

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prediyabet
(Bozulmuş Açlık Glisemisi ve/veya Bozulmuş Glukoz Toleransı)
ve
Tip 2 Diyabetli Bireylerde
Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi



Uzmanlık Tezi
Dr. Gülin Alkan

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nevin Dinççağ

İSTANBUL
2015

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREDİYABET
(BOZULMUŞ AÇLIK GLİSEMİSİ VE/VEYA
BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI)
VE
TİP 2 DİYABETLİ BİREYLERDE
KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülin Alkan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nevin Dinççağ

İstanbul - 2015

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	III
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1.Diabetes Mellitus	6
2.1.1. Tanım.....	6
2.2. Epidemiyoloji	6
2.3 Etyopatogenez.....	7
2.4. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	8
2.5 Diabetes Mellitus Sınıflama.....	9
2.6. Prediyabet	10
2.7. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	11
2.7.1 Fizyopatoloji.....	11
2.7.1.1.Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğu	11
2.7.1.2. İnsülin direnci	12
2.8. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	13
2.8.1. Diabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları.....	13
2.8.1.1. Hipoglisemi.....	13
2.8.1.2. Hiperglisemi.....	13
2.8.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları	14
2.8.3. Diyabetin Kronik Komplikasyonlarının Patogenezi	14
2.9. Tip 2 Diyabet ve Kognitif Fonksiyonlar	15
2.9.1. Tip 2 Diyabette Nörokognitif Bozukluğa Yol Açan Etkenler	16
2.9.2. Prediyabet ve Kognitif Fonksiyonlar	21
3. NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME	22
3.1.Yürütücü İşlevler	22
3.2.Bellek	22
3.3.Dikkat.....	23

3.4.Soyutlama ve Planlama.....	23
3.5.Psikomotor Hız	24
3.6.Gereç ve Yöntem	25
3.7.Kognitif İşlevleri Değerlendiren Testler.....	26
3.7.1.Basit Dikkat Testler	26
3.7.2.Karmaşık Dikkat Testleri	27
3.7.3.Sözel Bellek Testleri.....	28
3.7.4. Görsel Mekansal İşlev Testleri.....	28
3.7.5. Dil Testleri.....	29
3.7.6. Yürütücü İşlev Testleri (Akıl Yürütme, Soyutlama, Planlama, Sıralama)....	29
3.8.İstatistik Değerlendirme.....	31
4. BULGULAR	32
TARTIŞMA VE ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR.....	41

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitim sürem boyunca kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum, asistanlık eğitimimi tamamlamamda emeği olan, deneyim ve bilgilerini benimle sevgiyle ve cömertçe paylaşan, her şeyden öncelikli insani yanıyla her zaman bana destek olan başta tez danışma hocam Prof. Dr. Nevin Dinççağ'a, bu tezi oluşturmamda ve meydana getirmemde bana destek olan, deneyim ve bilgilerini benle karşılıksız paylaşan, vizyonu ile bana örnek olan Doç. Dr. Sibel Çakır'a, bu uzmanlığa başlamama vesile olan, net, kararlı ve cesurluğu ile her zaman örnek almaya çalışacağım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Işın Baral Kulaksızoğlu'na, doktorluğu her zaman en iyi şekilde yapmam gerektiğini bana bu mesleğin ta ilk günlerinde öğreten, kendisi de bu işi en iyi yapan insanlardan biri olan, yolundan gitmeye çalıştığım, tanımaktan onur duyduğum hocam Prof. Dr. Alp Üçok'a, testleri özveri ile yapan Psk. Birsu Beşer'e, tezi kurgulamada ve yorumlamada yardımlarını, güler yüzünü esirgemeyen Uzm. Psk. Şükriye Akça Kalem'e, eğitim sürem boyunca her türlü idari ve bilimsel desteği veren, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şükrü Palandüz'e ve tüm hocalarıma, eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülin Alkan

TABLolar LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: Diabetes meüitusve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri ..	8
Tablo 2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (Kaynak 15'ten alınmıştır)	9
Tablo 3. Kognitif İşlev ve Testler	24
Tablo 4. Grupların Sosyodemografik Verileri	32
Tablo 5. WMS İleri ve Geri Sayı Menzili Testleri.....	32
Tablo 6. Sözel Bellek Süreçleri Testlerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 7. Saat Çizme, Yüz Tanıma, Çizgi Yönü Belirleme Testlerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 8. Stroop Test Sonuçlarının Karşılaştırılması	34
Tablo 9. İz Sürme Testleri ve Benzerlikler Testlerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 10. Sözel Akıcılık Testlerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 11. Boston Adlandırma Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması	36
Tablo 12. Wisconsin Kart Eşleme Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması	37

ŞEKİLLER DİZİNİ**Sayfa**

Şekil 1: Yaşa Özel T2DM Sıklığı	7
Şekil 2: SBST Kriteria Ulaşma Grupların Dağılımı.....	33
Şekil 3: İz Sürme Testi B Formu ve Enterferans Süresi Grupların Dağılımı.....	35
Şekil 4: WCST Perseverasyon Yüzdesi Grupların Dağılımı	37

KISALTMALAR

- AGE:** İleri Glikasyon Son Ürünleri
AH: Alzheimer Hastalığı
APG: Açlık Plazma Glukozu
APOE4: Apolipoprotein E 4
BAG: Bozulmuş Açlık Glisemisi
BAT: Boston Adlandırma Testi (Boston Naming Test)
BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKİ: Beden Kitle İndeksi
ÇYB: Çizgi Yönünü Belirleme Testi
DKA: Diyabetik Ketoasidoz
DM: Diabetes Mellitus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
GLUT: Glukoz Taşıyıcı (Transporter) Proteinler
GSK-3β: Glikojen sentaz kinaz-3β
İDE: İnsülin Degrade eden Enzim
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
KH: Karbonhidrat
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
MCI: Minimal Cognitive Impairment (Hafif Kognitif Bozukluk)
OAD: Oral Antidiyabetik
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi
T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus
T1DM: Tip 1 Diabetes mellitus
TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi
WAIS: Wechsler Yetişkin Zeka Testi
WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test)
WMS: Wechsler Memory Scale (Wechsler Hafıza Skalası)
YT: Yüz Tanıma Testi

ÖZET

Amaç: Diyabetli hastalarda kognitif bozuklukların ve demans riskinin arttığı bilinmektedir (28-29). Diyabet ile ilişkili birçok faktör bu durumdan sorumludur. Makro ve mikrovasküler komplikasyonlar, glukoz toksisitesi, hiperinsülinemi diyabetteki kognitif bozukluklara yol açmakta(29); ayrıca diyabete sıklıkla eşlik eden hipertansiyon, obezite, dislipidemi gibi hastalıklar da bu duruma katkıda bulunmaktadır. Biz de tüm bu bilgilerden hareketle, prediyabetik evreden itibaren insülin direncinin kognitif fonksiyonlardaki etkisini ve kognitif fonksiyonların kötü kontrolü diyabet döneminde eklenen vasküler hasarlarla ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Materyal ve Metod: Bu araştırmada, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Diyabet Polikliniği'nde ve Genel Dahiliye Polikliniği'nde rutin tedaviler sonrası takip edilmekte olan 40-65 yaş arasında 20 iyi kontrollü diyabetli(A1C < %7.5); 20 kötü kontrollü diyabetli(A1C >% 7.5) ve OGTT ile tanı konulmuş 20 prediyabetik (Bozulmuş Açlık Glisemisi ve/veya Bozulmuş Glukoz Toleransı) hastadan çalışma kriterlerine uygun olanlar dahil edilerek nöropsikolojik test uygulanmıştır. Hastalar seçilirken kognitif fonksiyonlara etki edebilecek tüm diğer faktörler dışlanmış, diyabetliler randomize kontrollü çalışmaların kriterleri esas alınarak glisemi kontrolü iyi ve kötü olanlar olarak sınıflandırılmış, prediyabetli, iyi kontrollü ve kötü kontrollü diyabetlilerin kognitif fonksiyonları birbirileri ve sağlıklı gönüllü kontrol grubu ile kıyaslanarak araştırılmıştır.

Bulgular: Prediyabet, iyi kontrollü ve kötü kontrollü DM grupları kognisyon açısından kıyaslandığında; kötü diyabet grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testleri'nden kritere ulaşma skoru kontrol grubundan ve prediyabet grubundan anlamlı ($p \leq 0,05$) olarak daha yüksekti. Karmaşık dikkati ve psikomotor hızı gösteren testlerden, İz Sürme Testi B formu ve enterferans süresi iyi diyabet grubunda, kontrol grubundan ve prediyabet grubundan anlamlı ($p \leq 0,05$) olarak daha yüksekti. Kötü diyabet grubunda İz Sürme Testi B formu ve enterferans süresi kontrol grubundan ve prediyabet grubundan anlamlı ($p \leq 0,05$) olarak daha yüksekti. Yine karmaşık dikkati ölçen Wisconsin Kart Eşleme Testi'nde perseverasyon yüzdesi, prediyabet, iyi diyabet, kötü diyabet gruplarında kontrol grubundan anlamlı ($p \leq 0,05$) olarak daha yüksekti.

Sonuç: Diyabet normal yaşlanmaya benzer şekilde beyin yapısını etkileyerek kognisyonu bozmakta, aynı zamanda kt kontrollü diyabet döneminde hem hipergliseminin hem de vasküler komplikasyonların etkisi ile kognitif fonksiyonları olumsuz etkilemektedir.

ABSTRACT

Aim: It is well known that diabetic patients show an increased risk of developing dementia and cognitive impairments. DM related factors such as macrovascular and microvascular complications, glucose toxicity, hyperinsulinemia have been suggested to be involved cognitive impairment in DM, additionally risk factors that are linked to diabetes; hypertension, obesity, dyslipidemia can also cause cognitive impairments. We aimed to establish the relationship between insulin resistance which starts on prediabetic stage and cognitive impairment, and also we want to establish the effect of poorly controlled diabetes on cognitive impairment.

Material And Method: 20 patients prediabetic which diagnosed with OGTT , 20 patients well controlled T2DM($A1C < 7.5\%$); 20 patients poorly controlled T2DM($A1C > 7.5\%$) who were admitted to the diabetic and general internal medicine outpatients clinics of Istanbul Faculty of Medicine aged between 40-65 included this study. All factors that might affect cognitive function were excluded. We assessed neuropsychological profile of three groups and compared with 20 non-diabetic, healthy controls.

Results: When the findings were evaluated, the poorly controlled diabetic group performed significantly worse than controls and prediabetic groups in the Verbal Memory Process Test ($p \text{ value} < 0.05$). In Trail Making Test part B the well controlled and poorly controlled diabetic groups performed significantly worse ($p \text{ value} < 0.05$) than prediabetics and controls. And in WCST perseveration all three patients groups performed significantly worse ($p \text{ value} < 0.05$) than controls.

Conclusion: T2DM causes early brain ageing and declines cognitive functions since prediabetic stage. And poorly controlled T2DM contributes to cognitive impairments with chronic hyperglycemia and vascular complications.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, insülin eksikliği ya da etkinliğindeki defektler nedeni ile organizmanın karbonhidrat (KH), yağ, proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır(1). Tip 2 diyabetin tüm dünyada insidans ve prevalansı artmakta, global bir sağlık problemi haline gelmektedir.

Genetik yatkınlık, obezite, uygunsuz beslenme tarzı gibi faktörler, Tip 2 diyabetin ortaya çıkmasına neden olmakta ya da ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Uzun yıllar süren subklinik seyirden sonra, homeostatik mekanizmalar kan glukoz düzeyini normal sınırlarda tutamadığı anda aşikar diyabet olarak ortaya çıkar. Bu patogenetik süreçte yalnız pankreatik beta hücre sayı ve işlevinde progresif kayıp değil aynı zamanda karbonhidrat homeostazisi ile ilişkili sistemlerin bozuklukları da hastalığın gelişimine katkıda bulunmaktadır (3,4).

Tip 2 diyabette hastalık oluşuktan sonraki süreçte de beta hücre sayı ve fonksiyonunun progresif kaybı ve bunun sonucu oluşan insülin yetersizliği kronik hiperglisemiye neden olmaktadır. Hiperglisemik ortamın neden olduğu sistem/doku bozuklukları sonucu oluşan komplikasyonlar, Tip 2 diyabette morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Diyabetin kronik komplikasyonları çok heterojen bir klinik spektruma sahiptir. Yapılan birçok çalışma ile hastalığın kronik süreci aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Hem Tip 1 diyabet hem de Tip 2 diyabet için başlıca morbidite ve mortalite nedeni vasküler kronik bozukluklardır. Glikozilasyon, lipid metabolizmasındaki anormallikler, kronik inflamatuvar durum, oksidatif sistem bozuklukları vasküler komplikasyonların patogenezinde önemli rol oynamaktadır (3,5).

Son zamanlarda beyin ve tip 2 diyabet ilişkisi oldukça dikkat çekmektedir. Diyabetlilerde kognitif bozukluklar ve demans riskinin arttığı bilinmektedir (28-29). Yapılan birçok çalışmada diyabetik hasta popülasyonunda, diyabetik olmayanlara göre demans sıklığı yüksek bulunmuştur. Diyabet ile ilişkili birçok faktör bu durumdan sorumlu tutulmaktadır, makro ve mikrovasküler komplikasyonlar, glukoz toksisitesi, hiperinsülinemi diyabetteki kognitif bozukluklara neden olmaktadır(29). Ayrıca diyabete sıklıkla eşlik eden hipertansiyon, obezite, dislipidemi gibi hastalıklar da bu duruma katkıda bulunmaktadır. Birçok çalışmada diyabet hastalarının beyin yapısında kontrollere göre değişiklik olduğu

gösterilmiştir. Potansiyel risk faktörleri beyin görüntülemeleri ile saptanmaya çalışılmakta, otopsi bulguları araştırılmaktadır. Bu yapısal depişikliklerin ve kognitif fonksiyonlarda bozulmanın prediyabetik evreden itibaren başladığı düşünölmektedir.

