

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM)'un demans gelişiminde bir risk faktörü olabileceği ve kognitif fonksiyonlarda azalmaya yol açabileceği düşünülmektedir.¹ Gelişmiş toplumlarda yaşlı insan popülasyonunda belirgin artış vardır ve yapılan prospektif çalışma sonuçları diyabetle demans gelişim riskinin arttığını düşündürmektedir.² Buna örnek olarak, Rotterdam popülasyon çalışma sonuçlarında insülin tedavisi alan tip 2 DM tanısı almış bayan hastalarda demansın, özellikle de Alzheimer tipi demansın daha sık görüldüğü rapor edilmiştir.^{3,4}

Diyabet gibi bazı faktörler diyabet, kognitif bozukluk ve demans arasındaki ilişkide rol almaktadır. Bu nedenle diyabetin demans gelişiminde bir risk faktörü olup olmadığına yönelik yapılan araştırmalarda hastaların komorbid durumları mutlaka dikkate alınmalıdır.^{5,6} Hipertansiyon (HT), hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi

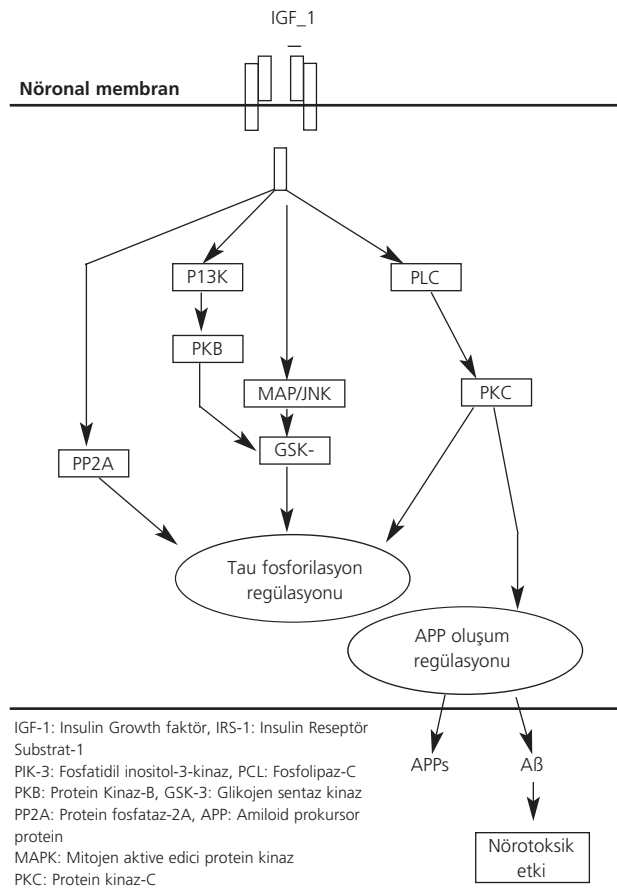
vasküler risk faktörlerinin, diyabete spesifik etkilerin değerlendirilmesinde sorun oluşturduğu düşünülmektedir.^{7,8}

Diyabetle ilişkili olarak çeşitli nörotransmitter anormallikleri tanımlanmıştır.^{9,10} Bunlardan en önemlisi asetilkolinidir.¹¹ Deneysel çalışmalarda, kronik diyabetik sıçanlarda bozulmuş kan beyin bariyeri ve kolin transportunda azalma olduğu ve bu azalmanın insülin tedavisi ile de düzeltilmediği gösterilmiştir.^{12,13}

DM ve hiperglisemiyle ilişkili metabolik oksidasyon ürünleri, ilerlemiş glikozilasyon son ürünleri (IGSÜ), Alzheimer hastalığı (AH) tanısı almış hastaların postmortem örneklerinde görülen senil plaklar ve nörofibriler yumakların yapısında gösterilmiştir.^{14,15,16} Son dönemde yapılan in vitro çalışmalarda, Alzheimer etyopatogenezinde yer alan Apo E'nin IGSÜ'ye spesifik bağlayıcı aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. DM'nin AH etyopatogenezi ile olan ilişkisinde IGSÜ'nün beta amiloid tarafından bağlanarak nöronal kayba sebep olan nörotoksik kaskadın başlamasına neden olduğu düşünülmektedir.^{17,18}

Kognitif disfonksiyon gelişiminde, diyabetin direkt etkileri dışında genetik etkileri de mevcuttur. Tip 2 DM patolojisinde karakteristik olan pankreatik langerhans adacıklarındaki polipeptid yapıda protein olan amilinin, Alzheimer'da nöronal plak yapısını oluşturan beta amiloide benzer yapıda olması, her iki hastalığın benzer genetik anormalitelere sahip olduğunu düşündürmektedir.¹⁹ Daha önceleri insülinin sadece periferde fonksiyonu olduğu düşünülmekteydi, fakat son dönemde, özellikle hipokampusta insülin reseptörlerinin gösterilmesi ile santral sinir sisteminde de fonksiyonları olduğu düşünülmektedir. Amilin ve beta amiloid polipeptid proteinleri, AH ve diyabette toksik etkileri indüklemektedir. Deneysel çalışmalarda, sıçan hipokampal nöronlarında insülin büyüme faktörü (IGF-1) uygulaması ile beta amiloid ve amilinin toksik etkilerinin önlenildiği gösterilmiştir. Buna ek olarak, insülinin kolin asetil transferaz (Ch-T) enzim aktivitesini de azalttığı bildirilmiştir.^{20,21}

