

Tip 2 Diabetes Mellitus Beyin Dokusunda Hacim Değişimlerine Etki Eder

Murat Akarsu ©
Gülde Yürüyen ©

Type 2 Diabetes Mellitus Affects Volume Changes In Brain Tissue

Öz

Amaç: Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), yapısal beyin anormallikleri ile ilişkilidir. T2DM; beyaz madde (WM) ve gri madde (GM) mikro-yapısında yaptığı bozukluklar yoluyla bilişsel işlevlerde gerileme ve demansa neden olabilir. Yaptığımız çalışmada, T2DM tanılı hastalarda beyindeki ak madde ve gri maddedeki yapısal değişiklikleri inceleyerek diyabet süresiyle ilişkisini araştırdık.

Yöntem: Polikliniğimizde T2DM tanısıyla takip edilen hastalar ile kronik hastalık öyküsü olmayan, rutin kontrol amaçlı kranial MR'ı çekilmiş hastalar incelemeye tabi tutuldu. Kranial MR'a ait T sekansına ait görüntüler "volBrain Volumetry Report, version 1.0" programı kullanılarak beyin ak madde, gri madde, cerebellum, caudat nukleus, talamus, putamen, hippocampus ve globus pallidum ile lateral ventrikül volümleri analiz edildi ve bu parametrelerdeki değişikliklerle diyabet süresi ile rutin biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: T2DM ve kontrol grupları arasında laboratuvar verileri benzer özellikteydi. Açlık plazma glukozu ve HbA1c beklendiği gibi T2DM grubunda daha yüksekti (Tablo 1). Kranial MR yoluyla ölçülen beyin hacimlerden; total beyin hacmi, ak madde hacmi, serebrum, caudat ve talamus nukleus volümleri T2DM grubunda daha düşük olarak saptandı. Bakılan ak madde/gri madde oranı T2DM grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,004$).

Sonuç: Tip 2 diabetes mellitus beyindeki yapısal değişikliklerle sıkı bir ilişki içindedir. Total beyin volümü, ak madde, gri madde, lateral ventriküller ve nukleuslar diyabetten en fazla etkilenen kısımlardır.

Anahtar kelimeler: tip 2 diabetes mellitus, ak madde, gri madde, ak madde gri madde oranı, caudat volümü

ABSTRACT

Objective: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with structural brain anomalies. T2DM, may cause cognitive impairment and dementia by causing microstructural disorders in white matter and gray matter. In our study, we investigated the structural changes in white matter and gray matter in the brain and their relation with diabetes duration in T2DM patients.

Method: Patients followed up with T2DM in our outpatient clinic and patients with cranial MRIs obtained for routine control and without any history of chronic disease were included in the study. White matter, gray matter, cerebellum, caudate nucleus, thalamus, putamen, hippocampus, globus pallidum and the lateral ventricular volumes were analyzed in images of T-sequence of cranial MRI Using the 'volBrain volumetry report, version 1.0' program. Variations in this parameters and relation between duration of diabetes, severity of diabetes and routine biochemical parameters were examined.

Results: Laboratory data of T2DM patients and control group were comparable. Fasting blood glucose and HbA1c values were higher in T2DM patients as expected (Table 1). The brain volumes that measured by cranial MR; including volumes of total brain, white matter, cerebrum, caudate and thalamic nuclei were found to be lower in T2DM group. White matter / gray matter ratio was significantly lower in the T2DM group ($p=0,004$).

Conclusion: There is a strong association between type 2 diabetes mellitus and structural changes in brain. Mostly total brain volume, white matter, grey matter, lateral ventricles, caudate, and thalamic nuclei were affected from diabetes.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, white matter, gray matter, white matter gray matter ratio, caudate volume

Alındığı tarih: 10.05.2019

Kabul tarihi: 05.08.2019

Yayın tarihi: 30.09.2019

Murat Akarsu

S.B.Ü. Okmeydanı EAH

İç Hastalıkları Kliniği

Şişli, İstanbul - Türkiye

✉ muratakarsu_79@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-2675-4252

G. Yürüyen 0000-0002-7757-696X

S.B.Ü. Fatih Sultan Mehmet EAH

İç Hastalıkları Kliniği

Atakent, İstanbul - Türkiye

GİRİŞ

Tip 2 diabetes mellitus prevalansı giderek artan, özellikle orta ve yaşlı popülasyonu etkileyen kronik metabolik bir hastalıktır. T2DM'un komplikasyonları iyi bilinmekte ve diyabetin ilk yıllarından itibaren bu komplikasyonların gelişimi önlenmeye çalışılmaktadır. Kan şekerinin sıkı regülasyonu ve komplikasyonlarla etkin mücadele ile diyabete bağlı mortalite oranı azalmıştır ⁽¹⁾.