Bu araştırmada, İ.Ü. İstanbul Tıp Faköltesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Diyabet Polikliniğı'nde ve Genel Dahiliye Polikliniğı'nde rutin tedaviler sonrası takip edilmekte olan 40-65 yaş arasında 20 iyi kontrollü diyabetli, 20 kötü kontrollü diyabetli ve OGTT ile tanı konulmuş 20 prediyabetik (Bozulmuş Açlık Glukozu ve/veya Bozulmuş Glukoz Toleransı) hastadan çalışma kriterlerine uygun olanlar dahil edilerek nöropsikolojik test uygulanmıştır. Hastalar seçilirken kognitif fonksiyonlara etki edebilecek tüm diğer faktörler dışlanmış, diyabetliler randomize kontrollü çalışmaların kriterleri esas alınarak glisemi kontrolü iyi ve kötü olanlar olarak sınıflandırılmış, prediyabetli, iyi kontrollü ve kötü kontrollü diyabetlilerin kognitif fonksiyonları birbirileri ve sağlıklı gönüllü kontrol grubu ile kıyaslanarak araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

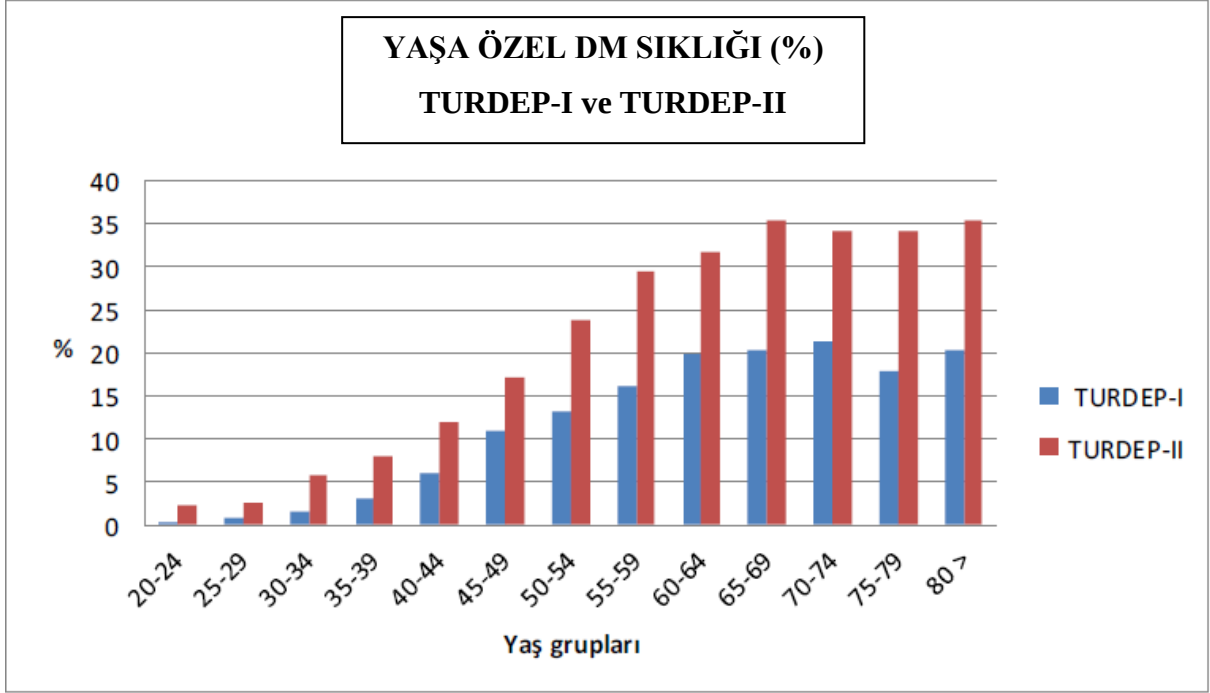
Diabetes Mellitus, insülin eksikliği ya da etkinliğindeki defektler nedeni ile organizmanın karbonhidrat (KH), yağ, proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. (1) Bir yandan yüksek tedavi maliyetleri ve iş gücü kaybı nedeniyle, diğer yandan yüksek morbidite ve mortalite hızı ile hem hastaya hem de topluma büyük yük getirmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur. DM yaşam boyu süren, hastayı olduğu kadar, yakınlarını ve toplumu ilgilendiren, oluşturduğu komplikasyonları ile yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır (2).

2.2. Epidemiyoloji

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır (3). DM'ye ölüm raporları içerisinde yer verilemediğinden mortaliteye etkisi olduğundan daha az hesaplanmakta ve gerçek rakamı yansıtmamaktadır (4). Buna rağmen DM birçok ülkede ölüme neden olan ilk beş hastalık içerisinde yer almaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu Atlas'ına göre dünyada 285 milyondan fazla diyabetli birey vardır; bu erişkin nüfusunun % 6.6'sını oluşturmaktadır. 2025 yılına kadar bu sayının 438 milyona (% 7.8) yükseleceği öngörülmektedir. Şu anda tip 1 ve tip 2 diyabet, dünyada küresel olarak en yaygın görülen bulaşıcı olmayan hastalıklardan biridir (3). Birçok farklı popülasyonda; sağlıklı beslenme, obezite, fiziksel inaktivite, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı hızla artmaktadır (4).

Türkiye'de diyabet prevalansının araştırıldığı en geniş çalışma Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP)'dir. 1997-1998 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasında ülkemizde erişkin toplumda diyabet sıklığı %7,2 olarak bulunmuştur (5)

Şekil 1: Yaşa Özel T2DM Sıklığı



TURDEP-I'den yaklaşık 12 yıl sonra aynı merkezlerde gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında diyabet prevalansı %90 artarak %13.7' ye ulaştığı gösterilmiştir(6). Tablo 1'de görüldüğü gibi TURDEP-II'de her yaş grubundaki diyabet sıklığı artmıştır ve TURDEP-II çalışması verilerine göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir. TURDEP-I'de ise %10'nun üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktaydı. Buna dayanarak Türkiye'de diyabetin 1998 yılına göre yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı düşünülebilir. TURDEP çalışmaları tip 2 diyabetin ülkemiz için büyüyen bir halk sağlığı problemi olduğunu ortaya koymuştur.

2.3 Etyopatogenez

DM'nin tüm tiplerinde temel özellik hiperglisemi olmakla birlikte, hiperglisemiye neden olan fizyopatolojik mekanizmalar farklıdır. Tip 1 diyabette (T1DM) mutlak insülin eksikliği veya bozuk yapıda insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken, Tip 2 diyabette (T2DM) temel özellik insüline karşı bir direnç oluşudur. T2DM poligenik kalıtmı, başlamasında sıklıkla obeziteyle ilişkili insülin rezistansı bulunan, beta hücresinin bu rezistansı kompanse etmek için rölatif fazla insülin salgıladığı ve hastalık ilerledikçe insülin

salgılama fonksiyonunda zaten bozuk olan β hücresinin insülin salgılama kapasitesinin daha da azalması sonucu artan, hipergliseminin yol açtığı kısır bir döngünün yarattığı durumdur (7).

Günümüzde T2DM primer fizyopatolojinin insülin rezistansı ve bunun sonucunda gelişen β hücresinin yorgunluğu mu, yoksa β hücresinin insülin salgılama kapasitesini belli bir evreden sonra artırmasını engelleyen genetik kökenli bir bozukluk mu olduğu konusunda tam bir fikir birliği olmamakla birlikte her ikisinin de sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çevre faktörlerinin değiştirilmesi, fizik aktivitenin artırılıp az bile olsa kilo verilmesinin T2DM gelişimini engellediği, en azından ortaya çıkışının daha ileri yaşlara ertelendiği gösterilmiştir (7).

2.4. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Karbonhidrat metabolizmasının çeşitli düzeylerdeki bozuklukları için yeni tanı kriterleri Tablo 1’de görülmektedir (1).

Tablo 1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (*)

(Kaynak 15’ten alınmıştır)

	Aşık DM	İzole IFG(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<100 mg/dl	100-199 mg/dl	100-199 mg/dl	-
Rastgele PG	>200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 [39-46 mmol/mol)

(*) Glisemi venöz plazmada glukoz okstaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**) 2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

(***) Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus. APG: Açlık plazma glukozu. 2.st PG: 2. saat plazma glukozu. OGTT: Oral glukoz tolerans testi. A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}. IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose. IGT: Bozulmuş glukoz toleransı impaired glucose tolerance). WHO: Dünya Sağlık Örgütü. IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

2.5 Diabetes Mellitus Sınıflama

Tablo-2’de özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diabetes mellitus) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (1).

Tablo 2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (Kaynak 15’ten alınmıştır)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)	
A. immün aracılıktı B. idiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemminde ilerleyici insülin sekresyon detektörlü ile karakterdedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Gtükokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1 α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunizm • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkuloz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Fokkromositoma • Glukagonoma • Hipertirodi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. ilaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit * Pentamidin * Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Diğerleri (post transplant diyabet) F. İmmün aracılıktı nadir diyabet formları • Anti-insülin reseptör antikorları • “Stiff-man” sendromu • Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

2.6. Prediyabet

Daha önce ‘sınırdaki diyabet’ ya da ‘latent diyabet’ diye anılan Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) ve Bozulmuş Açlık Glisemisi (BAG), günümüzdeki sınıflamada artık ‘prediyabet’ olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de hastalık olmamakla birlikte diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir.

Tablo-1’den görüleceği üzere, ‘İzole BAG için APG 100-125 mg/dl ve 2.saat PG < 140 mg/dl, buna karşılık ‘İzole BGT’ için 2.saat PG 140-199 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. Buna göre ‘Kombine BGT+BAG’ olarak bilinen durumda hem APG 100-125 mg/dl hem de 2. Saat PG 140-199 mg/dl arasında olmalıdır. Bu kategori glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder .

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)’ nun 2006 yılı raporunda APG 100-110 mg/dl arasında bulunan kişilerin çok az bir kısmında aşikar diyabet olabileceğinden ve bu sınırdaki kişilerde yapılması gereken OGTT’nin getireceği ek maliyetten hareketle normal APG için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve 1999 yılı BAG 110-125 mg/dl olması benimsenmiştir. DSÖ/IDF raporunda ayrıca BGT/BAG kategorileri için ‘Glukoz metabolizmasının Ara Bozuklukları’ teriminin kullanılması tavsiye edilmektedir. Buna karşılık ADA ve EASD 2007 yılında yayınlanan son ortak görüş raporlarında, 2003 yılındaki revizyona uygun olarak normal APG üst sınırının 100 mg/dl olmasını ve BGT/BAG kriterlerinin ve bu bozukluklar için kullanılan ‘Prediyabet’ teriminin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır.

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi A1C %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Çeşitli toplumlarda ve bu arada Türk toplumunda yapılan çalışmalar (TURDEP-II çalışması), aslında A1C ile belirlenen Yüksek Risk Grubu’nun, BAG ve BGT’den daha ileri bir glukoz metabolizması bozukluğu olan kişileri kapsadığını ortaya koymuştur. Standart bir yöntemle yapılmış A1C testi ile yüksek riskli olarak belirlenen kişiler, aşikar diyabet gelişmesine daha yakındır ve bu nedenle diyabet önleme çalışmalarına öncelikli olarak dahil edilmelidir (24).

2005-2006 yılları arasındaki takiplerde Amerika’da 20 yaş ve üzeri bireylerin %25.7’sinde BAG, %13.8’inde BGT saptanmıştır. ABD’de yetişkin popülasyonun toplamda yaklaşık %30’unda prediyabet, yaklaşık %40’ında hiperglisemi durumlarından biri bulunmaktadır (25). Türkiye’de ise 20 yaş ve üzeri toplumun %28.7’si prediyabetik saptanmıştır. (5).

Prediyabetik kişilerde DM gelişim riski yüksektir. Çeşitli disglisemi kategorilerindeki bireylerin yıllık DM insidansı ve rölatif riskini belirlemek amacı ile 1979-2004 yılları arasındaki çeşitli prospektif kohort çalışmaları incelenip meta-analiz yapılmıştır. Yapılan meta-analizde BAG, BGT ile DM insidansı arasında yüksek rölatif risk saptanmışken; BAG+BGT ile DM insidansı arasında riskin çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir (26).

BAG ve BGT patofizyoloji temelinde insülin direnci varlığı esas olmakla birlikte oluşum mekanizmaları farklı durumlardır. BAG’de karaciğerden glukoz salınmasında artış ve erken insülin salgılanmasında bir bozukluk bulunmaktadır. BGT’de ise periferik insülin direnci ve daha sonradan kompensatuar mekanizmayla hiperinsülinemiye yol açan, insülin salgılanma defekti bulunmaktadır (27).

2.7. Tip 2 Diabetes Mellitus

2.7.1 Fizyopatoloji

T2DM patogenezinin beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur (8-9). Primer defekt insülin direnci ve/veya insülin eksikliğidir. Son yıllarda barsak kökenli hormonların eksikliği de sorumlu tutulmaktadır.

2.7.1.1.Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğu

Normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına geçildiği durumlarda ve tip 2 diyabet başlangıç döneminde hiperinsulinemi saptanır. Açlık glukoz düzeyi 80 mg/dl’den 140 mg/dl’e yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2.5 kat artar. Açlık

glukoz düzeyi 140 mg/dl'yi aştığında ise β hücrelerinde kompensasyon bozulur ve insulin salgılanması daha fazla artmaz ve açlık hiperglisemisi artıkça insulin salgılanması da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsulin salgısının azalmaya başladığında karaciğer glukoz üretimini arttırmaya başlayarak açlık glisemisinin yükselmesine büyük katkıda bulunur(10-11).

2.7.1.2. İnsülin direnci

T2DM'nin başlıca patofizyolojik özelliği olan insulin direnci, insülinin normal konsantrasyonda olmasına rağmen, yeterli biyolojik yanıt oluşturmaması olarak tanımlanır(12).

İnsulin direnci varlığı, bulunduğu yere göre üçe ayrılır:

1-Prereseptör düzeyinde insulin direnci: Bu düzeydeki insülin direncinin nedenleri; pankreas β hücrelerinden insulin salınımının defektif olması, glukozun ve insulinin hedef dokularında kan akımının yeterli olmaması, insulinin hedef dokudaki endotelden taşınmasının bozuk olması şeklinde sıralanabilir.

