. Virkamäki A, Ueki K, Kahn CR. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 1999;103(7):931-43.
15. 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.
16. Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Frier BM. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care* 1997;20(3):438-45.
17. 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.
18. Brayne C, Gill C, Huppert FA, Barkley C, Gehlhaar E, Gurling DM, et al. Vascular risks and incident dementia: results from a cohort study of the very old. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9(3):175-80.
19. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995;45(6):1161-8.
20. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ; Honolulu-Asia Aging S. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002;51(4):1256-62.
21. MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14(2):77-83.
22. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology* 2004;63(7): 1181-6.
23. Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, et al. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1997;145(4):301-8.
24. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63(7):1187-92.
25. 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.
26. Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol* 1989;25(4):317-24.
27. Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: a key role for oxidative stress in brain. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842(9):1693-706.
28. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig* 2013;4(6):640-50.
29. Dominguez RO, Pagano MA, Marschoff ER, González SE, Repetto MG, Serra JA. Alzheimer disease and cognitive impairment associated with diabetes mellitus type 2: associations and a hypothesis. *Neurologia* 2014;29(9):567-72.
30. Zhang J, Chen C, Hua S, Liao H, Wang M, Xiong Y, et al. An updated meta-analysis of cohort studies: diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;124:41-7.
31. Derakhshan F, Toth C. Insulin and the brain. *Curr Diabetes Rev* 2013;9(2):102-16.
32. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes* 2004;53(2):474-81.
33. Jolivald CG, Hurford R, Lee CA, Dumaop W, Rockenstein E, Masliah E. Type 1 diabetes exaggerates features of Alzheimer's disease in APP transgenic mice. *Exp Neurol* 2010;223(2):422-31.
34. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5(1):64-74.
35. Li ZG, Zhang W, Sima AA. Alzheimer-like changes in rat models of spontaneous diabetes. *Diabetes* 2007;56(7):1817-24.
36. Wijesekera N, Gonçalves RA, De Felice FG, Fraser PE. Impaired peripheral glucose homeostasis and Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* Doi: 10.1016/j.neuropharm. [Epub ahead of print].
37. Ribe EM, Lovestone S. Insulin signalling in Alzheimer's disease and diabetes: from epidemiology to molecular links. *J Intern Med* 2016;280(5):430-42.
38. Arab L, Sadeghi R, Walker DG, Lue LF, Sabaigh MN. Consequences of aberrant insulin regulation in the brain: can treating diabetes be effective for Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol* 2011;9(4):693-705.
39. Liu Y, Liu H, Yang J, Liu X, Lu S, Wen T, et al. Increased amyloid beta-peptide (1-40) level in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuroscience* 2008;153(3):796-802.

40. Kim B, Backus C, Oh S, Hayes JM, Feldman EL. Increased tau phosphorylation and cleavage in mouse models of type 1 and type 2 diabetes. *Endocrinology* 2009; 150(12):5294-301.
41. Kimura N. Diabetes mellitus induces Alzheimer's disease pathology: histopathological evidence from animal models. *Int J Mol Sci* 2016;17(4):503.
42. Takeda S, Sato N, Rakugi H, Morishita R. Molecular mechanisms linking diabetes mellitus and Alzheimer disease: beta-amyloid peptide, insulin signaling, and neuronal function. *Mol Biosyst* 2011;7(6):1822-7.
43. Uemura E, Greenlee HW. Insulin regulates neuronal glucose uptake by promoting translocation of glucose transporter GLUT3. *Exp Neurol* 2006;198(1):48-53.
44. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis* 2005;8(3): 247-68.
45. de la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep* 2009;42(8): 475-81.
46. Craft S, Newcomer J, Kanne S, Dagogo-Jack S, Cryer P, Sheline Y, et al. Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996;17(1):123-30.
47. Li ZG, Zhang W, Grunberger G, Sima AA. Hippocampal neuronal apoptosis in type 1 diabetes. *Brain Res* 2002;946(2):221-31.
48. Sima AA, Li ZG. The effect of C-peptide on cognitive dysfunction and hippocampal apoptosis in type 1 diabetic rats. *Diabetes* 2005;54(5):1497-505.
49. Park CR, Seeley RJ, Craft S, Woods SC. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiol Behav* 2000;68(4):509-14.
50. Craft S, Asthana S, Cook DG, Baker LD, Cherrier M, Purganan K, et al. Insulin dose-response effects on memory and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease: interactions with apolipoprotein E genotype. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(6):809-22.
51. Marks DR, Tucker K, Cavallin MA, Mast TG, Fadool DA. Awake intranasal insulin delivery modifies protein complexes and alters memory, anxiety, and olfactory behaviors. *J Neurosci* 2009;29(20):6734-51.
52. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minooshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 2012;69(1):29-38.
53. Messier C, Teutenberg K. The role of insulin, insulin growth factor, and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease. *Neural Plast* 2005;12(4):311-28.
54. Banks WA. The source of cerebral insulin. *Eur J Pharmacol* 2004;490(1-3):5-12.
55. Wallum BJ, Taborsky GJ Jr, Porte D Jr, Figlewicz DP, Jacobson L, Beard JC, et al. Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusions in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(1):190-4.
56. Gerozissis K. Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions. *Cell Mol Neurobiol* 2003;23(1):1-25.
57. Nemoto T, Toyoshima-Aoyama F, Yanagita T, Maruta T, Fujita H, Koshida T, et al. New insights concerning insulin synthesis and its secretion in rat hippocampus and cerebral cortex: amyloid-beta1-42-induced reduction of proinsulin level via glycogen synthase kinase-3beta. *Cell Signal* 2014;26(2):253-9.
58. Plata-Salamán CR. Insulin in the cerebrospinal fluid. *Neurosci Biobehav Rev* 1991;15(2):243-58.
59. Schechter R, Abboud M. Neuronal synthesized insulin roles on neural differentiation within fetal rat neuron cell cultures. *Brain Res Dev Brain Res* 2001;127(1):41-9.
60. Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Humrich J, Lauffer S, et al. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 1998;105(4-5):423-38.
61. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* 1998;50(1):164-8.
62. Schubert M, Gautam D, Surjo D, Ueki K, Baudler S, Schubert D, et al. Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(9):3100-5.
63. Schubert M, Brazil DP, Burks DJ, Kushner JA, Ye J, Flint CL, et al. Insulin receptor substrate-2 deficiency impairs brain growth and promotes tau phosphorylation. *J Neurosci* 2003;23(18): 7084-92.
64. Grünblatt E, Salkovic-Petrisic M, Osmanovic J, Riederer P, Hoyer S. Brain insulin system dysfunction in streptozotocin intracerebroventricularly treated rats generates hyperphosphorylated tau protein. *J Neurochem* 2007;101(3): 757-70.
65. Cross DA, Alessi DR, Cohen P, Andjelkovich M, Hemmings BA. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature* 1995;378(6559): 785-9.
66. Gasparini L, Gouras GK, Wang R, Gross RS, Beal MF, Greengard P, et al. Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling. *J Neurosci* 2001;21(8):2561-70.
67. Gasparini L, Netzer WJ, Greengard P, Xu H. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci* 2002;23(6):288-93.
68. Ling X, Martins RN, Racchi M, Craft S, Helmerhorst E. Amyloid beta antagonizes insulin promoted secretion of the amyloid beta protein precursor. *J Alzheimers Dis* 2002;4(5): 369-74.
69. Xie L, Helmerhorst E, Taddei K, Plewright B, Van Bronswijk W, Martins R. Alzheimer's beta-amyloid peptides compete for insulin binding to the insulin receptor. *J Neurosci* 2002; 22(10):RC221.
70. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol* 2018;14(3): 168-81.
71. Kazkayasi I, Ismail MA, Parrado-Fernandez C, Björkhem I, Pekiner C, Uma S, et al. Lack of insulin results in reduced seladin-1 expression in primary cultured neurons and in cerebral cortex of STZ-induced diabetic rats. *Neurosci Lett* 2016;633:174-81.
72. Kazkayasi I, Burul-Bozkurt N, Ismail MA, Merino-Serrais P, Pekiner C, Cedazo-Minguez A, et al. Insulin deprivation decreases insulin degrading enzyme levels in primary cultured cortical neurons and in the cerebral cortex of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Pharmacological Reports* Doi: 10.1016/j.pharep. 2018.01.008. [Epub ahead print].
73. Ribarić S. The rationale for insulin therapy in Alzheimer's disease. *Molecules* 2016; 21(6).
74. Shemesh E, Rudich A, Harman-Boehm I, Cukierman-Yaffe T. Effect of intranasal insulin on cognitive function: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(2): 366-76.
75. de la Monte SM, Tong M, Lester-Coll N, Plater M Jr, Wands JR. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006;10(1):89-109.
76. Vieira MNN, Lima-Filho RAS, De Felice FG. Connecting Alzheimer's disease to diabetes: underlying mechanisms and potential therapeutic targets. *Neuropharmacology* 2017 Nov 10. Doi: 10.1016/j.neuropharm. 2017.11.014. [Epub ahead print].
77. Pardeshi R, Bolshette N, Gadhve K, Ahire A, Ahmed S, Cassano T, et al. Insulin signaling: an opportunistic target to minimize the risk of Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology* 2017;83:159-71.