Bu sonuç, T2DM seyirinde sık olarak görülmeyen ancak artan yaşam süresinin uzaması ile birlikte bazı yeni komplikasyonların görülme sıklığını arttırmıştır. Diyabette beyindeki yapısal değişiklikler, demans ve bilişsel bozukluklar bu kategoriye girebilir. Son yıllarda diyabete bağlı beyin dokusunda strüktürel değişikliklerinin görülmesi çalışmaların bu alana yoğunlaşmasını sağlamıştır ⁽²⁾. Yapılan birçok çalışmada, T2DM'nin özellikle artan yaşlı popülasyonda beyin yaşlanması ve bilişsel gerilemeyi hızlandırdığı ve bunama riskini artırdığı gösterilmiştir ⁽³⁾.

T2DM; hipoglisemi, hiperglisemi, insülin direnci gibi diyabete özgü faktörlerle ya da hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite olmak üzere vasküler fenomen zemininde mikro ve makrovasküler komplikasyonlara yol açarak beyin bilişsel fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Oksidatif stres, kronik inflamasyon; serebral inflamasyona ve nörotransmitterlerde değişikliklere yol açarak, vasküler fenomenin kranial etkilerine katkı yapabilir. Bilindiği gibi T2DM ve insülin direnci, oksidatif stresle ilişkilidir ⁽¹⁴⁾. Reaktif oksijen radikallerinin lipitlere, proteinlere ve DNA'ya zarar vermesi sonucunda nöron hasarı ve segmental demiyelinizasyona neden olduğu bulunmuştur ⁽⁵⁾. Olasılıkla tek bir faktör yerine bu faktörlerin bileşimi nörona homeostazi bozarak beyindeki bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilemektedir.

İlerleyen yaşla birlikte Tip 2DM'de serebral vasküler ve nörodejeneratif faktörlerin etkisinin arttığı gösterilmiştir. Bu etkiler; subkortikal infarktlar, beyaz ve gri cevher lezyonları, serebral mikro kanama odaklarına

neden olur. Total beyin volümü, gri madde, ak madde volüm kayıpları beyindeki lobe ve lokal dejenerasyonun radyolojik belirteçleridir. Tip 2 diyabetli genç erişkinlerde yapılan çalışmalarda ise, diyabetin beyinde hipokampus ve prefrontal bölge hacimlerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, diyabetik obez ergenlere göre daha yüksek global serebral atrofiye uğradıkları bildirilmiştir. Bu veriler tip 2 diyabetli yetişkinler için bildirilen verilerle benzerdir ⁽⁶⁻¹⁰⁾. İnsan beyinde beyaz cevher (WM) ve gri cevher (GM) bölgeleri, bilgi aktarımı ve bilişsel işlevlerin işlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle, WM'deki yapısal bozukluklar, bilişsel işlev kusurlarına yol açabilir. Son yıllarda beyin hasarını göstermede ak madde/gri madde oranı (WM/GM ratio) sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda her iki gruptaki WM/GM oranını diğer parametrelerle birlikte inceledik.

Kranial MR'ın T sekansı, beyindeki mikro yapısal değişikliklerin belirlenmesinde önemli bilgiler verebilir. Yapılan bir çalışmada, T2DM hastalarında kranial MR'da frontal ve temporal WM'de mikro yapısal anormallikler görülmüş ve bu sonuçlar bellek performansı ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, temporal bölgedeki WM'nin T2DM'nin beyindeki hasar verici etkilerine karşı daha fazla savunmasız olduğu ortaya çıkarılmıştır ⁽¹¹⁾. T2DM hastalarında beyindeki yapısal değişikliklerin henüz prediyabet safhasında başladığı belirlenmiştir ⁽¹²⁾. Bu durum, diyabetin makrovasküler komplikasyonları ortaya çıktığında, T2DM ile ilişkili bilişsel işlev bozukluklarının zaten var olabileceği anlamına gelir. Bu nedenle herhangi bir mikro ve makrovasküler komplikasyonun saptanmadığı prediyabet döneminde kan şekeri regülasyonunun sağlanmasına önem verilmelidir. Enerjik takip ve tedavi yaklaşımları kognitif bozukluklar henüz ortaya çıkmadan yapısal beyin hasarlarını engelleyebilir.

Yaptığımız çalışmada, T2DM ile yapısal beyin hasarı arasındaki ilişkiyi incelemeyi ve güncel verilere ulaşmayı amaçladık. Çalışmamızda, beyin farklı bölgele-
rindeki volüm değişimlerini ve WM/GM oranı ile T2DM ilişkisini inceledik.