2-Reseptör düzeyinde insulin direnci: İnsulin reseptör sayısında azalma, otheregulasyon ve tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk, 19. Kromozom üzerinde bulunan insulin geninde mutasyonlar ve insulin reseptör antikorlarının mevcudiyetinden bahsedilebilir.

3-Postreseptör düzeyde insulin direnci: Glukozun hücre içine taşınmasını sağlayan glukoz taşıyıcı (transporter) proteinlerinden (GLUT) en önemlisi olan GLUT4'ün insulin ile aktivasyonunun sorunlu oluşundan ve glukozun hücre içi oksidatif ve oksidatif olmayan metabolizmalarında rol oynayan enzim aktivitelerindeki bozukluktan kaynaklanmaktadır (13).

İnsuline olan direnç, insuline duyarlı dokularda glukoz kullanımını bozar ve hepatik glukoz çıkışını arttırır. Her iki etki de DM'deki hiperglisemiye katkıda bulunur. Hepatik glukoz çıkışında artış öncelikle açlık plazma glukozundaki yükselmeyi etkilerken, periferik

glukoz kullanımında (kas ve yağ dokusu) azalma postprandiyal hiperglisemiye neden olur (12).

2.8. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

DM'nin komplikasyonları yaygındır ve toplum ve birey için çok büyük maliyetlere neden olmaktadır. Kronik komplikasyonlar yaşam kalitesini azaltan, diyabetlinin yaşamına önemli sınırlamalar getiren problemlerdir (14).

2.8.1. Diabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları

Diyabetin akut komplikasyonları hipoglisemi (düşük kan şekeri) ve hiperglisemi komaları (diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz, hiperglisemik nonketotik koma) olarak gruplanabilir (15).

2.8.1.1. Hipoglisemi

Kan glukoz düzeyinin 50 mg/dL' den düşük olmasıdır. Kan glukozunda düşme sıklıkla insülin kullanan hastalarda insülin tedavisinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Ancak bazı oral antidiyabetik (OAD) ilaçların (en başta sülfonilüre grubu) kullanımı sırasında da hipoglisemi oluşabilir (15).

2.8.1.2. Hiperglisemi

Hiperglisemi iki şekilde görülmektedir;

a) Diyabetik ketoasidoz: Diyabetik ketoasidoz (DKA) insülin ile insülin karşıtı hormonlar arasındaki dengenin insülin aleyhine bozulması sonucu oluşur. DKA, anyon açığı yüksek hiperglisemi, ketoz ve asidozun birlikte oluşudur. Enfeksiyonlar, stres, araya giren hastalıklar, insülin yetersizliği başlıca hiperglisemi nedenleridir.

b) Hiperosmolar hiperglisemik durum: Ketoasidoz olmaksızın, aşırı hiperglisemi, yüksek plazma hiperosmolaritesi, dehidratasyon ile karakterize bir sendromdur(15).

2.8.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diyabette yıllar ilerledikçe kronik komplikasyonlar gelişmektedir. Kronik komplikasyonlar organ disfonksiyonu ya da yetmezliğine yol açarak morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Hastalığın seyrinde gelişen patolojik değişiklikler çoğunlukla vasküler sistemi etkiler. Sinir, böbrek, deri, göz gibi organlarda da spesifik değişiklikler oluşabilir. Diyabetik vasküler komplikasyonlar mikrovasküler komplikasyonlar ve makrovasküler komplikasyonlar olmak üzere iki ana katagoriye ayrılır. Makrovasküler komplikasyonlar hızlanmış ateroskleroz sonucu oluşan, miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalığıdır. Mikrovasküler komplikasyonlar ise en küçük çapta vasküler yapılarda oluşur. Kapiller bazal membran kalınlaşması, mikrovasküler geçirgenliğin artması, birlikte olduğu organ ya da dokunun mikroçevresinin çoğunlukla geri dönüşümsüz değişikliklerine neden olur. Mikrovasküler komplikasyonların başlıca ikisi diyabetik retinopati ve diyabetik nefropatidir. Hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonların iyi glisemik kontrol ile geciktirilebildiği ya da engellenebildiği klinik olarak kanıtlanmıştır. T1DM’ de diyabetik nefropatiye bağlı son dönem böbrek hastalığı ana mortalite nedeni iken, T2DM’ de esas mortalite nedeni makrovasküler komplikasyonlardır (16,17,18,19,20).

2.8.3. Diyabetin Kronik Komplikasyonlarının Patogenezi

Vasküler komplikasyonlardan sorumlu olan hipergliseminin yol açtığı oksidatif sterstir; gelişiminde etkili olan dört ana mekanizma ileri sürülmüştür: 1) Artmış poliol yolağı, 2) Artmış intraselüler glikasyon son ürünleri, 3) Protein kinaz C aktivasyonu ve 4) Artmış hekzozamin yolağı. Bu dört ana mekanizma intraselüler metabolik değişiklikler ve protein modifikasyonları, plazma ve ekstraselüler matriks protein değişikliklerine neden olarak, kronik bir patogenetik süreç başlar. Bu değişim süreci ile çeşitli hücre gruplarından (endotel, mezengial hücreler, monosit /makrofaj hücreleri vs) birçok mediatörün salınmasına (sitokinler, büyüme faktörleri, vs) neden olur. Mikroçevrede oluşmaya başlayan patofizyolojik süreç birçok sistem ve dokunun içine katıldığı global bir patofizyolojik süreç

haline dönüşür. Bu süreçte oksidatif sistemin aktivasyonu sonucu oluşan ürünler komplikasyonların patogeneğinde önemli rol oynar (17,21,22,23).

2.9. Tip 2 Diyabet ve Kognitif Fonksiyonlar

Diyabet hastalarında kognitif bozukluklar ve demans riskinin arttığı bilinmektedir (28-29). Yapılan birçok çalışmada diyabetik hasta popülasyonunda, diyabetik olmayanlara göre demans sıklığı yüksek bulunmuştur.

Ayrıca demans ve normal yaşlanmanın arasında kabul edilen hafif kognitif bozukluk (MCI) insidansı da diyabetlilerde artmıştır (83). Diyabet ile ilişkili birçok faktör bu durumdan sorumlu tutulmaktadır, makro ve mikrovasküler komplikasyonlar, glukoz toksisitesi, hiperinsülinemi diyabetteki kognitif bozukluklara neden olmaktadır(29). Ayrıca diyabete sıklıkla eşlik eden hipertansiyon, obezite, dislipidemi gibi hastalıklar da bu duruma katkıda bulunmaktadır.

Normal popülasyonla kıyaslandığında diyabetlilerde demans sıklığı 1.5-2.5 kat artmıştır(30). Daha önce yapılmış toplum kökenli longitidunal çalışmaların meta-analizinde T2DM ile kognisyonda ilerleyici bozulma ve demans gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır(31). İlginç olarak, T2DM’ de bozulmuş kognitif faktörler daha az şiddetle de olan prediyabetik evrede de etkilenmiş olarak bulunmuştur(32-33). Bu durum prediyabetik evrede başlayan glukoz intoleransının kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığını düşündürmektedir.

Diyabet için beyin de hedef organlardan birisidir. Diyabet hastalarında iskemik beyin lezyonları artmıştır. Asemptomatik serebral infarktlar bile özellikle yaşlı popülasyonda kognisyonu olumsuz etkilemektedir. Bu hasar diyabetin tüm komplikasyonlarında olduğu gibi, kötü glisemik kontrolle ilişkilidir. Tüm diyabet hastalarında inme riski 1.5- 2 kat artmakla birlikte, HbA1c düzeyinde %1’lik artış, inme riskinde 1.5-2 kat artışla ilişkili olarak saptanmıştır(62).

DM mikrovasküler endotelial hücreleri etkileyerek, kan-beyin bariyerinde bozulmalara yol açmakta ve bu durum da nöroinflamatuvar reaksiyonlar ve nörodejenerasyonla

sonuçlanmaktadır (63). Endotel hücreleri nöron, glial ve vasküler bağlantılarda kritik rol oynamakta ve nörovasküler üniteleri oluşturmaktadır. Nörovasküler ünite meydana gelen bozukluklar da kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açmaktadır (64).

T1DM ve T2DM’li bireyler hastalar kognitif fonksiyonlar açısından kıyaslandığında yaş, cins, tahmini IQ eşleştirilmiş gruplarda, T2DM’ lilerde daha belirgin kortikal atrofi ve derin ak maddede daha fazla lezyonlar saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada bu hastalarda artmış makrovasküler komplikasyon ve ateroskleroz sıklığı ve oluşumunda daha fazla risk faktörü (hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, obezite ve hipertansiyon) saptanmış, mikrovasküler komplikasyonlar daha az sıklıkla görülmüştür(65). Bu da T2DM’de azalmış insülin sensitivitesi ve makrovasküler komplikasyonların da patogeneizde önemli olduğunu düşündürmektedir.

2.9.1. Tip 2 Diyabette Nörokognitif Bozukluğa Yol Açan Etkenler

T2DM’in bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi, diyabetin metabolik karmaşıklığını yansıtır bir biçimde multifaktöryeldir. Başlıca etkenler aşağıda özetlenmiştir.

Sosyodemografik Özellikler Ve Yaşam Tarzı

Yaş, cinsiyet, etnik köken, eğitim düzeyi diyabet ve kognitif bozukluklar ile ilişkili ortak durumlardır. İleri yaş hem diyabet gelişimi hem de kognitif fonksiyonlarda bozulma için risk faktörüdür. T2DM ile ilişkili hafif kognitif bozukluk normal yaşlanma sırasında görülen kognitif bozukluklar benzer şekildedir (36). Yapılan çalışmalar özellikle 65 yaş sonrası diyabetiklerde kognitif bozukluğun daha aşikar olduğunu göstermiştir(37).

T2DM li bireylerde yapılan kognitif fonksiyon çalışmalarında cinsler arasında anlamlı fark saptanmamıştır(38). Fakat yaşlı popülasyonda kadınlarda kognitif bozukluk daha sık saptanmış olup, bu da diyabetik erkeklerin mortalitesinin daha yüksek olmasına bağlanmıştır (39).

Sosyoekonomik durum ve etnik köken diyabet, vasküler hastalık, vasküler risk faktörleri ve demans insidansını etkilemektedir. Özellikle hastaların tedaviye uyumu ve

erişimi sosyoekonomik durumla oldukça ilişkilidir (40-41). Son olarak yaşam tarzı örnek olarak; sigara kullanımı, fiziksel aktivite ve diyet de T2DM, kognitif bozukluk ve demans gelişimi ile ilişkilidir (42-43).

Hiperglisemi

Diyabetin karakteristik özelliği olan hiperglisemi osmotik etkilerinden, oksidatif strese ve AGE'ler (ileri glikasyon son ürünleri) oluşturarak nöron hasarına neden olmaktadır.

Proteinler yüksek glukoz konsantrasyonları ile karşılaştıklarında nonenzimatik kontrolsüz glukozilasyon reaksiyonlarına neden olur. Glukozilasyona uğramış protein, moleküler oksijene bir elektron vererek serbest oksijen radikali (reaktif oksijen türleri; ROS) oluşumuna neden olur (109). Glukoz ve proteinlerin amino grupları arasında spontan gelişen nonenzimatik glikasyon reaksiyonları sonucunda önce Schiff bazları sonrasında daha stabil olan Amadori ürünleri oluşur. Amadori ürünlerinin oluşumundan sonra da AGE'ler meydana gelir (109). AGE'ler, endotelin-1 aracılığıyla vazokonstriksiyonu arttırıp endotel hasarına yol açabildiği gibi kompleks biyokimyasal mekanizmalarla serbest radikal üretimine de yol açar

DM'de serbest oksijen radikallerinin üretiminin artması, antioksidan savunma mekanizmalarının azalması ve lipid peroksidasyonu nedeniyle oksidatif stres artmaktadır (110). Oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve AGE üzerinden DM'ye ait mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır (111).

Glukoz verilerek indüklenen akut hipergliseminin de kognitif fonksiyonlarda bozukluğa yol açtığı gösterilmiştir (34). Dört haftalık takip süresince kan şekeri yüksek seyreden T1DM ve T2DM'lilerde psikomotor aktivitelerde yavaşlama ve basit hata yapma oranında artma saptanmıştır(45).T2DM hastalarında yapılan longitudinal çalışmalarda diyabet süresi ve yüksek HbA1c düzeyleri kognisyon bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur (39-44).Yine 65 yaş üzeri kadınlar arasında yapılan bir çalışmada yüksek HbA1c düzeyinin yıllar içerisinde kognitif bozukluk gelişimi için bir risk olduğu saptanmıştır(35). Bu sonuçlar DM ilişkili kognitif bozuklukta, hipergliseminin başlıca neden olduğu hipotezini destekler niteliktedir.

Ancak hiperglisemi süresini birebir olarak kognitif bozuklukla ilişkilendirmek doğru olmayacaktır, çünkü hiperglisemiye maruziyet uzadıkça diyabet ile ilişkili diğer birçok komplikasyonun da görülme sıklığı artacaktır. Bununla ilişkili olarak yaşlı kohortta yapılan bir çalışmada, kognitif bozulmada APG, hipertrigliseridemi ya da yüksek LDL'den hangisine daha etkili olduğu saptanmamıştır(46). Diyabet ve kognitif bozukluk ilişkisini saptamakta, HbA1c veya APG sınırlı yarar sağlamaktadır. Günlük glukoz seviyesindeki dalgalanmalar kognitif fonksiyonlar da anlık değişime neden olabilmektedir(47).

Hipoglisemi

Akut hipoglisemi glukoz düşürücü tedavilerin iyi bilinen bir yan etkisidir. Ve hipoglisemi beynin fonksiyonlarını bozmaktadır. Şiddetli hipoglisemi hipokampus ve serbral korteksde bulunan öğrenme ve hafıza merkezlerinde nöron hasarına yol açar (48). Hipogliseminin indüklediği artmış nöroaktif aminoasitlerin toksik etkisi de nöronal hasardan sorumlu tutulmuştur(49). Glukoz reperfüzyonu ile aktive olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz hipogliseminin kendisinden bağımsız olarak nöron hasarından sorumlu tutulmuştur(50).