DM ve AH arasındaki ilişki, IGF-1 veya insülin ile kontrol edilen benzer biyokimyasal yollara bağlı olarak ortaya çıkabilir. İnsüline bağımlı glikojen sentezinin regülasyonu insülin reseptör substrat 1 (IRS-1)'in aktivasyonuna ihtiyaç duymaktadır ve bu olayın gerçekleşmesinde birkaç yol rol oynar. Bu yollar, fosfatidil inositol 3 kinaz (PI3K) / Protein kinaz B / glikojen sentaz kinaz 3 (GSK-3) yoludur. Enzim kaskad basamağında gelişebilecek defekt insüline rezistans olarak ortaya çıkabilir ve azalmış glikojen sentezine bağlı olarak kan glikoz düzeylerinin artmasına yol açar. AH'nin temel nöropatolojik sebebi olarak gösterilen tau protein fosforilasyonunda ve amiloid protein prekürsör protein (APP) oluşumu regülasyonlarında, PI3K, PKB, GSK-3 kaskadı rol oynar. Tau fosforilasyonun insüline bağımlı regülasyonu, DM ve AH'nin patogenetik mekanizmalarının benzer biyokimyasal yollarla oluştuğu görüşünü desteklemektedir (Şekil 1).^{22,23}



Şekil 1. Diyabet ve demans gelişimi arasındaki ilişki

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, 2003-2004 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Endokrinoloji Klinik ve Polikliniklerinde tip 2 DM tanısı ile takip edilen hastalar ve bu hastalara yaş, cinsiyet ve eğitim açısından benzer sağlıklı bireyler üzerinde yapıldı. Tip 2 DM tanısı ile izlenen 19'u erkek, 29'u kadın 40-65 yaş arasında 48 hasta ve aynı yaş grubundaki 10'u erkek, 10'u kadın gönüllü normal kontrol grubu, kendilerine çalışmanın amacı anlatılıp onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubundaki bireylerin fizik muayene bulguları, açlık kan şekeri düzeyleri değerlendirilerek diyabetik olmadıkları kesinleştirildi. Grupları oluşturanların kranial BT'leri çekildi ve patolojik görünüm (yaygın iskemik gliozis, atrofi, infarkt görünümleri) saptananlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamız için fakülte etik kurul onayı alındı.

Hasta grubundaki tüm bireylerin sosyoekonomik ve eğitim durumları, diyabetin süresi, mevcut risk faktörleri (HT, hiperkolesterolemi, kalp hastalıkları, sigara içimi) gibi parametreler göz önünde bulundurularak, nörolojik muayeneleri, kan glikoz seviyeleri, nöropsikolojik test değerlendirmeleri, MMDM testi, TCD'leri, işitsel ve görsel uyarılmış potansiyelleri (İşitsel P300, Görsel P300) yapıldı. Çalışma grubunda 4'ünün, kontrol grubundaki 2'sinin transtemporal penceresi kapalı olduğu için TCD ölçümleri yapılamadı.

Tablo 1. Nöropsikolojik test bataryası

TEST	İNCELEDİĞİ FONKSİYON
Sözel bellek süreçleri testi (SBST)	Sözel bellek
Wechsler Memory Scale (WMS) VI. alt test ve gecikmeli hatırlama	Görsel bellek
(WMS) I, II	Kişisel aktüel bilgiler ve oryantasyon
WMS IV, alt test A hikâyesi, B hikâyesi	Sözel bellek ve dikkatin sürdürülmesi (mantıksal hafıza)
WMS III.	Mental kontrol
WMS V. alt test	Dikkat
Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS Sözel Alt Testler)	Yargılama ve soyut düşünme, aritmetik yetenek
Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-R) küp desen alt testi	Viziospasyal beceri
Luria alternan çizim testi	Kategori değiştirme, perseverasyon
Raven's Standart Progressive Matrices Test (RSPM)	Düzenli, doğru düşünme, akıl yürütme yeteneğinin ölçümü
Stroop	Cevap inhibisyonu ve kategori değiştirme (bilgi-işlem hızı)