GEREÇ ve YÖNTEM

T2DM tanılı 33 hasta (49±8 yaş) ve 42 sağlıklı gönüllü kontrol (46±8 yaş) grubuna ait retrospektif hasta dosyasına ait laboratuvar verileri (açlık glukozu, HbA1c, üre, kreatinin, AST, ALT, HDL- kolesterol, LDL- kolesterol, trigliserid, total kolesterol) ile kranial manyetik rezonans - T sekansına ait görüntüler "volBrain Volumetry Report, version 1.0" programı kullanılarak beynin ak madde, gri madde, serebellum, kaudat nukleus, talamus, putamen, hipokampus, globus pallidum, amigdala ile lateral ventrikül volümleri analiz edildi.

Katılımcılar

Otuz üç T2DM tanılı hasta (49±8 yaş) ve 42 sağlıklı gönüllü kontrol (46±8 yaş) grubu, retrospektif olarak hasta dosyasına ait veriler sonucunda çalışmaya dâhil edildi. T2DM tanısı için, 2018 Amerikan Diyabet Derneği'nin klinik uygulama önerileri kılavuzu esas alındı. Periferik nöropati, retinopati ve nefropati gibi T2DM ile ilişkili komplikasyonları olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Hem T2DM hem de kontrol grubu için dışlanma kriterleri: bilişsel durumu etkileyebilecek psikiyatrik veya nörolojik bozukluk tanısı almış olmak, serebrovasküler olay sonrası MR çekilmiş olması, MR görüntülerinde gözle görülür beyaz maddede kitle lezyonları, santral veya periferik damar hastalığına ait tanısal verilerin olması, miyokard enfarktüsü nedeniyle takip ve tedavi almış olmak, alkol veya uyuşturucu kullanımına ait tanısal verilerin olması, hiperlipidemi ve hipertansiyon tanısına ait verilerin olması veya antihiperlipidemik ilaç kullanımının olması idi. Çalışmamız için 31.10.2018 tarih ve 48670771 numaralı Etik Kurul onayı alınmıştır.

Manyetik Rezonans Görüntülemesinin Değerlendirilmesi

Polikliniğimize kronik hastalık öyküsü olmayan, rutin kontrol amaçlı polikliniğe başvuran ve dışlanma kriteri göz önünde tutularak kranial MR'ı çekilmiş hastalar incelemeye tabi tutuldu. Kranial MR'a ait T

sekansına ait görüntüler "volBrain Volumetry Report, version 1.0" programı kullanılarak beynin ak madde, gri madde, serebellum, kaudat nukleus, talamus, putamen, hipokampus ve globus pallidum ile lateral ventrikül volümleri analiz edildi ve bu parametrelerdeki değişikliklerle diyabet süresi, diyabetin şiddeti ile rutin biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki incelendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 25.0 sürümü (IBM SPSS statistics for Macintosh, Version 25.0, Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorow Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklar normal dağılım gösterenler bağımsız örneklem t-testi ve Fisher exact testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Laboratuvar verilerinin birbiri ile korelasyonunu değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel analizler arasındaki sonuçlar ortalama±standart sapma (SD) olarak verildi. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde p değerinin <0,05 olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta (T2DM grubu) ve kontrol grubu arasında laboratuvar verileri benzer özellikteydi. Açlık plazma glukozu ve HbA1c beklendiği gibi hasta grubunda daha yüksekti (Tablo 1). Kranial MR yoluyla ölçülen beyin hacimlerinden; total beyin volümü, ak madde hacmi, serebrum hacmi, kaudat nukleus hacmi ve ak madde/gri madde oranı hasta grubunda daha düşük olarak saptandı (Şekil 1). WM volümü azalmış ve lateral ventrikül volümü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olarak saptandı (Tablo 2, Şekil 2, Resim 1 ve 2). Gruplar arasında gri cevher hacimleri yönünden yapılan değerlendirmede T2DM grubunda azalma olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2). Ancak Şekil 4'te görüldüğü gibi GM hacmi diyabet süresi ile ters orantılıdır. Hasta grubunda diyabet yaşı 10 yıl ve üzeri ile 10 yılın altında olan

Tablo 1. T2DM ile kontrol grubunun karşılaştırması. Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (değer aralığı) olarak verilmiştir ⁽¹⁾.

| | T2DM Grubu ⁽²⁾ | Kontrol Grubu | p |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------|
| Yaş (yıl) | 49±8 ⁽⁴⁾ | 46±8 | 0,051 |
| BMI (kg/m ²) | 28±4 | 28±4 | 0,461 |
| Açlık glukozu (mg/dL) | 202±73 | 84±9 | 0,001 |
| HbA1C (%) | 9,4±1 | 5,6±0,7 | 0,001 |
| Üre (mg/dL) | 37±13 | 28±9 | 0,055 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,9±0,2 | 0,9±0,2 | 0,180 |
| AST (U/L) | 19±4 | 19±5 | 0,789 |
| ALT (U/L) | 20±6 | 19±5 | 0,464 |
| HDL (mg/dL) | 47±10 | 44±12 | 0,245 |
| LDL (mg/dL) | 124 (41-210) ⁽⁵⁾ | 117 (72-202) ⁽³⁾ | 0,230* |
| TG (mg/dL) | 153±61 | 149±61 | 0,749 |
| Total kolesterol (mg/dL) | 190±37 | 195±33 | 0,873 |