Hipoglisemi T1DM'de daha sık görülse de, insülin ve oral glukoz düşürücü tedavi kullanan T2DM hastalarında da nadir değildir. T2DM'de görülen hipoglisemi ve kognitif fonksiyonlar arasında iki yönlü bağlantı vardır. T2DM'li yaşlı popülasyonda yapılan bir çalışmada şiddetli hipogliseminin demans riskini arttırdığı saptanmıştır(51). Başka bir görüşe göre kognitif bozukluk hastanın tedaviye uyumunu etkileyerek hipoglisemiye neden olmaktadır (52-53).

Vasküler Risk Faktörleri

Diyabet çoğu zaman hipertansiyon, obezite, dislipidemi gibi vasküler risk faktörleri ile birlikte görülmektedir. Birçok çalışma diyabet ve hipertansiyonun kognisyonda kümülatif bir bozulmaya yol açtığını göstermiştir (54-55-56).

T2DM'li bireylerde, lipid düzeyleri ve obezite ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi ortaya koyan sınırlı sayıda bilgi mevcut olmakla birlikte; orta yaşlı diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada dislipidemi hafıza bozukluğu ile ilgili saptanmıştır (57).

Diyabetin kendi seyrinde de birçok mikro ve makrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Birçok çalışma vasküler komplikasyonları diyabetteki kognitif bozuklukların nedeni olarak göstermiştir (58-59). Diyabet vasküler demansın patogeneğinde önemli bir etken olarak gösterilmektedir (60). Diyabetli hastaların beyinlerinde görülen ak maddede hiperintensite ve subkortikal atrofi gibi değişikliklerin, beyindeki küçük damarlarda oluşan dejenerasyona bağlı olabileceği öne sürülmüştür (61).

Genetik Faktörler

Genetik faktörler de diyabet, demans ve kognitif bozukluklarla ilişkili bulunmuştur. Apolipoprotein E 4 (APOE4) aleli en fazla bilinen risk faktörü olup, genel toplumda geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir (66). APOE4 aleli diyabetle ilişkili kognitif bozukluklar ve demansla ilişkili bulunmuştur. (67-68-69-70-71). T2DM ve Alzheimer Hastalığı arasındaki ilişkiden sorumlu tutulan bir diğer gen de insülin degrade eden enzimdir. Bu enzim hem insülini hem de Alzheimer Hastalığı'nın patogeneğinde rol oynayan amiloid plaklardaki amiloid- β 'yi yıkmaktadır. İnsülin degrade eden enzim genindeki mutasyonlar T2DM ve Alzheimer Hastalığı için risk olarak saptanmıştır (72-73).

Depresyon

Depresyon kognitif bozukluğa neden olan başlıca durumlardan bir tanesi olup, tip 2 diyabet hastalarında depresyon sıklığı normal popülasyona göre daha fazladır. Yapılan çalışmalarda diyabet hastalarında depresif semptomlar %31 oranında görülürken, majör depresyon sıklığı %11 olarak saptanmıştır (74).

T2DM ile depresyon arasındaki ilişkinin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi, diyabet hastalarında da, hastalıkla mücadele kişide depresyona yol açabilmektedir. Başka bir açıdan, T2DM de meydana gelen metabolik değişiklikler serebral nörotransmitter seviyelerini değiştirerek depresyona yol açabilmektedir (78). Depresyonun beyindeki vasküler hasara bağlı olabileceği ile ilgili görüşler de mevcuttur (79-80). Önemli olarak, diyabetle depresyon arasında bir neden sonuç ilişkisi olabilir. Depresyon da diyabet için predispozisyon oluşturmaktadır (81).

Depresif semptomlar kognitif fonksiyonları bozarak, diyabetle ilişkili kognitif bozukluğa katkıda bulunuyor olabilir. Ancak depresif semptomlar diyabetlilerin sadece bir kısmında klinik olarak anlamlı düzeyde görülmektedir (82). Depresyon, diyabet ve kognitif bozukluk ilişkisini açıklamada yetersiz bir faktördür. Ayrıca diyabet ve kognitif bozukluk ilişkisini araştıran bir çok çalışmada depresyon çeşitli yöntemlerle dışlanmıştır.

Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci

İnsülin 51 aminoasitten oluşan, 5808 Da moleküler ağırlığında küçük bir proteindir. İnsülinin metabolik etkileri insülin reseptörlerine bağlanarak meydana gelir. İnsülinin en iyi bilinen etkisi glukoz homeostazisi üzerinedir. SSS'deki insülin reseptörleri 1978 yılında tespit edilmiştir (88,89). Bu yıllardan beri insülinin beyin üzerindeki etkileri ilgi çekmektedir. İnsülinin beyinde öğrenme, hafıza, enerji metabolizması üzerine etkileri vardır. İnsülin aynı zamanda asetilkolin (Ach) sentezinden sorumlu bir enzim olan asetilkolin transferaz ekspresyonunu da düzenler. Ach bilişsel işlevler için kritik bir nörotransmitterdir (85,90). Beyindeki insülinin kan-beyin bariyerini geçen pankreas kaynaklı insülin olduğu düşünülmektedir (91). İnsülinin beyindeki fonksiyonu insülin reseptör dağılımına bağlıdır (92). Yakın zamanda yapılan araştırmalar, beyindeki insülin ve insülin reseptörlerinin özellikle kognisyonla ilişkili olan serebral korteks, hipokampus, hipotalamus ve olfaktor bulbusta yoğun olarak bulunduğuna dikkati çekmiştir.

İnsülin direncinin kognitif bozukluk ve nörodejenerasyonda önemli rol oynadığı görüşü giderek yaygınlaşmaktadır (83). İleri yaş, düşük eğitim düzeyi, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, geçici iskemik atak, sigara, alkol kullanımı ve APOE4 aleli polimorfizmi MCI için risk oluşturmaktadır (84). Diyabet hastalarında demansın sık görülmesinin multifaktöryel nedeni olmakla birlikte, mekanizmayı saptamaya yönelik çok az çalışma vardır. Yapılan çalışmalarda insülin direnci, MCI için bağımsız bir risk olarak bulunmuştur, bu durum da sporadik Alzheimer Hastalığı' na (AH) neden olabilmektedir (86,87). Bir çok çalışma AH ve diyabet ilişkisinde insülin direncine odaklanmıştır.

İnsülin direnci insülin sensitivitesinde azalma ve rölatif insülin miktarında artışla beraberdir. Uzun süre artmış insülin kan-beyin bariyerini ve insülinin aktivitesini bozmaktadır (93). Uzun süreli insülin direnci sonucunda beyine insülin geçişi azalmakta ve beyinde beta amiloid miktarı artmaktadır (94).

AH insidansı sıklığının diyabet hastalarında iki kat fazla olması da beta hücre fonksiyon bozukluğunun yol açtığı insülin direnci ve hiperinsülineminin SSS hasarına ve kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığını düşündürmektedir (95). Yapılan çalışmalarda, Alzheimer hastalarının plazmasında artmış insüline rağmen, beyin omurilik sıvısında azalmış insülin saptanmıştır, bu da insülin sinyalizasyonunda bozukluk olduğunu düşündürmektedir (96,97).

Bazı araştırmalar, insülin sinyalizasyonunun, amiloid β ($A\beta$) metabolizması ve tau fosforilasyonuna etkileri nedeniyle AH patolojisi ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. İnsülin direnci P13K/glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3 β) yolağı aktivitesini arttırır. GSK-3 β , AH'daki ana patolojik komponentlerden biri olan tau fosforilasyonunu artırır ve nörofibriler yumakların oluşumuna yol açar (98). Azalmış insülin sinyali insülin degrade eden enzim (IDE) dahil olmak üzere çeşitli proteinlerin sentezini azaltır. IDE, insülin gibi $A\beta$ yı da degrade eder ve IDE'nin miktarında azalma daha fazla amiloid birikimine neden olmaktadır (99).

Sinaptik plastisite öğrenme ve hafıza gibi beyin fonksiyonlarında önemli bir faktördür. İnsülin hipokampal sinaptik aktiviteyi etkileyerek öğrenme ve hafıza gibi beyin fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır. İnsülin sinyalizasyonu bozulduğunda kognitif fonksiyonlar da bozulmaktadır (100).

2.9.2. Prediyabet ve Kognitif Fonksiyonlar

İnsülin duyarlılığı ve glukoz metabolizması prediyabetik evreden itibaren bozulmaktadır. Bu durum da prediyabetik evreden itibaren diyabetle benzer mekanizmalarla kognisyonda bozulmalara yol açabilmektedir. Hiperinsülinemi ve BGT'nin, tip 2 diyabet olmayan hastalarda kognitif performansı düşürdüğü saptanmıştır (101,102,103), ancak bu geri dönüşümlü bir tablodur (104,105,106). İnsülin direncine çoğu zaman hipertansiyon, dislipidemi ve obezite gibi vasküler risk faktörleri de eşlik eder. İnsülin direnci ve beraberindeki bu risk faktörlerinden oluşan küme metabolik sendrom olarak isimlendirilir. Metabolik sendromlu kişilerde tip 2 diyabetli hastalara benzer kognitif bozukluklar görülmüştür (107,108)

3. NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME

3.1.Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler, amaca yönelik davranışın gerçekleştirilmesinde dikkatin odaklanması, ilgisiz olanların ketlenmesi, yanlış cevap verme eğilimlerini bastırma, planlama, strateji kurma, işler bellekte ilgili bilginin kodlanması ve işlenmesi, ardışık görevlerde bir sonraki basamağın belirlenmesi olarak sınıflandırılmaktadır. Yürütücü işlev bozukluğu kavramı altında, işler bellek (working memory), bilişsel esneklik (cognitive flexibility) gibi frontal lobun aktif katkısını gerektiren çeşitli bilişsel yetilerde bozukluklar bildirilmiştir. İşler bellek, kısa süreli bir olayın hemen ardından, gerçek olay ile onun zihinsel temsili arasında nöronal cevabın uzatılabilmesi için gerekli, geçici depolama olanakları şeklinde tanımlanabilir. Muhakeme, planlama, dil, soyut düşünce gibi ‘yüksek’ bilişsel süreçlerin alt yapısını oluşturur (112) .

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop Testi, Blok Tasarımı, Londra Kulesi Testi, İz Sürme Testleri, Sözel Akıcılık Testleri yürütücü işlevlerin test edilmesinde kullanılan testlerden bazılarıdır.

3.2.Bellek

Bellek genel bir terimdir ve çeşitli alt türleri bulunmaktadır. Weschler tarafından tanımlanan görsel ve sözel bellek içeriğe yönelik yapılmış bir sınıflamadır. Diğer sınıflamalar; bellek izlerinin kısa süreli korunduğu kısa-süreli bellek (short-term memory) yani anlık bellek, iz korunurken başkaca bilişsel işlemlerin yapıldığı işler bellek (working memory), izin nispeten uzun süreler korunduğu uzun-süreli bellek (long-term memory) yani gecikmeli (delayed) bellek olarak tanımlanır. Dünya hakkında genel bilgi ve kavramlara ilişkin hafızaya semantik bellek; zaman ve yere bağlı anılara ilişkin bilgilerin depolanmasına ise epizodik bellek denilmektedir. Türü ne olursa olsun, bilginin bellekte yer alması; bilginin özümsemek kodlanmasını, depolanmasını ve geri çağırılmasını içerir.

Semantik belleğin alt gruplarından olan sözel belleği değerlendirmek için Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test) ve Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi (California Verbal Learning Test) ve ülkemizde Sözel Bellek Süreçleri Testleri uygulanmaktadır.

İşlevselliğin değerlendirilmesinde gecikmiş sözel geri çağırmanın psikososyal işlevselliği ölçmede kullanılabilecek en iyi bilişsel ölçü olduğu öne sürülmektedir ve sözel bellek ve yürütücü işlevler gibi bilişsel alanlarda bozulmaların kötü işlevsellikle ilişkili bulunduğu belirtilmiştir (109).

3.3.Dikkat

Basit dikkat değerlendirmesinde sayı menzili testi kullanışlıdır (Kurt ve ark, 2011). Dikkati sürdürme işlevlerine klinikte akıcılık testleri ile bakılır (bir dakikada söylenen kelime sayısı). Semantik akıcılık testinde hastadan bir dakika boyunca bir kategoriden (örneğin hayvanlar) isimler sayması istenir. Fonemik akıcılıkta ise bir dakika boyunca belirli bir harfle (örneğin K, A, S) başlayan kelimeler sayması istenir.

Diğer karmaşık dikkat alanları ise aynı anda iki şeye birden dikkat etmek, set değiştirmek, çeldirici uyaranları dikkat alanı dışında tutabilmek şeklinde özetlenebilir. Bunlara örnek olarak ise iz sürme testi B ve Stroop testi verilebilir

3.4.Soyutlama ve Planlama

Yönetici işlevler arasında yer alan soyutlamaya Wechsler erişkin zeka ölçeği (WAIS) benzerlikler alt testi ile ve atasözü yorumlamayla bakılır. Benzerlikler testi semantik sistemin sağlıklı olmasını gerektirdiği için erken dönemlerde bozulurken; atasözleri daha ileri evrelere kadar korunur. Planlamaya da saat çizme testi ile bakılır.

3.5.Psikomotor Hız

Rakam sembol değişimi, İz Sürme, Stroop gibi testler işlem hızını ölçmek için kullanılabilecek testler arasındadır (101). İz sürme testi dikkati, mental esnekliği, görsel tarama, yanıt inhibisyonu ve psikomotor hızı değerlemek için kullanılmaktadır. A formu daha çok dikkati ölçerken, B formu yürütücü işlevleri değerlendirmektedir.