Çalışmamızda her iki gruba uzman bir psikolog tarafından Tablo 1’de içeriği görülen ve 1,5 saat süren nöropsikolojik test bataryası uygulanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerimiz bilgisayarda kodlanarak SPSS for Windows Ver. 10.0 istatistik modülünde analiz edildi. Çalışmamızda sürekli değişkenlerin ortalama, standart sapma ve kategorik değişkenler, frekans ve yüzde olarak tanımlayıcı istatistikleri sunuldu. Gruplar arasında oranların karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Fisher kesin ki-kare ve gerektiğinde (Pearson ki-kare uygulanmadığında 2xm tablolarında) Kolmogorov Smirnov testleri uygulandı. Gruplar arasında ortalamaların karşılaştırılmasında Student-t testi ve Bonferroni karşılaştırmalı Oneway Anova testi kullanıldı. Gerektiğinde de (normal dağılım, varyantların homojenliği varsayımları sağlanmadığında) Kruskal Wallis testi kullanıldı. Diyabetik hasta gurubunda açlık kan şekerleri (AKŞ) ve HbA1c gibi diyabetle ilişkili değişkenlerin birbirleri ile ilişkileri Pearson korelasyon katsayıları kullanılarak değerlendirildi. NPT’ler ile DM ilişkisinin, eğitim, yaş gurubu gibi ikincil etkenler tarafından bozulup bozulmadığını araştırmak, ikincil etkenlerin etkisini kontrol etmek ve ortak odds ratio (OR)’yu hesaplamak için Mantel Haenszel ki kare testi uygulandı.

BULGULAR

Çalışmamıza 19’u erkek, 29’u kadın toplam 48 tip 2 DM’li olgu ile 10’u erkek, 10’u kadın 20 kişilik kontrol grubu katıldı.

Diabetes mellitus (DM)’lu hasta ve kontrol gruplarındaki olguların demografik dağılımı Tablo 2’de sunulmuştur. İstatistiksel olarak her iki grup arasında sigara kullanımı dışında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. DM’li olguların hastalıkla ilgili tanımlayıcı bilgileri Tablo 3’te sunulmuştur.

Tablo 4’te görüldüğü gibi, olgu ve kontrol gruplarının MMDM skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,000$, %95 güven aralığı 2,7-4,8).

Tablo 2. DM ve kontrol gruplarında demografik dağılım

Değişkenler		DM olgular n=48	Kontrol Grubu n=20	p Değeri
Cins	Kadın	19 (%39,6)	10 (%50,0)	$p>0,05$
	Erkek	29 (%60,4)	10 (%50,0)	
Yaş		53,9±7,5	50,1±6,3	$p>0,05$
Alkol kullanımı		1 (%2,1)	2 (%10,0)	$p>0,05$
Sigara kullanımı		14 (%29,2)	11 (%55,0)	$p=0,049^{**}$
HT		20 (%41,7)	12 (%60,0)	$p>0,05$
Kalp hastalığı		5 (%10,4)	3 (%15,0)	$p>0,05$
Eğitim Düzeyi	Düşük	25 (%52,1)	11 (%55,0)	$^*p>0,05$
	Yüksek	23 (%47,9)	9 (%45,0)	

HT: hipertansiyon t-test p değerleri, *: p-Pearson X² test p değeri

Tablo 3. DM olgu grubu

Tanımlayıcı İstatistik	Olgu Grubu n=48	
	Ort.+SS	Min-Max
Yaş Ortalaması	53,9±7,4	40-63
Diyabetin süresi	10,6±7,1	1,0-25
AKŞ	161,5±40,3	110-320
TŞ	264,0±62,3	170-500
HbA1c	10,4±1,7	7,4-13,4
Diyet	14 (%26)	
OAD	36 (%75,0)	
İnsülin	4 (%8,3)	

AKŞ: açlık kan şekeri, OAD: oral antidiyabetik, TŞ: tokluk kan şekeri

Tablo 4. DM olgu grubunda AKŞ ve MMSE sonuçları

Değişkenler	DM grubu (n=48)	Kontrol Grubu n=20	p Değeri
MMSE	23,0±2,7	26,8±1,5	$p=0,000$

t-test p değerleridir. MMSE: minimal state examination

Tablo 5. OIP latans sonuçları

Değişkenler	DM grubu (n=48)/msn.	Kontrol grubu (n=20)/msn.	p Değeri
İşitsel P300	327,7±85,6	231,3±45,3	$p=0,000$
Görsel P300	301,1±71,6	226,8±37,5	$p=0,000$

Diabetes mellitus (DM)’lu olguların görsel ve işitsel P300 dalga latans ölçüm ortalamalarının kontrol grubunda ölçülen değerlerin ortalamalarından anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü (Tablo 5) ($p=0,000$, %95 güven aralığı 56,0-137,0 msn., %95 güven aralığı 47,7-100,9 msn.).

Transkraniyel doppler (TCD) ölçüm karşılaştırmalarına bakıldığında, olguların sol ve sağ OSA akım hızı ölçüm ortalamaları ile kontrol grubu değerleri arasında anlamlı sonuç bulunmadı (t-test $p>0,05$). Fakat her iki grubun sağ ve sol PI ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (Tablo 6) ($p=0,000$, %95 güven aralığı 0,09-0,27 msn., %95 güven aralığı 0,12-0,27 msn.).