* *Man Whitney U testi* ⁽³⁾**Tablo 2. Kranial MR'da tip 2 DM grubu ve kontrol grubuna ait beyin volümlerinin karşılaştırılması. Veriler ortalama ± standart sapma ve ortanca (değer aralığı) olarak verilmiştir.**

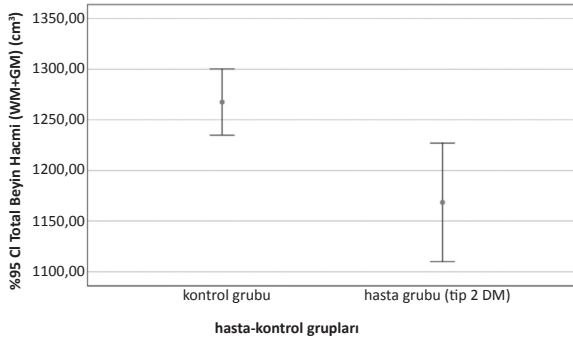
| | T2DM Grubu | Kontrol Grubu | p |
|---|------------|---------------|--------|
| Beyin (WM+GM) volümü (cm ³) | 1169±165 | 1268±105 | 0,002 |
| Ak madde volümü (cm ³) | 424±50 | 510±82 | 0,001 |
| Gri madde volümü (cm ³) | 743±142 | 758±104 | 0,621 |
| Serebrum volümü (cm ³) | 999±161 | 1108±96 | 0,001 |
| Serebellum volümü (cm ³) | 139±11 | 136±10 | 0,584 |
| Lateral ventrikül volümü (cm ³) | 21 (2-26) | 21 (17-28) | 0,001* |
| Kaudat nükleus volümü (cm ³) | 5 (4-16) | 6 (5-8) | 0,016* |
| Putamen nükleus volümü (cm ³) | 7±2 | 8±1 | 0,304 |
| Talamus nükleus volümü (cm ³) | 9±3 | 9±2 | 0,351 |
| Hipokampus volümü (cm ³) | 8±2 | 7±2 | 0,065 |
| Globus pallidum volümü (cm ³) | 2 (1-3) | 2 (1-3) | 0,962* |
| Amigdala volümü (cm ³) | 1±1 | 1±1 | 0,062 |
| Ak madde/Gri madde oranı (%) | 0,6±0,2 | 0,6±0,1 | 0,004 |

* *Man Whitney U testi***Tablo 3. Tip 2 DM hastalardan diyabet süresi 10 yıl ve üzeri olan hastalar ile 10 yıldan az olan hastalara ait beyin volümlerinin karşılaştırılması. Veriler ortanca (değer aralığı) olarak verilmiştir.**

| | diyabet yaşı 10 yıl ve üzeri hastalar | diyabet yaşı 10 yıldan az olan hastalar | p |
|---|---------------------------------------|---|-------|
| WM+GM volümü (cm ³) | 1143 (899-1502) | 1092 (970-1580) | 0,145 |
| WM volümü (cm ³) | 426 (357-523) | 418 (355-521) | 0,885 |
| GM volümü (cm ³) | 743 (521-1041) | 675 (591-1057) | 0,032 |
| WM/GM oranı | 0,6 (0,5-0,7) | 0,6 (0,4-0,8) | 0,305 |
| Serebrum volümü (cm ³) | 954 (837-1354) | 986 (548-1284) | 0,331 |
| Serebellum volümü (cm ³) | 127 (103-174) | 125 (107-167) | 0,652 |
| Lateral ventrikül volümü (cm ³) | 13 (2-82) | 22 (3-42) | 0,117 |
| Putamen volümü (cm ³) | 7 (5-9) | 7 (5-12) | 0,234 |
| Talamus volümü (cm ³) | 8 (6-14) | 8 (6-19) | 0,264 |
| Hipokampus volümü (cm ³) | 6-13 / 7 | 8 (6-11) | 0,231 |
| Globus pallidum volümü (cm ³) | 2 (1-2) | 2 (1-3) | 0,364 |
| Amigdala volümü (cm ³) | 1 (0,3-2) | 1 (1-2) | 0,368 |
| Kaudat volümü (cm ³) | 4 (4-16) | 6 (4-11) | 0,029 |