Tablo 3. Kognitif İşlev ve Testler (Kaynak 115’den alınmıştır)

KOGNİTİF İŞLEVLER	TESTLER
Öğrenme ve Bellek	WMS (Wechsler Memory Scale) ve WMS-R Rey AVLT: California Sözel Öğrenme Testi; SBST (Sözel Bellek Süreçleri Testi) Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi
Uyanıklık, Dikkat, Konsantrasyon	Sayı Uzamı Testleri Görsel Uzam Testi; Corsi Block Testi Geri Sayımlar
Perseverasyon Dikkati Sürdürme	Kelime Listesi Oluşturma Testleri (Kategori Akıcılığı ve Fonemik Akıcılık) Seriler halinde sayma
Çeldiricilere karşı koyabilme; Cevap inhibisyonu yapabilme; Kategori değiştirebilme (Yönetici İşlevler)	İz Sürme (Trail Making) Testi Altenan Diziler Testi (Luria) Stroop Testi Yap-Yapma (go-no go) modeli Wisconsin Card Sorting Test
Planlama, Sıralama, Dizileme	Saat Çizme Testi Porteus Labirentleri Testi İzleyen Ardışık Diziler (Alternan Diziler) Testi
Dil Becerileri	Boston Diagnostic Aphasia Examination Test (BDAE) ve bu temele oturan Türkçe testler Boston Naming Test (BNT) Token Test
Soyutlama; Akıl Yürütme	Atasözü Yorumlama WAIS (Wechsler Yetişkin Zeka Testi) Benzerlikler alt Testi WAIS Akıl Yürütme alt Testi Çeşitli “Sınıflandırma” Testleri Raven’in Progresif Matrisler Testleri
Aritmetik	BDAE’nin Aritmetik alt testi WAIS Aritmetik alt testi
Dikkat’in Mekansal Dağılımı	Aynı anda iki yanlı uyarı Testi Çizgiyi Ortadan Bölme Testi Harf Ayıklama Testi Şekil Ayıklama Testi
Karmaşık Görsel Algı	Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi Yüz Tanıma Testi Gollin Tamamlanmamış Şekiller Testi Hooper Görsel Organizasyon Testi

3.6.Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Eylül 2014- Haziran 2015 tarihleri arası İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Diyabet ve Genel Dahiliye Polikliniklerinde takip edilmekte olan diyabetli ve prediyabetliler dahil edildi. Prediyabetliler 75 gram glukozlu OGTT ile, BAG ve/veya BGT tanısı konulmuş olan, ilaç kullanmayan sadece diyet ile takip edilen bireylerdi. Diyabetliler birçok randomize kontrolü çalışma verileri göz önünde bulunarak glisemi düzeyine göre iyi ve kötü kontrollü diyabet olarak sınıflandırıldı. HbA1c > 7.5 saptananlar kötü kontrollü diyabet olarak kabul edildi. Diyabetliler diyabet süresi beş yıl ve üzeri olanlardan seçildi, prediyabet hastaları yeni tanı konulmuş hastalardı. İnsülin tedavisi, kognisyon üzerine hipoglisemi etkisini bertaraf etmek için dışlama kriteri olarak alındı. Bataryalar göz önünde tutularak eğitim seviyesinde anlamlı farklılık yaratmamak için okur yazar olmayanlar çalışmaya kabul edilmedi. Kadın ve erkek sayıları her bir grupta eşit tutuldu. Yaşlılığın kognisyon üzerinde başlı başına etkileri olduğu için geriyatrik popülasyon çalışmaya alınmadı. Yaş aralığı 40-65 yaş aralığı olarak belirlendi.

Bilinen major depresyon, hipotiroidi, B12 ve folik asit eksikliği, orta dercede böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dk), kontrolsüz hipertansyon, herhangi bir nöropsikolojik hastalığı olanlar, alkol, madde, ilaç bağımlılığı olanlar, herhangi bir nörolojik, psikolojik ilaç (antikonvülzan, antidepresan, anksiyolitik vs) kullananlar çalışmaya alınmadı. Mevcut majör depresyon tanısı Beck Depresyon Ölçeği ile dışlandı. Kontrol grubu hastalarında bilinen hastalığı ve ilaç kullanımı olmaması gözetildi.

Hazırlanan çalışma protokolü İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından incelenerek uygun bulundu (2015-91 dosya numarası ile 16.01.2015 tarihli Etik Kurul kararı).

Yukarıdaki şartları karşılayan 20 prediyabetli, 20 iyi kontrollü DM’li, 20 kötü kontrollü DM’li ve 20 sağlıklı kişiden onam alınarak İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöropsikoloji Laboratuvarında deneyimli bir nöropsikolog tarafından nöropsikolojik testler (NPT) uygulandı. Test süresi kişi başına ortalama 80 dk idi.

Diyabetlilerin yaşı, eğitim düzeyi, başvuruındaki beden kitle indeksi (BKI), arter basıncı, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, serum kreatinin düzeyi, total kolesterol, LDL

kolesterol, açlık kan şekeri, HbA1c, B12-folik asit düzeyleri; kullandığı ilaçlar, mikro ve makrovasküler komplikasyonları kaydedildi. Prediyabetik grup ve kontrol grubu ilaç kullanmamaktaydı, bu grupların da yaşı, eğitim düzeyi, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, serum kreatinin düzeyi, açlık kan şekeri, , B12-folik asit düzeyleri kaydedildi.

Kapsamlı nöropsikolojik değerlendirme için kişilerin eğitim düzeyi göz önünde bulundurularak, Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST), WAIS ikili benzerlikler testi, WMS-R İleri-Geri Sayı Menzili Testi, Stroop testi, Sözel Kategorik Akıcılık testlerinden fonemik akıcılık için KAS testi, semantik akıcılık için hayvan listesi testi, Watson Saat Çizme testi, Yüz tanıma testi, Çizgi yönünü belirleme testi, iz sürme testi, Boston Adlandırma Testi (BAT) ve Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) uygulandı.

3.7.Kognitif İşlevleri Değerlendiren Testler

3.7.1.Basit Dikkat Testler

WMS-R Sayı Menzili Alt Testi:

Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu, Wechsler tarafından ilk kez 1945 yılında geliştirilmiş olan testin yeniden düzenlenmiş halidir (121). Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R) bellek ölçümünde kullanılan en kapsamlı ve psikometrik bakımdan en gelişmiş ölçme aracıdır. Karakaş ve arkadaşları tarafından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (122). Çalışmamızda sayı dizini alt testleri kullanıldı.

WMS-R Sayı Menzili Alt Testi:

WMS-R testlerinin sayı menzili alt testi basit dikkatin değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir. Bu testin uygulamasında, düz sayı menzili, hastanın kendisine söylenen sayıları aynı sırayla tekrarlaması istenir.

Ters sayı menzili ise, hasta söylenen sayıları sondan basa doğru tekrarlamak zorundadır. Düz sayı menzili bazı kaynaklarda “kısa süreli bellek” olarak da ifade edilir. Ters sayı menzili ise “karmaşık dikkat” çerçevesinde ele alınabilir (117).

3.7.2.Karmaşık Dikkat Testleri

Frontal sistemin aracılık ettiği karmaşık dikkat işlevleri, dikkati belli bir süre sürdürülebilme, sebatlılık gösterebilme, distraksiyonlarla baş edebilme, istenmeyen cevabı bastırabilme, kategori sürdürebilme ve kategori değiştirebilme işlevlerini içermektedir.

Sözel Akıcılık Testi:

Sözel Akıcılık Testi'nin uygulanması esnasında, hastanın belli bir sayıda kelime üretememesi, aynı kelimeyi tekrar söylemesi (perseverasyon), 5 saniyenin üzerinde duraklamalar yapması, ilk 15 saniyede çok sayıda kelime üretilip sonraki 45 saniyede çok daha az sayıda kelime üretmesi hastada dikkati sürdürme zorluğunu gösterir. Sözel Akıcılık Testi Türkçe'de K,A,S harfleriyle uygulanmaktadır (118).

Stroop Test:

Stroop testi gördüğü yazılı kelimeyi okumak-gördüğü rengin adını söylemek gibi birbiriyle yarışan iki tepki eğilimi yarattıktan sonra, bu cevap eğilimlerinden birini bastırıp birini ortaya çıkartabilmeyi gerektiren bir testtir. Bu sonuncu durumda, hastanın önüne, her biri kendi adının ifade ettiği renkten farklı bir renkle yazılmış renk isimleri konulur, ve bu kelimeleri okumaması, ne renkle yazılmışlarsa o rengin adını söylemeleri istenir. Burada kelimeyi okuma eğiliminin inhibe edilebilmesi gerekmektedir (118).

Stroop etkisi, kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda elde edilmektedir. Stroop bozucu etkisi (interference) olarak da bilinen olay ketleme yapamamaktan; renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır. Stroop etkisi güvenilir bir davranış fenomenidir; bu etki, değişik uyarıcı ve tepki koşulları altında, kolaylaştırıcı ve ketleyici etkilerin bulunduğu tüm durumlarda elde edilmektedir (114). Stroop testi yürütücü işlevleri değerlendirmekte kullanılır. Ölçtüğü başlıca özellik, bozucu etki altında algısal kurulum ve tepkiyi değiştirebilme becerisi olduğu düşünülmektedir. Ölçülen diğer özellikler ise bilgi işleme hızı ve dikkattir (113).

İz Sürme Testi:

İz sürme testinin çeşitli versiyonları vardır; en bilineni, bir sayfaya karışık olarak ve gelişigüzel serpiştirilmiş rakamlar ve harfleri, hastanın bir kalemle “bir sayı-bir harf” şeklinde ilerleyerek ve sırayla çizmesi istenir. Bu test, uygun olmayan tepki eğilimini inhibe edebilmeyi, çeldirici uyarılara direnebilmeyi, kategori değiştirebilmeyi değerlendirir (110).

3.7.3.Sözel Bellek Testleri

Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST):

SBST, 15 kelimenin hastaya 10 kez okunup, her seferinde hastanın aklında kalanları söylemesini istemek şeklinde uygulanır. Böylece de, yalnızca bir kez gösterip kaldırılan görsel şekillere kıyasla, “dikkat bozukluğu” engeline takılma şansı çok düşüktür. 40 dakika sonra yapılan uzun süreli hatırlama denemesinde, hastanın hatırlayamadığı kelimeler kalmışsa, bunları kendisine sunulan alternatif kelimeler arasından hatırlaması beklenir. Hasta hem çok az kelimeyi kendi hatırlayarak söylemiş, hem de alternatif kelimelerden çok azını tanıyabilmişse, yani bütünüyle kaybettiği kelime sayısı fazlaysa, hastada kayıt belleğinden sorumlu olan temporo limbik yapılarda bir sorun vardır; bu primer tipte bir bellek bozukluğudur. Hasta kelimeleri kendiliğinden hatırlayamadığı halde, geri kalan kelimelerin hepsini alternatifler arasından doğru tanıyorsa, bu hastanın tempora limbik kayıt belleği süreçleri iyi demektir; hasta primer değil sekonder tipte bir bellek bozukluğu gösteriyor demektir; hastanın belleği “dikkate sekonder” bir bozulma içindedir (119).

3.7.4. Görsel Mekansal İşlev Testleri

Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYB):

Çizgi Yönü Belirleme testinde 180 derece içinde çeşitli yönlerde doğru serpiştirilmiş küçük çizgileri, 180 derece içinde 11 yöne doğru numaralanmış büyük çizgilere bakarak değerlendirmek, kaç numaralı çizgiyle aynı yönde olduğuna karar vermek gerekir; bu test de, hareket bilgisi analizini ileten yukarı, dorsal yolu değerlendirmektedir (115).

Yüz Tanıma Testi (YT):

Yüz Tanıma testi, bir takım insan fotoğraflarına bakarak, alternatif fotoğraflar arasından o insana ait başka fotoğrafları tanıyabilmeyi gerektiren bir testtir ve durağan obje bilgileri analizini ileten alt ventral yolu değerlendirir.(119)

3.7.5. Dil Testleri

Dil muayenesinde spontan konuşma, söyleneni anlama, tekrarlama, adlandırma, okuma ve yazma becerileri değerlendirilir.

Boston Adlandırma Testi (Boston Naming Test, BNT):

Testin amacı resimlenmiş nesneleri adlandırma yeteneğini değerlendirmektir (120). Testin maddeleri zorluk derecesine göre sıralanmış 60 nesne resminden oluşmaktadır. Testin uygulanması sırasında hastalara iki tip ipucu verilir. Eğer hasta nesneyi algısal olarak bir şeye benzetemezse semantik ipucu verilir. Örneğin, nesne pergel ise, nesneyi daire çizmek için kullandığımız belirtilir. Eğer hasta nesneyi tanır, ama nesnenin ismini hatırlayamazsa fonemik ipucu verilir.

3.7.6. Yürütücü İşlev Testleri (Akıl Yürütme, Soyutlama, Planlama, Sıralama)

Yürütücü işlev testleri, yürütücü işlevler başlığı altında ele alınan akıl yürütme, soyutlama, plânlama, sıralama gibi bir dizi zihinsel işlevi değerlendirirler.

WAIS-R İkili Benzerlikler Alt Testi:

Soyutlama becerisini değerlendiren bu testte hastaya “Portakal-Muz”, “Köpek-Arslan” gibi çiftler söylenip, aralarındaki benzerliğin, ortak noktaların ne olduğu sorulur. Soyutlama becerisi bozulmaya başladığında hastalar önce somut ve niteliksiz benzetmeler yaparlar: “İkisinin de kabukları vardır.”, “İkisinin de tüyleri, kuyrukları vardır.” gibi. Soyutlama

becerisi iyice yıkılınca hiç bir benzerlik görmemeye, aradaki farkları söylemeye başlarlar (115)

Saat çizme testi:

Saat çizme testi ilk sistematik olarak ilk kez 1983 yılında Bostan Afazi Bataryası'nın bir parçası olarak Goodglass ve Kaplan tarafından kullanılmıştır (123). Uygulaması ve değerlendirilmesi farklı olan çok sayıda saat çizme testi mevcuttur. Saat çizme testinde; kavrama, planlama, görsel bellek, yeniden yapılandırma, soyut düşünme, sayısal bilgi, görsel mekânsal beceriler, motor planlama ve yönetim, uyarıcının fiziksel özellikleriyle oluşturulan eğilimin ketlenmesi, konsantrasyon ve engellenmeye karşı tolerans değerlendirilmektedir (124,125). Deneğe, yaklaşık 8 cm'lik bir daire verilerek saatin rakamlarını yerleştirmesi istenir. Rakamların yerleştirilmesini bitirdikten sonra saatin kollarını, saat 11'i 10 geçecek şekilde yerleştirmesi istenilir. Testte zaman sınırlaması yoktur.