Tablo 6. DM'li olgular ve kontrol gruplarında TCD çalışma sonuçlarının karşılaştırılması

Gruplar	DM olgu grubu (n=48)	Kontrol grubu (n=20)	p Değeri
Ortalama akım hızı	58,0±12,3	62,7±13,4	p>0,05
Sol OSA (Vm)			
Sağ OSA (Vm)	56,4±16,6	62,8±10,4	p>0,05
Pulsatilite indeksi	1,0±0,22	0,82±0,13	p=0,000
Sol PI			
Sağ PI	1,0±0,18	0,82±0,11	p=0,000

OSA: orta serebral arter akım hızı, PI: pulsatilite indeksi, Student t-test p değerleri

Nöropsikometrik test incelemelerinde, DM'li olguların %79,2'sinde (38 olgu) sözel bellek testlerinde bozulma saptanırken, kontrol grubunun %30'unda (6 olgu) sözel bellek testlerinde bozulma saptandı. Ayrıca olguların %2,1'inde (1 olgu) ağır performans düşüklüğü, %77,1'inde (37 olgu) orta derecede performans düşüklüğü olduğu, buna karşı sözel bellek bozukluğu saptanan kontrol grubundaki bireylerin %30'unda (6 olgu) orta derecede performans düşüklüğü saptandı, görsel bellek testlerinde de benzer sonuçlar gözlemlendi. DM'li olguların %87,5'inde (42 olgu) görsel bellek testlerinde bozulma saptanırken, kontrol grubunun %45,0'ında (9 olgu) bozulma saptandı. Benzer olarak, diyabetik hastalarda, kontrol grubuna göre dikkat ve görsel bellek testlerinde istatistiksel olarak anlamlı performans düşüklüğü olduğu görüldü (Tablo 7) (p=0,000).

Diyabetik olgulardaki test sonuçları üzerine etkisi olabilecek HT, hastalık süresi, açlık kan şekeri, HbA1c değerlerindeki artışlar ve olguların eğitim düzeyleri gibi değişkenlerden HT dışında tümünün; uygulanan MMDM skorları, görsel ve işitsel P300 dalga ve TCD ölçüm değerleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkinliklerinin olmadığı görüldü (p<0,05). HT'si olan hasta grubunda ise, MMDM skorlarında HT'si olmayan diyabetiklere göre düşük oranda skorlarda azalma olduğu gözlemlendi (Tablo 8). Yaşın etkisi kontrol edildiğinde, DM'li olgularda sözel bellek testlerinde bozukluğun 7,5 kat daha fazla olduğu (p=0,094, ortak OR:7,5 %95 güven aralığı=2,1-26,4), görsel bellek testlerinde bozukluğun 6,2 kat daha fazla olduğu görüldü (Tablo 9) (p=0,005, ortak OR:6,2 %95 güven aralığı=1,7-22,9).

Tablo 7. Nöropsikolojik test değerlendirmelerinin olgu ve kontrol gruplarındaki dağılımı

	DM olgu grubu (n=48)			Kontrol grubu (n=20)		
NPTD	1	2	3	1	2	1
KAB	1	8	39	-	-	20
	(%2,1)	(%16,7)	(%81,3)			(%100)
ORYANTASYON	1	6	41	-	3	17
	(%2,1)	(12,5)	(%85,4)		(%33,3)	(%29,3)
S. BELLEK	1	37	10	-	6	14
	(%2,1)	(%77,1)	(%20,8)		(%30,0)	(%70,0)
G. BELLEK	8	34	6	-	9	11
	(%16,7)	(%70,8)	(%12,5)		(%45,0)	(%55,0)
M. BELLEK	2	31	15	-	9	11
	(%4,2)	(%64,6)	(%31,3)		(%45,0)	(%55,0)
M. KONTROL	1	27	20	-	5	15
	(%2,1)	(%56,3)	(%41,7)		(%25,0)	(%75,0)
DİKKAT	19	28	1	-	19	1
	(%39,6)	(%58,3)	(%2,1)		(%95,0)	(%5,0)
D. AKIŞI	1	19	28	-	5	15
	(%2,1)	(%39,6)	(%58,3)		(%25,0)	(%75,0)
YARGI	1	4	43	-	-	20
	(%2,1)	(%8,3)	(%89,6)			(%100)
S. DÜŞÜNCE	1	10	37	-	2	18
	(%2,1)	(%20,8)	(%77,1)		(%10,0)	(%90,0)
ARİT. YET	14	-	34	4	-	16
	(%29,2)		(%70,8)	(%20,0)		(%80,0)
VS. YET.	1	15	32	-	2	18
	(%2,1)	(%31,3)	(%66,7)		(%10,0)	(%90,0)
RAVEN	2	20	26	-	3	17
	(%4,2)	(%41,7)	(%15,0)		(%15,0)	(%85,0)
STROOP	1	20	27	-	3	17
	(%2,1)	(%41,7)	(%56,3)		(%15,0)	(%85,0)