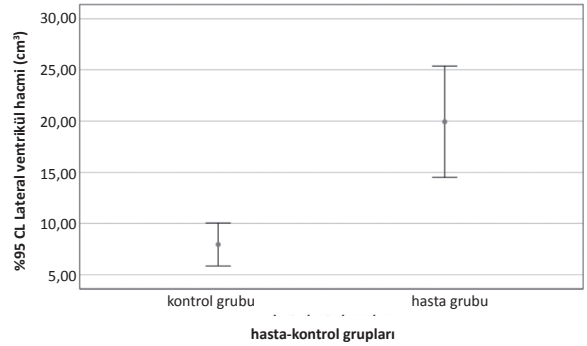
hastaların beyin volümleri karşılaştırıldığında kaudat nükleus hacimleri diyabet süresiyle ilişkili idi (p: 0,029) (Tablo 3). Şekil 5'te HbA1c ile beyin hacmi arasındaki ilişki simple scatter tablosu ile gösterilmiştir.

tir. Yapılan regresyon analizinde, gri madde hacimlerinin diyabet yaşı ve HbA1c ile bağıntı analizi r2 değeri: 0,010 ve p değeri: 0,002 olarak değerlendirilmiştir.



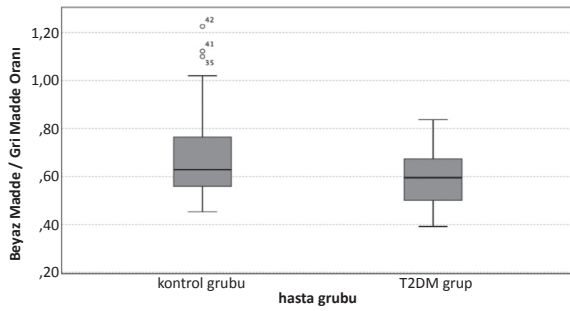
Şekil 1. Kontrol grubu ve tip 2 DM hastalarına ait beyin volümlerinin (ak madde + gri madde hacimleri) Simple Error Bar şemasıyla karşılaştırılması.

Tip 2 DM hasta grubunda kontrol grubuna göre total beyin volümünün (ak madde+gri madde) azaldığı görülmektedir.



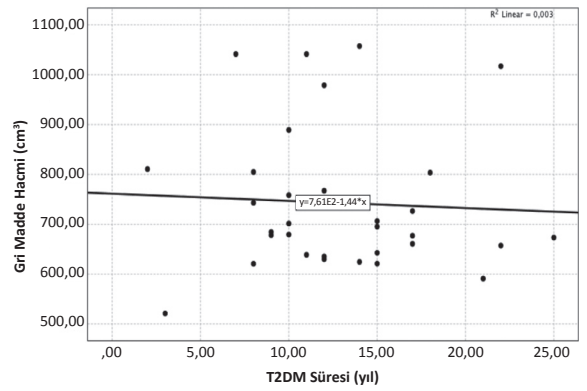
Şekil 2. Kontrol grubu ve tip 2 DM hastalarına ait lateral ventrikül hacimlerinin Simple Error Bar şemasıyla karşılaştırılması.

Tip 2 DM hasta grubunda kontrol grubuna göre lateral ventrikül volümünün belirgin olarak arttığı görülmektedir.

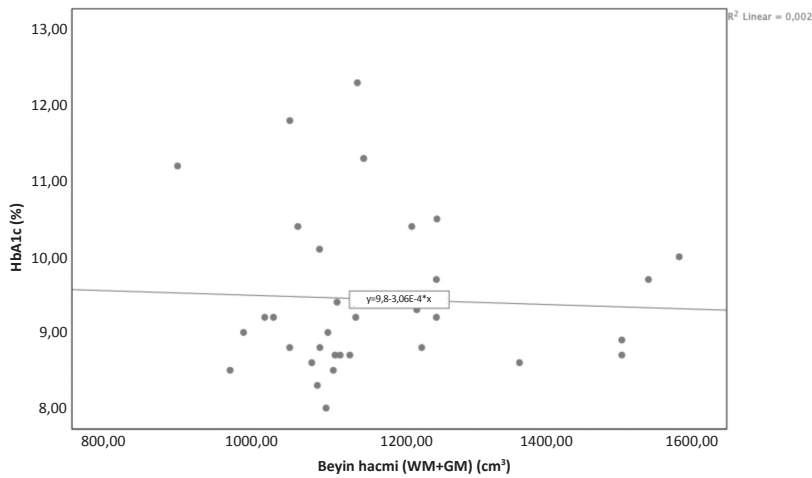


Şekil 3. Kontrol grubu ve tip 2 DM hastalarına ait ak madde/gri madde oranlarının box-spot şema ile karşılaştırılması.