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET):

Test, dört adet uyarıcı kart ve 64 adet tepki kartını içeren iki kart destesi ile uygulanır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunur. Şekiller artı, daire, yıldız ve üçgen; şekillerin sayısı bir, iki, üç ve dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi ve sarıdır. WKET'de denekten istenen, destedeki her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşlemesidir. Doğru eşleme kategorisi renk, şekil, sayı olarak sıralanır. Denek aynı anda art arda 10 defa doğru eşleme yaptığında bir sonraki kategoriye geçilir. Her tepkiden sonra deneğe tepkisinin doğru veya yanlış olduğu bildirilir, ancak doğru eşleme kategorisinin ne olduğu konusunda bilgi verilmez. Denek altı kategorinin tümünü tamamladığında veya her iki destedeki kartların tümünü kullandığında teste son verilir (Heaton ve ark. 1993). WKET'in değerlendirmesinde şu puanlar kullanılır:

- 1- Toplam yanlış sayısı: Doğru eşlemenin yapılamadığı kartların toplam sayısıdır.
- 2- Toplam doğru sayısı: Doğru eşlemenin yapıldığı kartların toplam sayısıdır.
- 3- Tamamlanan kategori sayısı: Art arda on defa doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplam sayısıdır.
- 4- Perseveratif tepki sayısı: Ardışık on doğru tepkiden sonra da, bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplam sayısıdır.

5- Perseveratif hata sayısı: Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda yanlış olanların sayısıdır.

6- Perseveratif olmayan hata sayısı: Toplam hata sayısından perseveratif hata sayısının çıkarılması ile elde edilir.

7- Perseveratif hata yüzdesi: Toplam perseveratif hata sayısının testteki toplam tepki sayısına bölünüp yüzle çarpılması ile elde edilir.

8- İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı: İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamıdır.

9- Kavramsal düzey tepki sayısı: En az üç tanesi birbirini izleyen doğru tepkilerin toplamıdır

10- Kavramsal düzey tepki yüzdesi: Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek yüzle çarpılması ile elde edilir.

11- Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı: Deneğin art arda 5-9 doğru tepki verdiği, ancak 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısıdır.

WKET'in Türkçe adaptasyon çalışmaları Karakaş ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır (126).

3.8.İstatistik Değerlendirme

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde ANOVA, Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Kontrol grubu, prediyabet grubu, iyi diyabet grubu, kötü diyabet grubu arasında hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, eğitim dağılımı ($p \geq 0,05$) benzerdi. (Tablo 4)

Tablo 4. Grupların Sosyodemografik Verileri

			Kontrol Grubu	PreDiyabet Grubu	İyi Diyabet Grubu	Kötü diyabet Grubu	p
Yaş	Ort.±s.s.		51,0 ± 7,9	53,5 ± 7,9	55,4 ± 6,0	55,5 ± 6,6	0,190
	Med		50,5	53,0	55,0	56,5	
Cinsiyet	Kadın	n-%	10	50%	10	50%	1,000
	Erkek	n-%	10	50%	10	50%	
Eğitim	İlkokul	n-%	4	20%	9	45%	0,117
	Ortaokul	n-%	6	30%	0	0%	
	Lise	n-%	4	20%	4	20%	
	Yüksek Ö.	n-%	6	30%	5	25%	

ANOVA / Ki-kare test

Kontrol grubu, prediyabet grubu, iyi diyabet grubu, kötü diyabet grubu arasında WMS ileri sayı menzili, WMS geri sayı menzili değeri anlamlı ($p \geq 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5)

Tablo 5. WMS İleri ve Geri Sayı Menzili Testleri

		Kontrol Grubu	PreDiyabet Grubu	İyi Diyabet Grubu	Kötü diyabet Grubu	p
WMS İleri	Ort.±s.s.	5,4 ± 0,9	5,4 ± 0,9	5,4 ± 0,8	5,5 ± 1,1	0,997
	Med	5,0	5,0	5,0	5,0	
WMS Geri	Ort.±s.s.	4,2 ± 1,2	3,8 ± 1,3	4,0 ± 1,2	4,0 ± 0,7	0,850
	Med	4,0	4,0	4,0	4,0	

Kruskal-wallis

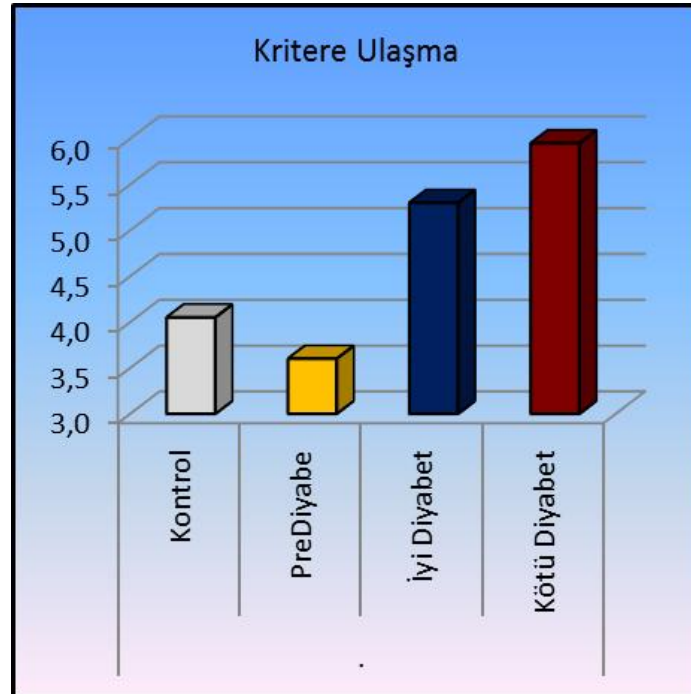
Kontrol grubu, prediyabet grubu, iyi diyabet grubu, kötü diyabet grubu arasında SBST anlık bellek, öğrenme puanı, en yüksek öğrenme, USB kendiliğinden hatırlama, toplam skor anlamlı ($p \geq 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

Kötü diyabet grubunda SBST kritere ulaşma skoru kontrol grubundan ($p < 0,025$) ve prediyabet grubundan anlamlı ($p \geq 0,01$) olarak daha yüksekti (Tablo 6).

Tablo 6. Sözel Bellek Süreçleri Testlerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu	PreDiyabet Grubu	İyi Diyabet Grubu	Kötü diyabet Grubu	p
SBST						
Anlık Bellek	Ort.±s.s. Med	5,9 ± 1,6 6,0	5,2 ± 1,3 5,0	5,4 ± 1,9 5,5	5,2 ± 1,8 5,0	0,500
Öğrenme Puanı	Ort.±s.s. Med	120,4 ± 16,5 126,5	117,4 ± 19,0 123,5	120,3 ± 16,7 126,0	117,7 ± 14,1 118,0	0,719
En Yüksek Öğrenme	Ort.±s.s. Med	14,3 ± 1,6 15,0	14,0 ± 1,7 15,0	14,7 ± 0,9 15,0	14,7 ± 0,8 15,0	0,307
Kritere Ulaşma	Ort.±s.s. Med	4,1 ± 2,8 5,0	3,6 ± 2,9 5,0	5,3 ± 3,0 5,0	6,0 ± 3,2 7,0	0,041
USB K. Hatırlama	Ort.±s.s. Med	12,3 ± 2,3 13,0	11,9 ± 2,3 13,0	12,8 ± 1,8 13,5	12,9 ± 1,8 14,0	0,368
Toplam	Ort.±s.s. Med	14,7 ± 0,6 15,0	14,6 ± 0,8 15,0	14,9 ± 0,4 15,0	14,8 ± 0,7 15,0	0,212

Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

Şekil 2: SBST Kritere Ulaşma Grupların Dağılımı

Kontrol grubu, prediyabet grubu, iyi diyabet grubu, kötü diyabet grubu arasında saat çizme, yüz tanıma, çizgi yönü belirleme skoru arasında anlamlı ($p \leq 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Tablo 7. Saat Çizme, Yüz Tanıma, Çizgi Yönü Belirleme Testlerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu	PreDiyabet Grubu	İyi Diyabet Grubu	Kötü diyabet Grubu	p
Saat Çizme	Ort.±s.s. Med	5,6 ± 1,2 6,0	5,7 ± 0,5 6,0	5,5 ± 1,1 6,0	5,4 ± 0,9 6,0	0,769
YT	Ort.±s.s. Med	45,4 ± 4,1 46,0	44,9 ± 3,4 45,0	44,3 ± 5,2 44,5	46,8 ± 3,7 46,0	0,306
ÇYB	Ort.±s.s. Med	18,9 ± 4,6 20,0	18,8 ± 4,0 19,0	19,3 ± 4,7 18,0	19,6 ± 3,4 20,0	0,963

Kruskal-wallis

Kontrol grubu, prediyabet grubu, iyi diyabet grubu, kötü diyabet grubu arasında Stroop enterferans skoru, yanlış sayısı, spontan düzeltme sayısı anlamlı ($p \leq 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

Tablo 8. Stroop Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu	PreDiyabet Grubu	İyi Diyabet Grubu	Kötü diyabet Grubu	p
Stroop						
Enterferans	Ort.±s.s. Med	46,4 ± 18,0 46,5	43,1 ± 18,5 45,5	57,1 ± 27,4 52,0	55,6 ± 23,0 51,0	0,458
Yanlış	Ort.±s.s. Med	0,4 ± 0,6 0,0	0,5 ± 1,1 0,0	1,9 ± 4,3 0,0	1,5 ± 3,3 0,0	0,274
Spontan düzeltme	Ort.±s.s. Med	2,1 ± 1,4 2,0	2,2 ± 2,3 2,0	3,1 ± 2,8 3,0	2,7 ± 2,3 2,0	0,647

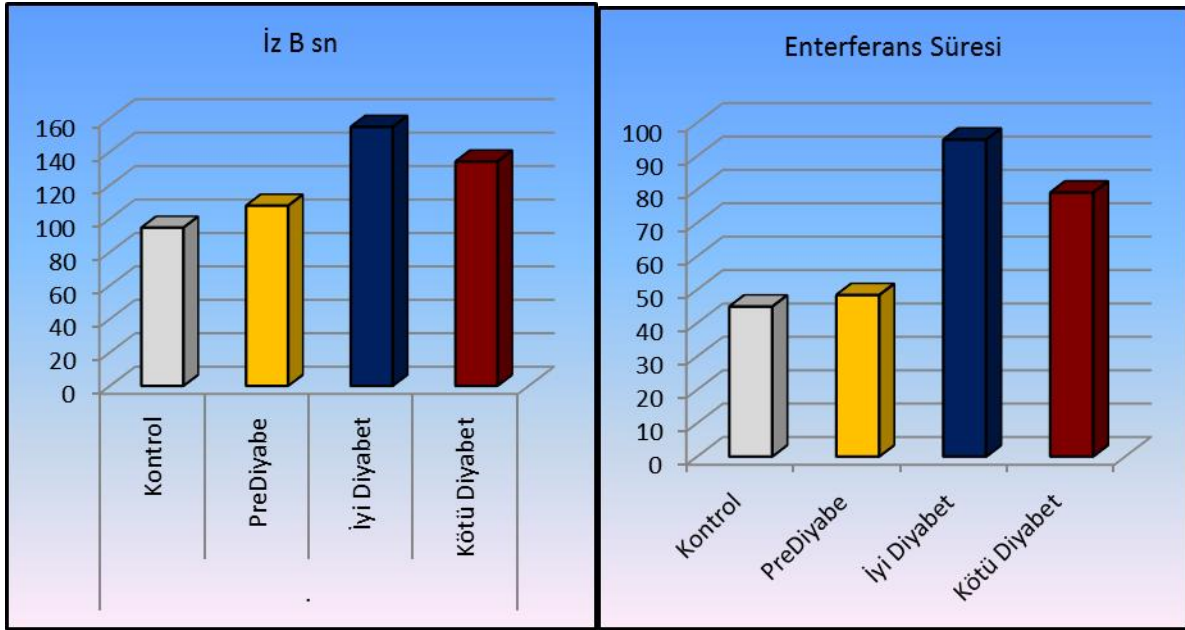
Kruskal-wallis

İyi diyabet grubunda İz Sürme Testi B formu süresi, enterferans süresi kontrol grubundan ve prediyabet grubundan anlamlı ($p \leq 0,05$) olarak daha yüksekti. Kötü diyabet grubunda İz Sürme Testi B formu süresi, enterferans süresi kontrol grubundan ve prediyabet grubundan anlamlı ($p \leq 0,05$) olarak daha yüksekti.