NPTD: nöropsikolojik değerlendirme testleri, KAB: kişisel aktüel bilgiler, S. BELLEK: sözel bellek, G. BELLEK: görsel bellek, M. BELLEK: mental bellek, M. KONTROL: mental kontrol, D. AKIŞI: düşünce akışı, S. DÜŞÜNCE: soyut düşünce, ARİT. YET: aritmetik yetenek, VS. YET: visuospasial yetenek.
1: ağır derece, 2: orta derece düşük performans, 3: normal

Tablo 8. Hipertansiyonun diyabetik hastalarda MMSE değerleri üzerine etkinliği

	DH n=20	DH+HT n=28	p Değeri
MMSE	22±2,6	23,8±2,6	P=0,026*

t-test p değerleridir. HT: hipertansiyon, MMSE: minimal status examination

Mental kontrol fonksiyonları karşılaştırıldığında, diyabetik ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı. Fakat yaş faktörünün mental kontrol fonksiyonları üzerine diyabetten bağımsız etkili olabildiği görüldü. Yaş etkisi kontrol edildiğinde, diyabetik olguların 4,4 kat mental fonksiyon bozukluk riskini artırdığı görüldü (Tablo 9) (p=0,031, %95 güven aralığı=1,3-14,9).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Diabetes mellitus (DM)'un kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir.^{5,6} Fakat çoğu çalışmada diyabetik hastalarda kontrol gruplarına göre nöropsikometrik

Tablo 9. Diyabetik olgularda yaş gruplarının nöropsikometrik testler üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi

NPT	Gruplar	55 yaş altı grup		55 yaş üstü grup		M-H P Değeri	Ortak OR ve %95 CI
		AN	N	AN	N		
Sözel Bellek	DM olgu	13(%68,4)	6(%31,6)	25(%86,2)	4(%13,8)	P=0,004	7,5 (2,1-26,4)
	Kontrol	2(%14,3)	12(%85,7)	4(%66,7)	2(%33,3)		
P Değeri		^a p=0,02		^b p>0,05			
Görsel Bellek	DM olgu	14(%73,7)	5(%26,3)	28(%96,6)	1(%3,4)	P=0,009	16,2 (1,7-22,9)
	Kontrol	5(%35,7)	9(%64,3)	4(%66,7)	2(%33,3)		
P Değeri		^a p=0,029		^b p>0,05			
Mental Kontrol	DM olgu	11(%57,9)	8(%42,1)	17(%58,6)	12(%41,4)	P=0,031	4,4 (1,3-14,9)
	Kontrol	4(%28,6)	10(%71,4)	1(%16,7)	5(%83,3)		
P Değeri		^a p>0,05		^b p>0,05			

Orta yaş grubundan küçük: 55 yaş ve altı, orta yaş grubundan büyük: 55 yaş ve üstü, AN: anormal, N: normal, M-H p değeri: mental-Haenzsel, Ortak OR ve %95 CI: ortak ordel ratio ve %95 güven aralığı, ^ap: Fisher t-testi p değeri ^bp: Pearson-ki kare testi p değeri

testlerde kelime akıcılığında, işitsel ve sözel öğrenme süreçlerinde düşük performans olduğu gösterilmiştir.^{24,25,26}

Avrupa popülasyon çalışmalarında, DM'nin etkilerinin araştırılmasında yaygın kullanılan tanı yöntemi MMDM testidir. Launer'in yaptığı geniş popülasyon çalışmasında, DM hikâyesi olan olguların önemli derecede düşük MMDM skorlarına (21 ve altı) sahip oldukları bildirilmiştir.²⁷ Buna karşı, Breteler ve ark. tarafından rapor edilen Rotterdam çalışmasında, diyabetik ve nondiyabetiklerin MMDM skorları arasında anlamlı bir fark olmadığı, fakat glikoz yükleme sonrası, yüksek glikoz seviyeleri olan olguların düşük MMDM skorlarına sahip oldukları gösterilmiştir. Breteler tarafından belirtilen bir olasılık da, kognitif bozukluğun tanı konmuş diyabetten çok, kanda artmış glikoza bağlı olduğu düşüncesidir.³

Çalışmamızda da literatüre benzer bir şekilde, tip 2 DM tanısı ile takip edilen olguların, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MMDM skorlarında anlamlı bir düşme olduğu (1. grup: 23, 2. grup: 26) ve nöropsikometrik testlerinde özellikle sözel ve görsel bellek testlerinde anlamlı düşük performansa sahip oldukları saptanmıştır. HT, dislipidemi gibi vasküler risk faktörleri ile birlikte DM'yle ilişkili değişkenlerin (yaş, diyabetin süresi, eğitim düzeyleri, hipoglisemi ve hiperglisemi gibi kan şekeri düzeyleri) kognitif disfonksiyon veya demans gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Prospektif Framingham Kalp Çalışması'nda, HT'nin hem bağımsız hem de DM ile birlikte kognitif fonksiyonlar üzerinde, özellikle de

öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.²⁸ Bizim çalışmamızda HT'nin MMDM skorları dışında, nöropsikometrik testler ve OIP'ler (IP300, GP300) üzerinde istatistiksel olarak olumsuz yönde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Cosway R ve ark.nın yaptığı çalışmada, DM'yle ilgili değişkenlerin, kognitif fonksiyon testleri üzerine olan etkileri araştırılmış, ilk basamakta nonkomplike diyabet ve kontrol grupları arasında nöropsikometrik test değerlendirmelerinde belirgin bir fark olmadığı, benzer olarak diyabetik hasta grubunda HbA1c değerlerinin, hastaların yaşının, eğitim düzeylerinin nöropsikometrik testlere ve olayla ilişkili potansiyellere (P300 dalga latansları ve amplitüdüleri) istatistiksel olarak anlamlı etkili olmadığı, fakat diyabetin süresinin bellek testlerinde (WMS-R) düşük performansa sebep olduğu gösterilmiştir.¹ Framingham Çalışması'nda, özellikle DM'nin artan süresinin sözel bellek testlerinde düşük performansla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun temelinde, süre artışının kronik hiperglisemiye neden olması ve bunun IGSÜ'nün direkt etkileriyle, kolin asetil transferaz enzim inhibisyonu ile, özellikle de oksidasyon ürünlerinin hipokampusta birikme eğiliminde olması ve hatta APP oluşum riskini artırması ile kognitif disfonksiyona neden olduğu düşünülmektedir.^{28,29}

Çalışmamızda diyabetik hasta grubunda, DM süresinin kognitif testler üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı. Literatürle karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki DM süresinin etkili faktör olmamasının, diğer çalışmalardaki

diyabetik hastaların yaş ortalamalarının bizim grubumuza göre daha yüksek olması ile, bunun da rölatif olarak daha yaşlı diyabetiklerde sürenin bizim hasta grubuna göre daha uzun olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Hipokampus, bilinçli (explicit) bellek ve korteksle birlikte deklaratif bellek fonksiyonlarına sahiptir. Bu nedenle hipokampusun en önemli işlevi yeni olayları ve olayların niteliksel özelliklerini öğrenip biriktirmektir. Öğrenme sırasında hipokampusta Long Term Potansiyalizasyon (LTP), dendrit proliferasyonu ile spesifik nöron ağları oluşur. Bu sistem ile eskiden öğrenilmiş bilgilerin seçilip belleğe getirilmesi sağlanır. Bu fonksiyonda nörotransmitter düzeyinde kolinerjik ve NMDA (N- metil D- aspartat) reseptörlerinin rolü olduğu düşünülmektedir. 60 yaşından başlayarak bellek ile ilgili olan hipokampus amigdala hacimlerinde belirgin azalma, atrofi olduğu, yaş arttıkça bu sürecin ilerlediği ve bellek fonksiyonlarında aracılık ettiği düşünülen NMDA reseptörlerinde dejenerasyon geliştiği düşünülmektedir. Bu nedenle, yaş tek başına ya da diyabetle birlikte kognitif disfonksiyonun sebebi olabilir. Yaptığımız çalışmada, ortalama yaş grubunun altındaki (55 yaş altı) diyabetik hastalarda, kontrol gruplara göre sözel ve görsel bellek testlerinde düşük performans olduğu saptandı. Yaşın etkisi kontrol edildiğinde de DM'li hastalarda bellek testlerindeki bozukluğun devam ettiği görüldü. Ayrıca yaşın diyabetten bağımsız olarak mental kontrol fonksiyonlarında anlamlı azalmaya neden olduğu görüldü. Yapılan diğer çalışmalarda da yaş ortalamaları yüksek olan diyabetiklerde öğrenme ve kısa süreli bellek kapasitelerinde azalma olduğu gösterilmiştir.^{30,31} Genç ve orta yaşlı DM'li hastalarda yapılan çalışmalar, yaşlılarda yapılan çalışma sayılarına oranla oldukça az sayıdadır. Lowe LP. ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak, DM'li hastalarda kognitif test performanslarını etkileyecek değişkenlerin istatistiksel olarak düzeltilmesinden sonra gruplar arası hiçbir fark bulunamamıştır.³² Bizim çalışma sonuçlarımız literatürle kısmen uyumluydu, fakat daha çok ortalama yaş grubunun altındakilerde

kontrollere göre bellek disfonksiyonu saptanmasının, hem hasta gruplarının eğitim düzeylerindeki düşüklüğe hem de olgu sayılarının diğer yapılan çalışmalara göre daha az olmasına bağlı olabileceğini düşünüldü.