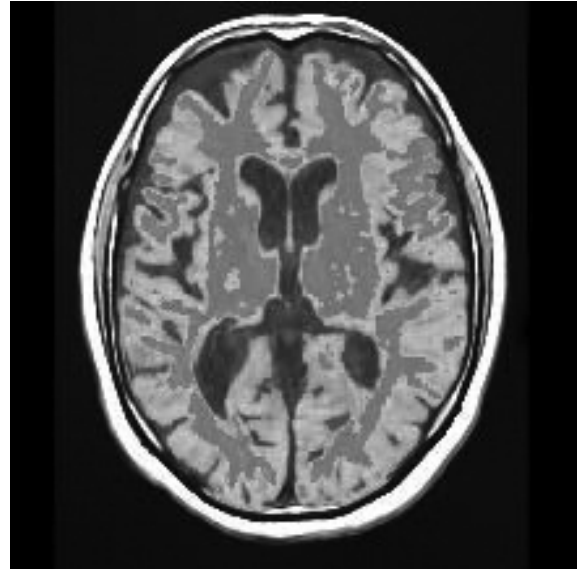
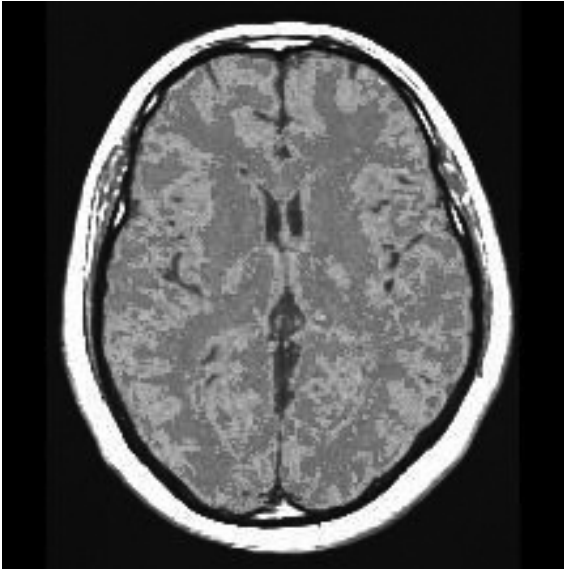
Tip 2 DM hasta grubunda kontrol grubuna göre ak madde / gri madde oranının azaldığı görülmektedir.



Şekil 4. Tip 2 DM hastalarda, gri madde hacimlerinin diyabet yaşıyla ilişkisinin simple scatter şemasıyla gösterilmesi.

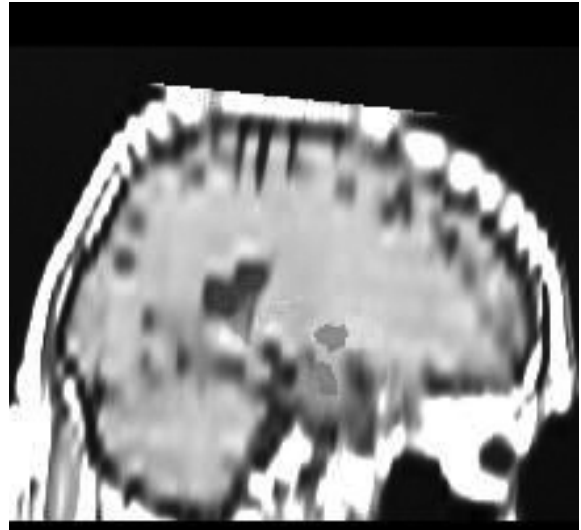
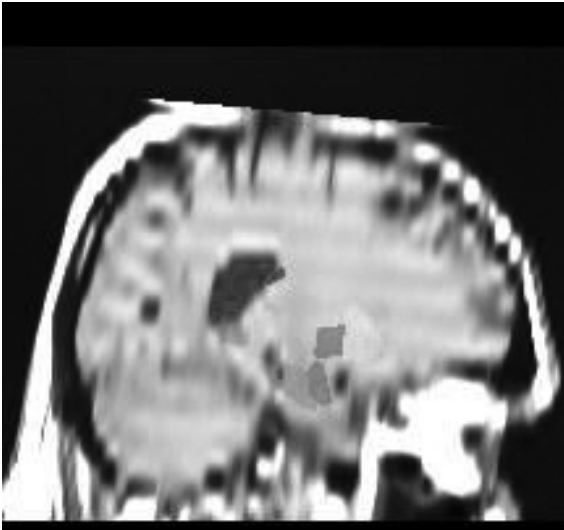


Şekil 5. Tip 2 DM tanılı hastalarda HbA1c (%) ile beyin hacmi (WM+GM) (cm³) arasındaki ilişkiyi gösteren simple scatter tablosu.



Resim 1. Ak madde ve gri maddenin kontrol grubu ve tip 2 DM hastasında kranial MR görüntüsü.

Kontrol grup (soldaki resim) ve tip 2 DM hastasına (sağdaki resim) ait kranial MR kesitleri. Tip 2 DM hastaya ait MR kesitinde ak madde volümünün belirgin olarak azaldığı görülmektedir. Sağdaki resimde lateral ventrikül hacminin kontrol grubuna göre belirgin olarak artmıştır.



Resim 2. Caudat ve thalamus nükleusların kontrol grubu ve tip 2 DM hastasında kranial MR görüntüsü.

a) Kontrol grup b) Tip 2DM tanılı hastaya ait kranial MR'da caudat nükleus (kırmızı) ve thalamus nükleus (sarı) volümleri görülüyor. Tip 2 DM'da caudat ve thalamus volümlerinin azaldığı görülmektedir.

TARTIŞMA

T2DM yapısal beyin anormalliklerini inceleyen çalışmaların sayısı sınırlıdır. Bu çalışmada, T2DM hastalarında beyindeki yapısal bölgelerin volümlerini ve bazal gangliyon hacimlerini değerlendirdik. Çalışmamızda, ana bulgularımız şu şekildedir: Beyinde ak madde hacmi, serebrum ve beyin hacmi

(ak madde+gri madde) hacimlerinde azalma, lateral ventrikül hacminde artış belirledik. Ayrıca WM/GM oranı T2DM hasta grubunda daha düşüktü.

WM'de azalmış nodal etkinlik T2DM hastalarında erken kognitif bozuklukların saptanması için bir nöro-görüntüleme işareti olarak düşünülmüştür. Bilindiği gibi WM yapısındaki prefrontal korteks, bilişsel işlev

için kritik bir bölgedir. T2DM hastalarında WM'deki değişiklikler bilateral volüm azalması şeklinde gözlemlenir. Bilindiği gibi inferior frontal girus ve sağ temporal alan bilişsel performansla ilgili verilerin işlendiği WM bölgeleridir. Bu nedenle WM'deki volüm azalması bilişsel işlevlerin kaybıyla ilişkilendirilmektedir ⁽¹³⁾. Yau ve ark. ⁽³⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, T2DM ile nondiyabetik hastalarda beden kitle indeksine göre beyindeki yapısal değişiklikler karşılaştırmış ve GM yoğunluğunda azalmalar olduğunu göstermişlerdir. Yine Bruel ve ark. ⁽¹¹⁾ diyabetik hastalarda kaudat, talamus ve GM hacmini daha düşük olarak saptamıştır. Her ne kadar çalışmamızda GM volümlerinde azalma olsa da, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak, çalışma verilerimizde WM volümleri T2DM grubunda anlamlı olarak düşüktü. T2DM patogenezinde önemli yere sahip olan obezite ve insülin direnci düşük dereceli kronik inflamasyonla bağlantılıdır ^(14,15). Bu kronik inflamasyon, tüm dokularda olduğu gibi beyinde doku dejenerasyonuna neden olur ⁽¹⁶⁾.

İnsülin direnci ve T2DM, oksidatif strese neden olur. Artık iyi bilinmektedir ki reaktif oksijen radikalleri lipitlere, protein yapılarına ve dolayısıyla DNA'ya zarar vererek birden fazla yolla nöron hasarı ve segmental demiyelinasyona neden olur ⁽⁵⁾. Böylece T2DM zemininde segmental demiyelinizasyon, nöron hasarı ve yapısal beyin hasarı gelişebilir ⁽⁴⁾.

Yapılan çalışmalarda, T2DM tanılı hastaların bilateral gangliyon bölgelerinde nodal global etkinliğin azaldığı ve beyinde volüm kaybının olduğu gösterilmiştir. Yaptığımız çalışmada da, T2DM grubunda beyinde bazal gangliyonlardan kaudat nukleus ve talamus volümlerinde azalma vardı. Bazal gangliyonlar yüksek metabolitli, gri cevher üzerinde yer alan çekirdeklerdir. Bazal gangliyonlar normal işlevlerini sürdürmek için yeterli kan dolaşımına ve enerjiye gereksinim duyar. T2DM'nin sistemik dolaşımı ve metabolizmayı etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle bazal gangliyon bölgelerinde nodal global etkinliğin azalması, T2DM'nin neden olduğu metabolik bozuklukları yansıtabilir.

Yaptığımız çalışmada, T2DM'li hastalarda diyabet yaşı ile beyin hacimleri arasındaki ilişkiyi de irdeledik. Diyabet yaşı 10 ve üzeri olan hastalarda, diyabet yaşı 10'dan az olan hastalara göre kaudat volüm daha düşük olarak saptandı. Diğer parametreler ile doğrusal bir ilişki bulunamadı; T2DM hasta sayısının artırılması ile daha iyi verilere ulaşılabilir.

Bununla birlikte, çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi, örneklem büyüklüğünün az olmasıdır. İkincisi, T2DM ve kontrol grupları arasında volBrain Volumetry Report, version 1.0" programı kullanılarak yapılan analizlere bağlı resimlerin piksel olarak kalitesi düşük derecedeydi. Üçüncüsü, çalışmamız doğrudan bilişsel işlev değerlendirmesini içermemektedir. Geriatrik hastalarda bu yönde yapılacak çalışmalar serebral atrofinin yaş ve T2DM ile ilişkisini anlamamıza yardımcı olabilir.