Hipergliseminin patofizyolojik mekanizmalarına bakıldığında, hayvan deneylerinde hipergliseminin bölgesel serebral kan akımını azalttığı, nörotransmitter yapım ve transportunu etkilediği, özellikle kronik hiperglisemide kan beyin bariyerinden glikoz ve asetil kolin transportunun azaldığı rapor edilmiştir.³³ Çalışmamızda, diyabetik hasta grubu içerisinde açlık kan şekeri düzeylerindeki yükselmenin kognitif fonksiyonları değerlendirme testleri üzerine olabilecek etkilerine bakıldığında, herhangi bir etkilenmenin olmadığı görüldü. Hasta grubumuzun küçük olması ve ortalama AKŞ düzeylerinin literatürdeki değerlerle karşılaştırıldığında birbirine yakın ve yüksek olmasının, yüksek AKŞ değerleri ile kognitif disfonksiyon arasında anlamlı bir ilişki bulmamızı engellemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Elektrofizyolojik çalışmalar, hem hastalar üzerinde hem de deney modellerinde diyabetin periferik sinir sisteminde ve santral sinir sisteminde neden olduğu hasarı gösteren tanı yöntemleridir.⁶ Nöropsikometrik testler diyabetik olgularda kortikal fonksiyonları değerlendirmede her zaman objektif olmayabilir. Yapılan çalışmalarda, diyabet süresince yüksek kortikal fonksiyonlarda bozulma olduğu ve bunun P300 dalga latanslarındaki uzamalara neden olduğu bildirilmiştir. P300 dalgasının oluşumuna neden olan jeneratörün mediyal temporal lobda limbik sistemin hipokampal bölgesinde yerleşmiş olduğuna işaret eden çalışma sonuçları bildirilmiştir.³⁴ Hipokampal bölgenin öğrenme ve bellek fonksiyonlarında önemli bir belirteç olduğu varsayıldığında, tip 2 diyabetik hastalarda uzamış P300 dalga latanslarının hipokampal hasarın varlığını yansıttığı düşünülebilir. Özellikle P300 dalga latansının psikomotor hızı, amplitüdün de dikkat yeteneğini yansıttığı bildirilmiştir.³⁵ Bizim çalışmamızda da, diyabetik hasta grubunda işitsel ve görsel P300 dalga

latanslarında kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak uzama olduğu gösterilmiştir.

Diabetes mellituslu hastalarda ateroskleroz gelişme riski yüksek olup, bununla ilişkili olarak intrakraniyel arteriyel rezistansın arttığı düşünülmektedir.³⁶ Öncelikli yapılan TCD çalışmalarının çoğunun, diyabetin mikroanjiyopati komplikasyonunun erken dönemde saptanabilmesi amacıyla yapıldığı görüldü. Çoğu çalışma sonucunda da, diyabetik hastalarda kontrollere göre HT'den bağımsız PI değerlerinde artış olduğu bildirilmektedir.^{37,38} Bizim çalışmamızda, diyabetik ve kontrol gruplarında PI değerleri arasında anlamlı artış olduğu görüldü ve bu artışta, HbA1c düzeyleri, HT, hiperglisemi gibi diyabetle ilişkili değişkenlerin etkili olmadığı saptandı.

Sonuç olarak, orta yaş grubundaki diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre, hastalık ile ilişkili değişkenlerin etkisi kontrol edilerek MMDM'de anlamlı düşük skorlar, nöropsikometrik testler içerisinde özellikle dikkat, sözel ve görsel bellek testlerinde düşük performans, OIP'lerde P300 dalga latanslarında anlamlı uzama, TCD'de bilateral PI değerlerinde de anlamlı artış olduğu gözlemlendi. Çalışma sonuçlarında anlamlı ve anlamsız sonuçlar grubumuzun küçük olmasına bağlı olabilir, bu nedenle sonuçlara ihtiyatlı yaklaşılmalıdır. Çalışmamızın, orta yaş grup diyabetik olgular üzerinde yapılması ve kognisyonla ilişkili birçok modalitenin bir arada değerlendirilmiş olması nedeniyle literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz, bununla birlikte ileri dönemde yapılacak çalışmalarda olgu sayılarının artırılması ve kraniyel MR volumetrik çalışmalar gibi objektif tanı metodlarının kullanılması ile daha kesin sonuçlar elde edilebileceğine dikkat çekmek istedik.