SONUÇ

Tip 2 diabetes mellitus beyindeki yapısal değişikliklerle sıkı bir ilişki içindedir. Total beyin volümü, ak madde, gri madde, lateral ventriküller ve nükleuslar diyabetten en fazla etkilenen kısımlardır. T2DM'de ak madde volümünün belirgin azalmasına bağlı olarak ak madde/gri madde oranı azalır. Bu alanda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Etik Kurul Onayı: S.B. Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (23.10.2018) (486707771-514.10).

Çıkar Çatışması: Yaptığımız çalışmada hiçbir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yaptığımız çalışmada herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Hasta Onamı: Katılımcılardan yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

Ethics Committee Approval: S. B. Approval from the Ethics Committee of Clinical Researches of Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital (2013-KAEK-64) (2018/0115 - 12.06.2018)

Conflict of Interest: No conflict of interest was reported in our study.

Funding: In our study, no financial support was received.

Informed Consent: Written and verbal consent was obtained from the participants.

KAYNAKLAR

- Vetrano DL, Foebel AD, Marengoni A, Brandi V, Collamati A, Heckman GA, et al. Onder G. Chronic diseases and geriatric syndromes: The different weight of comorbidity. *European Journal of Internal Medicine*. 2016;27:62-7.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.10.025>
- Moran C, Phan TG, Chen J, Blizzard L, Beare R, Venn A, Munch G, et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care*. 2013;36:4036-42.
<https://doi.org/10.2337/dc13-0143>
- Vagelatos NT, Eslick GD. Type 2 diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: the confounders, interactions, and neuropathology associated with this relationship. *Epidemiol Rev*. 2013 Epub ahead of print
<https://doi.org/10.1093/epirev/mxs012>
- Rahman K, Akash MSH. Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus: How are they interlinked? *J Cell Biochem*. 2017 Nov;118(11):3577-85.
<https://doi.org/10.1002/jcb.26097>
- Román-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG. Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *J Diabet Res*. 2016;2016:3425617.
<https://doi.org/10.1155/2016/3425617>
- Chen Z, Li L, Sun J, Ma L. Mapping the brain in type II diabetes: Voxel-based morphometry using DARTEL. *Eur J Radiol*. 2012;81:1870-6.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.04.025>
- Hsu JL, Chen YL, Leu JG, Jaw FS, Lee CH, Tsai YF, et al. Microstructural white matter abnormalities in type 2 diabetes mellitus: a diffusion tensor imaging study. *Neuroimage*. 2012;59:1098-105.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.041>
- Moulton CD, Costafreda SG, Horton P, Ismail K, Fu CH. Meta-analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and type 2 diabetes. *Brain Imaging Behav*. 2015;9:651-62.
<https://doi.org/10.1007/s11682-014-9348-2>
- Anan F, Masaki T, Shimomura T. Abdominal visceral fat accumulation is associated with hippocampus volume in non-dementia patients with type 2 diabetes mellitus. *NeuroImage*. 2012;49:57-62.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.021>
- Bruehl H, Sweat V, Tirsi A, Shah B, Convit A. Obese adolescents with type 2 diabetes mellitus have hippocampal and frontal lobe volume reductions. *Neurosci. Med*. 2011;2:34-42.
<https://doi.org/10.4236/nm.2011.21005>
- Zhang J, Wang Y, Wang J. White matter integrity disruptions associated with cognitive impairments in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2014;63:3596-605.
<https://doi.org/10.2337/db14-0342>
- Ursache A, Wedin W, Tirsi A, Convit A. Preliminary evidence for obesity and elevations in fasting insulin mediating associations between cortisol awakening response and hippocampal volumes and frontal atrophy. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37:1270-6.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.12.020>
- Maillard P, Carmichael O, Fletcher E, Reed B, Mungas D, DeCarli C. Coevolution of white matter hyperintensities and cognition in the elderly. *Neurology*. 2012;79:442-8.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182617136>
- Naidoo V, Naidoo M, Ghai M. Cell- and tissue-specific epigenetic changes associated with chronic inflammation in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *J Immunol*. 2018 Dec;88(6):e12723.
<https://doi.org/10.1111/sji.12723>
- Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, Schmidt KA, Kratz M. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of Type 2 diabetes mellitus. *Compr Physiol*. 2018 Dec 13;9(1):1-58.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c170040>
- Veit R, Kullmann S, Heni M, Machann J, Häring HU, Fritsche A, Presissl H. Reduced cortical thickness associated with visceral fat and BMI. *Neuroimage: Clinical*. 2014;6:307-11.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.09.013>