KAYNAKLAR

1. Cosway R, Strachan MW, Dougall A, Frier BM, Deary IJ. Cognitive Function and Information processing in Type 2 diabetes. *Diabetic Med.* 2001;18:803-810.
2. Bayraktar M. Oral Hipoglisemikler. *Turkish Journal of Med.* 2001;8:35-44.
3. Breteler MMB. Vascular involvement in cognitive decline and dementia. Epidemiologic evidence from the Rotterdam Study and the Rotterdam Scan Study. *Ann NY Acad Sci.* 2000;903:457-465.
4. Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM. Association of diabetes mellitus and dementia: The Rotterdam Study. *Diabetologia.* 1996;39:1392-1397.
5. Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabetic Med.* 1999;16:93-112.
6. Strachan MJ, Deary J, Ewing FM. Is type 2 diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? *Diabetes Care.* 1997;20:438-445.
7. Breckenridge A. Angiotensin converting enzyme inhibitors and quality of life. *Am J. Hypertens.* 1991;4:79-82.
8. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? *BMJ.* 1996;30:801-805.
9. Helkala EL, Niskaren L, Partanen J. Short-term and long term memory in elderly patients with NIDDM. 1995;18:681-685.
10. Mc Call AL. The impact of diabetes on the CNS. *Diabetes.* 1992;41:557-570.
11. Coyle JT, Priece DL, Delory MR. Alzheimer's disease, a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science.* 1983;219:1184-1190.
12. Sredy J, Sawicki DR, Notvest RR. Polyol pathway activation in nervous tissues of diabetic and galactose-fed rats: effect of dietary galactose withdrawal or tolretat intervention therapy. *J Diabetic Complications.* 1991;5:42-47.
13. Sussman I, Carson MP, Schultz V. Chronic exposure to high glucose decreases myo-inositol in cultured cerebral microveskuler pericytes but not in endothelium. *Diabetologia.* 1988;31:771-775.
14. Vlassara H, Bucala R, Striker L. Pathogenic effects of advanced glycosylation: Biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest.* 1994;70:138-151.
15. Dickson DW, Sinicropi S, Yen SH, Ko LW, Mattiace LA, Bucala R, Vlassara H. Glycation and microglial reaction in lesions of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1996;17:733-743.
16. Takeda Ayasuda T, Miyato T. Immunohistochemical study of advanced glycation and products in aging and Alzheimer's disease brain. *Neuroscience.* 1996;221:17-20.
17. Li YM, Dickson DW. Enhanced binding of advanced glycation and produce (AGE) by the Apo E isoform links the mechanism of plaque deposition in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 1997;226:155-158.
18. Heitner J, Dickson D. Diabetics do not have increased Alzheimer-type pathology compared with age-matched control subjects. *Neurology.* 1997;49:1306-1311.
19. Edgington SM, Amyloid plaque and diabetes. New research suggests Alzheimer's disease and type 2 diabetes share a similar pathology. *Biotechnology.* 1994;12:591-594.
20. Dore S, Kar S. Insulin-like growth factor I protects and rescues hippocampal neurons against B amyloid and human amylin-induced toxicity. *Proc. Natl Acad Sci.* 1997;94:4772-4777.
21. Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Curr Alzheimer Res.* 2007;4:147-152.
22. Hansen L, Rasmussen SB, Viars CS, Vestergaard H, Hansen T et al. Chromosomal mapping and mutational analysis of the coding region of glycogen synthase kinase-3a and isoforms in patients with NIDDM. *Diabetologia.* 1997;40:940-946.
23. Hong M, Lee VM. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. *J Biol Chem.* 1997;272:19547-19553.
24. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bennett DA. Diabetes mellitus, dementia, and cognitive function in older persons. *J Nutr Health Aging.* 2006;10:287-291.
25. Worrall G, Maulten N, Briffett E. Effect of type 2 diabetes mellitus on cognitive function. *J. Fam Pract.* 1993;36:639-643.

-
26. Areosa SA, Grimley EV. Effect of the treatment of Type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;4:CD003804.
 27. Launer LJ, Dinkgreve MA, Jonker C. Are age and education independent correlates of the mini mental state exam performance of community-dwelling elderly? *J. Gerontol.* 1993;48:271-277.
 28. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB. Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study. *Neurobiol Aging.* 2005;26 Suppl 1:11-16.
 29. Elias PK, Wilson PW, Elias MF et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. *Diabetes Care.* 1997;20:1388-1395.
 30. Croxson SC, Jagger C. Diabetes and cognitive impairment; a community based study of elderly subjects. *Age Aging.* 1995;24:421-424.
 31. Van Boxtel MPJ, Buntinx F, Houx PJ et al. The relationship between morbidity and cognitive performance in a normal aging population. *J. Gerontol.* 1998;53:147-154.
 32. Lowe LP, Tranel DT, Wallace RB, et al. Type 2 diabetes mellitus and cognitive function. *Diabetes care.* 1994;17:891-896.
 33. McCall AL, Figlewicz DP. How does diabetes mellitus produce brain dysfunction? *Diabetes Spectrum.* 1997;10:25-32.
 34. Tanden P, Vermei A. Cognitive Dysfunction in NIDDM: P300 event related evoked potential study. *Indian J. Physiol Pharmacol.* 1999;43:383-388.
 35. Pozzessere G, Valle E, Crignis S. et al. Abnormalities of cognitive functions in IDDM Revealed by P300 event-related Potential Analysis. *Diabetes.* 1991;40:952-957.
 36. Tkac I, Troscak M, Javorsky M, Petrik R. Increased intracranial arterial resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *The middle European Journal of medicine.* 2001;113:870-873.
 37. Lee KY, Sohn YH, Baik JS, Kim GW, Kim JS. Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. *Stroke.* 2000;31:1111-1115.
 38. Shen J, Xue Y, Zhang Y, Wang Q. The application of transcranial doppler in detecting diabetic cerebral macroangiopathy and microangiopathy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2002;41:172-174.