Tablo 9. İz Sürme Testleri ve Benzerlikler Testlerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu	PreDiyabet Grubu	İyi Diyabet Grubu	Kötü diyabet Grubu	p
İz A sn	Ort.±s.s.	49,7 ± 20,4	59,4 ± 27,8	60,0 ± 32,6	55,1 ± 19,1	0,598
	Med	42,5	57,5	53,5	48,0	
İz B sn	Ort.±s.s.	94,6 ± 45,7	107,7 ± 75,0	154,9 ± 73,7	134,1 ± 58,4	0,015
	Med	89,5	99,5	131,5	153,0	
Enterferans Süresi		44,9 ± 59,4	48,4 ± 82,9	94,9 ± 56	79,1 ± 55,9	0,026
		49,0	47,0	85,5	94,5	
Benzerlikler	Ort.±s.s.	13,6 ± 3,5	12,3 ± 3,7	11,9 ± 3,2	11,9 ± 4,3	0,368
	Med	14,5	12,5	12,5	12,0	

Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

Şekil 3: İz Sürme Testi B Formu ve Enterferans Süresi Grupların Dağılımı

Kontrol grubu, prediyabet grubu, iyi diyabet grubu, kötü diyabet grubu arasında sözel akıcılık testlerinden meyve isim, hayvan, KAS skoru anlamlı ($p \geq 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)

Tablo 10. Sözel Akıcılık Testlerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu	PreDiyabet Grubu	İyi Diyabet Grubu	Kötü diyabet Grubu	p
SA meyve isim	Ort.±s.s. Med	9,2 ± 2,0 9,5	9,1 ± 1,9 9,0	8,8 ± 2,2 8,8	8,3 ± 1,9 8,0	0,499
SA Hayvan	Ort.±s.s. Med	21,7 ± 5,0 21,5	23,1 ± 4,7 22,0	20,6 ± 4,8 21,0	21,4 ± 5,7 22,5	0,686
SA KAS	Ort.±s.s. Med	41,3 ± 14,2 38,0	38,9 ± 15,5 39,5	34,1 ± 14,5 30,0	36,7 ± 12,4 34,0	0,402
Kruskal-wallis						

Kontrol grubu, prediyabet grubu, iyi diyabet grubu, kötü diyabet grubu arasında BNT kendiliğinden, fonemik, toplam ve hiç tanımama skoru anlamlı ($p \leq 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

Tablo 11. Boston Adlandırma Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu	PreDiyabet Grubu	İyi Diyabet Grubu	Kötü diyabet Grubu	p
BNT Kendiliğinde	Ort.±s.s. Med	27,3 ± 2,9 28,0	27,5 ± 2,7 28,0	28,0 ± 3,1 29,0	27,9 ± 2,1 28,0	0,743
BNT Fonemik	Ort.±s.s. Med	1,8 ± 1,0 2,0	1,8 ± 1,3 2,0	1,6 ± 1,5 1,0	2,1 ± 1,4 2,0	0,461
BNT Toplam	Ort.±s.s. Med	29,5 ± 2,6 30,5	29,3 ± 2,2 30,0	29,5 ± 2,1 30,5	30,0 ± 1,2 30,0	0,945
BNT Hiç	Ort.±s.s. Med	0,7 ± 1,0 0,0	0,6 ± 0,9 0,0	0,8 ± 1,3 0,0	0,3 ± 0,4 0,0	0,640
Kruskal-wallis						

Kontrol grubu, prediyabet grubu, iyi diyabet grubu, kötü diyabet grubu arasında WCST tamamlanan kategori, kavramsal düzey skoru, başarısızlık sayısı anlamlı ($p \leq 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

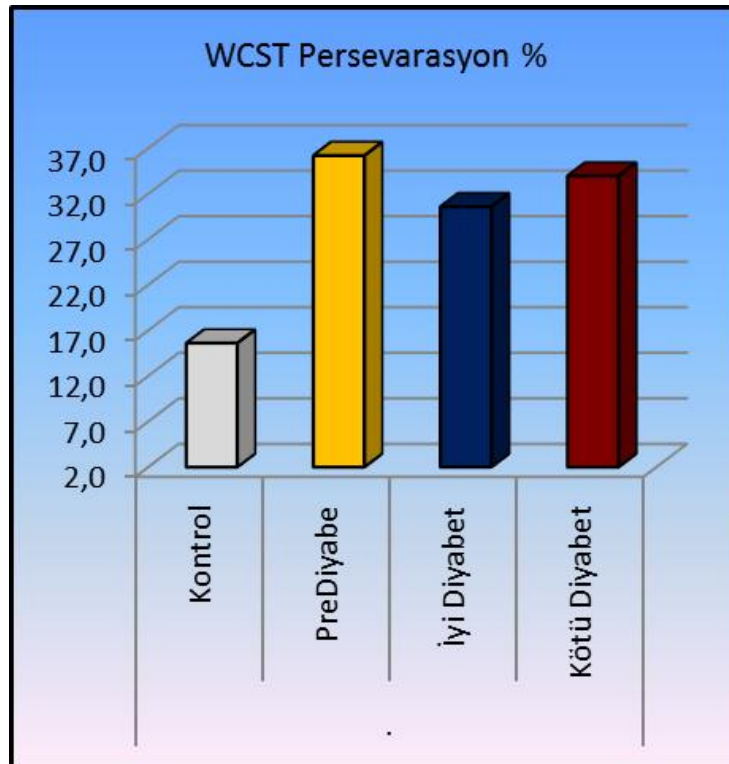
Prediyabet, iyi diyabet, kötü diyabet grubunda WCSTperseverasyon yüzdesi kontrol grubundan anlamlı ($p \leq 0,05$) olarak daha yüksekti. Prediyabet, iyi kontrollü diyabet ve kötü kontrollü diyabet grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 12)

Tablo 12. Wisconsin Kart Eşleme Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu	PreDiyabet Grubu	İyi Diyabet Grubu	Kötü diyabet Grubu	p
WCST						
Tamamlanan Kategori	Ort.±s.s.	5,0 ± 1,7	4,6 ± 1,5	4,4 ± 1,6	4,2 ± 2,1	0,411
	Med	6,0	5,0	5,0	6,0	
Perseverasyon %	Ort.±s.s.	15,6 ± 14,0	36,2 ± 21,9	30,6 ± 18,8	33,9 ± 31,6	0,007
	Med	9,5	33,5	30,0	20,0	
Kavramsal düzey %	Ort.±s.s.	60,4 ± 16,0	68,0 ± 17,8	68,8 ± 20,4	59,3 ± 21,2	0,256
	Med	59,0	71,5	72,0	62,0	
Başarısızlık	Ort.±s.s.	0,6 ± 0,8	0,9 ± 0,9	1,1 ± 1,0	0,7 ± 1,0	0,405
	Med	0,0	1,0	1,0	1,0	

Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

Şekil 4: WCST Perseverasyon Yüzdesi Grupların Dağılımı



TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Sözel bellek süreçleri kategorisinde kritere ulaşma skoru kötü diyabet grubunda kontrol, ve prediyabet grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Kritere ulaşma hastanın kendisine verilen kelimeleri kaçınıcı denemede tekrarlayabildiği olup bunun kötü kontrollü diyabet hastalarında anlamlı yüksek saptanması, diyabetik hastalarda ileri evrede öğrenmenin etkilendiğini destekler nitelikte bir bulgudur. Çünkü hastaların öğrenme puanı, en yüksek kelime öğrenme, kendiliğinden hatırlama, uzun süreli bellek medyan skorları benzerdi. Bu durum polikliniklerde de rutin hasta ziyaretlerinde sık yaşadığımız bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle kötü kontrollü diyabet hastaları tedavilerini doktorun anlatmasına rağmen öğrenememekte böylelikle tedavi uyumsuzluğu kaçınılmaz olmaktadır. Tedavi uyumsuzluğu ile daha da disregüle olan diyabet ile birlikte kısır bir döngü oluşmaktadır.

Enterferansa duyarlılığı ve cevap eğilimini bastırabilme becerisini, karmaşık dikkati ve aynı zamanda psikomotor hızı gösteren iz sürme testinde ise diyabetik grupların her ikisinde de anlamlı farklılıklar mevcuttu. İz sürme testi B formunun süresinden A formunun süresi çıkarılarak enterferans süresi saptandı. Hastanın bunu efektif yapabilmesi için gereken beceri, cevap eğilimini bastırabilme, dikkati sürdürebilme ve mental esnekliktir. İyi diyabet grubunda İz Sürme Testi B formu süresi, enterferans süresi kontrol grubundan ve prediyabet grubundan anlamlı ($p \leq 0,05$) olarak daha yüksekti. Kötü diyabet grubunda da İz Sürme Testi B formu süresi, enterferans süresi kontrol grubundan ve prediyabet grubundan anlamlı ($p \leq 0,05$) olarak daha yüksekti. İyi ve kötü diyabet grupları arasında anlamlı fark olmasa da ($p: 0.946$) kötü diyabet grubunda (94.5 sn) ortalama enterferans süresi, iyi kontrollü diyabetten (85.5 sn) uzundu. Yani diyabet regülasyonu bozulduğunda psikomotor hız ve karmaşık dikkatte bozulma görülmektedir.

Yine karmaşık dikkati ve aynı zamanda yürütücü işlevleri değerlendiren WKET’de tamamlanan kategori, kavramsal düzey ve başarısızlık skorları benzer olup, perseverasyon yüzdesi prediyabet, iyi ve kötü diyabet gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak fazlaydı. Perseverasyonlar, frontal karmaşık dikkat sisteminde bir bozukluk olduğuna ilişkin bir hata tipidir. Hastalar iki tip perseverasyon hatası yapabilir. 1) İlk eşleme kategorisi renk olduğu halde hasta ısrarla şekil veya miktar kategorisine koymaya devam eder, geri bildirimlerden yararlanmaz; 2) Bir önceki kategoriye takılıp kalma. Örneğin: Renk kategorisi ile başlamıştır ve üst üste 10 kere doğru eşleyerek renk kategorisini tamamlamıştır. Artık şekil

kategorisine göre eşleme yapması beklenmektedir. Perseverasyonların anlamlı olarak her üç grupta da kontrol grubuna kıyasla fazla olması, prediyabetik evreden itibaren karmaşık dikkatin ve yürütücü işlevlerin etkilendiğine işaret etmektedir. WKET ile ilgili yapılan çalışmalar da yaşlanma ile perseveratif hataların arttığı gösterilmiştir (127). Prediyabetik evreden itibaren saptadığımız perseveratif hata yüzdesinde fazlalık, daha önce ortaya konulmuş olan diyabetin normal yaşlanma sürecine benzer bir süreç başlattığını destekler niteliktedir. Yapılan beyin görüntülemelerinde de diyabetik bireylerin beyinlerinde ak maddede hiperintensite ve serebral atrofi saptanmıştır (128-129). Ak maddede hiperintensite ve atrofi normal yaşlanma da görülen bulgulardır (130,131). Yapılan hayvan modellerinde diyabet ve yaşlanmanın sinaptik plastisite ve glutaminerjik nörotransmisyon üzerinden kognisyonu bozduğu saptanmıştır (Kamal ve ark 1999). Klinik ve deneysel çalışmalar diyabetin beyni etkilediğini ve diyabet ve yaşlılığın etkileştiğini ortaya koymuştur. Altta yatan mekanizma net olmamakla birlikte bazı araştırmacılar ileri glikasyon son ürünlerini ve azalmış antioksidan defansını hem T2DM hem de AH'larının beyindeki değişimlerden sorumlu tutmuştur. Daha da ileri giderek bazı araştırmacılar sporadik AH'na 'beyin tipi' T2DM olarak adlandırmıştır. Yine yapılan fonksiyonel beyin çalışmalarında T2DM hastalarında MCI'ya benzer şekilde beyin fonksiyonel bağlantılarında azalma saptanmıştır (132-133). Yani diyabet AH patogenezinde rol oynayan amiloid metabolizması, vasküler komorbiditeler gibi patolojileri arttırarak, demans gelişimi sürecini kolaylaştırmaktadır. Diğer bir bakış açısıyla da diyabet en başından itibaren beynin rezervini etkileyerek, zamanla demans klinik olarak aşikar hale getirmektedir. Hangisinin etiyolojide daha etkili olduğu ileri araştırmalarla ortaya konmalıdır. Biz çalışmamızda prediyabetik evreden itibaren normal yaşlanmaya benzer bir sonuçla karşılaştık ve aynı bulgu iyi ve kötü kontrollü diyabet döneminde de görülmekteydi, bu bulgular diyabetin beyin rezervini baştan itibaren azalttığını destekler nitelikteydi. Çalışmamızın hedefleri dahilinde olmadığı için hastaların beyin görüntülemelerini yapmadık, ancak yapsaydık bu hastaların ak madde lezyonlarına rastlayabilirdik.

Sonuç olarak; diyabet normal yaşlanmaya benzer şekilde beyin yapısını etkileyerek kognisyonu bozmakta, aynı zamanda kötü kontrollü diyabet döneminde hem hipergliseminin hem de vasküler komplikasyonların etkisi ile kognitif fonksiyonları olumsuz etkilemektedir. Erken evrelerde hatta semptomatik olmayan dönemlerde hastaları demanstan koruyacak stratejiler geliştirilmelidir. Diyabetin erken evrelerinden itibaren kimde demans gelişeceğine dair belirteçlere ve risk faktörü profillerine ihtiyaç vardır. Diyabette demans sıklık artışının

etiyojisi daha netleştikçe mekanizmaya yönelik tedaviler planlanarak hastalar demans açısından korunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37: s81-90.
2. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt, DD, Li C ve diğeri. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the US population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care*. 2009;32(2), 287.
3. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas* 6th edition. 2013;32-34
4. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19:3-7.
5. Satman I, Yılmaz T, Sengul A et al. Population-based study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25: 1551-1556.
6. Satman I, Omer B, Tutuncu Y et all. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal Of Epidemiology*. 2013; 28: 169-180.
7. Yki-Järvinen H. Insulin resistance in type 2 diabetes. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes*. 3rd ed. Oxford, England: Blackwell, 2003; 1-19.
8. Koloğlu, S. Diabetes Mellitus. *Temel ve Klinik Endokrinoloji kitabında*. (ed. S.Kologlu) Ankara: Medical Network & Nobel 1996, 368-385
9. Foster, D.W. Diabetes Mellitus. In: Harrison"s Principle of Internal Medicine. USA: McGraw-Hill Companies bs., 1998;14(2): 2060-2080
10. Yenigün, M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus kitabında. 2 baskı. Nobel Tıp Kitabevi 2001.
11. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to allcause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(10): 1066.
12. Braunwald E, Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Longo, DL, Jameson JL. *Diabetes Mellitus*. (Ed. Y.Saglikler). 15. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004;2: 2109-2138
13. Stumvoll M, Gerich J. Clinical features of insulin resistance and beta cell dysfunction and the relationship to type 2 diabetes. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2001; 21 (1): 31.
14. Brown JB, Pedula KL, Bakst AW. The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 1873–1880.

15. TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu; 7. Baskı, Bayt Bilimsel Araştırmalar, Ankara. 2015.
16. Yumuk V. Joslin's Diabetes Mellitus Türkçe çevirisi kitabında. 14. Baskı. İstanbul Medikal yayıncılık, 2008.
17. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Hill Companies, Ninth Edition, 2011.
18. Steffes M, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta Cell Function and the Development of Diabetes-Related Complications in the Diabetes Control and Complications Trial, Diabetes Care, 2003; 26, 832–836.
19. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, Ribeiro AB, Shahinfar S, Simpson RL, Snapinn SM, Toto R. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL study, Kidney Int. 2003; 63, 1499 –1507.
20. Leslie RD. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS): what now or so what? Diabetes Metab Res Rev.1999; 15, 65-71.
21. Wright JR, Scism-Bacon JL, Glass LC. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia, Int J Clin Pract, March, 60. 2006; 3: 308–314.
22. Giuseppina B, Schmidtb AM, Caterinaa R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes, Cardiovascular Research. 2004; 63: 582– 592.
23. Gutierrez, J, Ballinger SW, Victor M, Landar A. Free Radicals, Mitochondria, and Oxidized Lipids: The Emerging Role in Signal Transduction in Vascular Cells, Circulation Research. 2006; 99: 924-932.
24. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53.
25. Sherwin, S.R. Diabetes Mellitus. In Cecil Textbook of Medicine. 22 Baskı. 2004.
26. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA ve diğerleri. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. The New England Journal of Medicine. 2002; 346 (6): 393.
27. Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickinger A, Bluher M, Stumvoll M ve diğerleri. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. Clinical Science. 2008; 115: 13-23.

28. Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA, Rolka DB, Blackwell TL, Narayan KM, Cummings SR. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 2000; 160:174-80.
29. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006; 5:64-74.
30. Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7:108-14.
31. Allen KV, Frier BM, Strachan MW. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol.* 2004; 490:169-75.
32. Messier C, Tsiakas M, Gagnon M, Desrochers A. Effect of age and glucoregulation on cognitive performance. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010; 32:809-21.
33. Reijmer YD, Van Den Berg E, Ruis C, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; 26:507-19.
34. Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2335-40.
35. Yaffe K, Blackwell T, Whitmer RA, Krueger K, Barrett Connor E. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging.* 2006; 10:293-5.
36. Ryan CM, Geckle M. Why is learning and memory dysfunction in Type 2 diabetes limited to older adults? *Diabetes Metab Res Rev.* 2000; 16: 308–315.
37. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 184–190.
38. Okereke OI, Kang JH, Cook NR, et al. Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in two large cohorts of communitydwelling older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56: 1028–1036.
39. Maggi S, Limongi F, Noale M et al. Diabetes as a risk factor for cognitive decline in older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009; 27: 24–33.
40. Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H, Kasl SV. Socioeconomic status and type 2 diabetes in African American and non-Hispanic White women and men: Evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Public Health.* 2001; 91: 76–83.

41. Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S et al. Clinical and socioeconomic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19: 45–53.
42. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology.* 1999; 52: 78–84.
43. Singh-Manoux A, Hillsdon M, Brunner E, Marmot M. Effects of physical activity on cognitive functioning in middle age: evidence from the whitehall II prospective Cohort study. *Am J Public Health.* 2005; 95: 2252–2258.
44. Okereke OI, Kang JH, Cook NR, et al. Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in two large cohorts of communitydwelling older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56: 1028–1036.
45. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 71–77.
46. Raffaitin C, Feart C, Le Goff M, Amieva H, Helmer C, Akbaraly TN, Tzourio C, Gin H, Barberger-Gateau P. Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders: the three-city study. *Neurology.* 2011;76:518-25.
47. Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, Boccardi V, Vestini F, Lettieri B, Canonico S, Paolisso G. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2010; 33:2169-74.
48. Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, Fisher SJ. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297:194-201.
49. Auer RN, Siesjo BK. Hypoglycaemia: brain neurochemistry and neuropathology. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1993;7:611-25.
50. Suh SW, Gum ET, Hamby AM, Chan PH, Swanson RA. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest.* 2007;117:910-8.
51. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009; 301:1565-72.
52. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukierman-Yaffee T, Seaquist ER, Ismail-Beigi F, Sullivan MD, Lovato LC, Bergenstal RM, Gerstein HC.

- ACCORD Group of Investigators; ACCORD-MIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2012;35: 787-93.
53. Munshi M, Grande L, Hayes M, Ayres D, Suhl E, Capelson R, Lin S, Milberg W, Weinger K. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care*. 2006;29:1794-9.
 54. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1388–1395.
 55. Knopman D, Boland LL, Mosley T et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001; 56: 42–48.
 56. Manschot SM, Biessels GJ, de Valk HW et al. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50: 2388–2397.
 57. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50: 431–438.
 58. Ryan CM, Geckle MO, Orchard TJ. Cognitive efficiency declines over time in adults with type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications. *Diabetologia*. 2003;46:940-8.
 59. Manschot SM, Biessels GJ, de Valk H, Algra A, Rutten GE, van der Grond J, Kappelle LJ; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50:2388-97.
 60. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiya K, Kawano H, Ueda K, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Fujishima M. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology*. 1995;45:1161-8.
 61. Akisaki T, Sakurai T, Takata T, Umegaki H, Araki A, Mizuno S, Tanaka S, Ohashi Y, Iguchi A, Yokono K, Ito H. Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Diabetes Metab Res Rev*. 2006; 22:376-84.
 62. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 2070–80

63. Strachan MWJ, Deary IJ, Ewing FME, Frier BM. Is type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus associated with an increased risk of cognitive dysfunction? *Diabetes Care*. 1997; 20: 438–45.
64. Gold SM, Dziobek I, Sweat V et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50: 711–19.
65. Brands AMA, Biessels GJ, Kappelle LJ et al. Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 23: 343–50.
66. Slioter AJ, Tang MX, van Duijn CM et al. Apolipoprotein E epsilon4 and the risk of dementia with stroke. A populationbased investigation. *JAMA*. 1997; 277: 818–821.
67. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002; 51: 1256–1262.
68. XuWL, 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: 1181–1186.
69. Blair CK, Folsom AR, Knopman DS, Bray MS, Mosley TH, Boerwinkle E. APOE genotype and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Neurology*. 2005; 64: 268–276.
70. Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, et al. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol*. 2008; 65: 89–93.
71. Dore GA, Elias MF, Robbins MA, Elias PK, Nagy Z. Presence of the APOE ϵ 4 allele modifies the relationship between type 2 diabetes and cognitive performance: The Maine-Syracuse Study. *Diabetologia*. 2009; 52: 2551–2560.
72. Edland SD, Wavrant-De-Vriese F, Compton D, et al. Insulin degrading enzyme (IDE) genetic variants and risk of Alzheimer's disease: evidence of effect modification by apolipoprotein E (APOE). *Neurosci Lett*. 2003; 345: 21–24.
73. Edland SD. Insulin-degrading enzyme, apolipoprotein E, and Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*. 2004; 23: 213–217.
74. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1069–1078.
75. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50: 431–438.

76. Baldwin RC, O'Brien J. Vascular basis of late-onset depressive disorder. *Br J Psychiatry*. 2002; 180: 157–160.
77. Bruce DG, Casey G, Davis WA et al. Vascular depression in older people with diabetes. *Diabetologia*. 2006; 49: 2828–2836
78. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*. 2006; 49: 837–845.
79. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1069–1078.
80. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*. 2006; 49: 837–845.
81. Bruce DG, Casey G, Davis WA et al. Vascular depression in older people with diabetes. *Diabetologia*. 2006; 49: 2828–2836.
82. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1069–1078.
83. Zhao X, Tan Y, Bao J et al. Clinical observation on relationship between insulin resistance and mild cognitive impairment. *Stroke Nerv Dis*. 2009;16:155–8.
84. Barbagallo M, Dominguez LJ. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World J Diabetes*. 2014;5:889–93.
85. Park SJ, Chung YH, Lee JH et al. Growth hormone-releaser diet attenuates cognitive dysfunction in klothomutant mice via insulin-like growth factor-1 receptor activation in a genetic aging model. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014;29:336–48.
86. Sasaoka T, Wada T, Tsuneki H. Insulin resistance and cognitive function. *Nihon Rinsho*. 2014;72:633–40.
87. Ma L, Feng M, Qian Y et al. Insulin resistance is an important risk factor for cognitive impairment in elderly patients with primary hypertension. *Yonsei Med J*. 2015; 56:89–94
88. Havrankova J, Roth J, Brownstein M. Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. *Nature*. 1978;272(5656):827–9.
89. Lowe Jr WL, Boyd FT, Clarke DW, Raizada MK, Hart C, LeRoith D. Development of brain insulin receptors: structural and functional studies of insulin receptors from whole brain and primary cell cultures. *Endocrinology*. 1986;119(1):25–35.

90. Brankatschk M, Dunst S, Nemetschke L, Eaton S. Delivery of circulating lipoproteins to specific neurons in the *Drosophila* brain regulates systemic insulin signaling. *Elife*. 2014;2:3.
91. Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Inflammation and insulin/IGF-1 resistance as the possible link between obesity and neurodegeneration. *J Neuroimmunol* 2014; 273(1–2):8–21.
92. Neumann KF, Rojo L, Navarrete LP et al. Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links and clinical implications. *Curr Alzheimer Res*. 2008;5:438–47.
93. Tucsek Z, Toth P, Sosnowska D, et al. Obesity in aging exacerbates blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress in the mouse hippocampus: effects on expression of genes involved in beta-amyloid generation and Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(10):1212–26.
94. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Arch Neurol*. 2011; 68(1):51–7.
95. Wang F, Song YF, Yin J et al. Spatial memory impairment is associated with hippocampal insulin signals in ovariectomized rats. *PLoS One*. 2014;9:e104450.
96. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease is this type 3 diabetes? *Alzheimers Dis*. 2005;7:63–80.
97. Ghasemi R, Dargahi L, Haeri A, Moosavi M, Mohamed Z, Ahmadiani A. Brain insulin dysregulation: implication for neurological and neuropsychiatric disorders. *Mol Neurobiol*. 2013;47(3):1045–65.
98. Sharma S, Taliyan R. Neuroprotective role of indirubin-3'-monoxime, a GSK β inhibitor in high fat diet induced cognitive impairment in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;452(4):1009–15.
99. Farris W, Mansourian S, Chang Y et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:4162–7.
100. Feng B, Hu P, Lu SJ et al. Effects of APP 5-mer peptide analogue P165 on the synaptic proteins and insulin signal transduction proteins. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7: 549–57.
101. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E, Krueger K. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology*. 2004; 63: 658–663.

102. Vanhanen M, Koivisto K, Kuusisto J, et al. Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 1998; 21: 398–402.
103. Young SE, Mainous AG, III, Carnemolla M. Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2688–2693.
104. Lindeman RD, Romero LJ, LaRue A et al. A biethnic community survey of cognition in participants with type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance: the New Mexico Elder Health Survey. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1567–1572.
105. Kumari M, Marmot M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study. *Neurology*. 2005; 65: 1597–1603.
106. Fuh JL, Wang SJ, Hwu CM, Lu SR. Glucose tolerance status and cognitive impairment in early middle-aged women. *Diabet Med*. 2007.
107. Van Den Berg E, Dekker JM, Nijpels G et al. Cognitive functioning in elderly persons with type 2 diabetes and metabolic syndrome: the Hoorn study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 26: 261–269.
108. Dik MG, Jonker C, Comijs HC, et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2655–2660.
109. Gillery P, Monboisse J, Maquart F, Borel J. Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes & Metabolism*. 1988; 14 (1): 25.
110. Soliman, G. Blood lipid peroxidation (superoxide dismutase, malondialdehyde, glutathione) levels in Egyptian type 2 diabetic patients. *Singapore Med J*. 2008; 49 (2): 129-136.
111. Kosti N, Aparevi Z. Clinical evaluation of oxidative stress in patients with diabetes mellitus type II: Impact of acute exercise. *Vojnosanitetski Pregled*. 2009; 66 (6): 459-464.
112. Atagün Mİ, Balaban Ö, AltınbaşK, Yeşilyurt S, Tan D. İki Uçlu Bozuklukta Bilişsel İşlev Bozukluklarının Klinik Belirleyicileri ve Bilişsel Ara Fenotipler Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi. 2010;23:265-274.
113. MacLeod, CM. Half a century of research on Stroop Effect: An integrative review. *Psychological Bullutin*. 1991;109, 162-203.
114. Karakaş S. Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları, Ankara, Dizayn Ofset. 2004.
115. Öktem Ö. Nöropsikolojik Testler, Tanımı, Kullanım alanları, Kullanım amaçları. 2003.
116. Wechsler D. WAIS-R: Wechsler adult intelligence scale- revised. San Antonio, the Psychological Corporation. 1981.

- 117.Öktem Ö. Nöropsikolojik Testler ve Nöropsikolojik değerlendirme. Türk Psikoloji Dergisi. 1994; 9(33): 33–44.
- 118.Öktem Ö. Nöropsikolojik Testler, Tanımı, Kullanım alanları, Kullanım amaçları. 2003.
- 119.Öktem Ö. Öktem Sözel bellek süreçleri testi (Ö-SBST): Bir önçalışma. Nöropsikiyatri Arşivi. 1992; 29 (4): 196–206.
- 120.Spreen O, Straus EA. Compendium of neuropsychological tests-administration, norms and commentary. Oxford University Pres, New York. 1991.
- 121.Wechsler D, Stone CP. The Wechsler memory scale-revised. New York. Psychological Corporation. 1987.
- 122.Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Noroloji Kongresi kitabı, Türk Noroloji Dergisi, Ufuk Matbaası, İstanbul. 1997.
- 123.Goodglass H, Kaplan E. Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE). Philadelphia: Lea&Febiger. 1983.
- 124.Bilgiç B. Erken evre Alzheimer ve hafif kognitif bozukluk tanılı hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri ile birbirinden ayrımı. İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Noroloji A. D. Uzmanlık tezi. 2002.
- 125.Shulman K, Shedetsky R, Silver I.The challenge of time clock drawing and cognitive funktion in elderly. Inter J. Geriatr Psychiatry. 1986;1:135-140.
- 126.Topçuoğlu V, Fıstıkcı N, Ekinci Ö, Gönentür Ag, Cömert BA. Sosyal Fobide Yönetici İşlevlerin Wisconsin Kart Eşleme Testi ile Değerlendirilmesi; Türk Psikiyatri Dergisi. 2009; 20(4):322-331.
- 127.Age-related differences in performance on the Wisconsin card sorting test: a meta-analytic review. MG Rhodes - Psychology and aging, 2004 - psycnet.apa.org
- 128.Taylor WD, MacFall JR, Provenzale JM, Payne ME, McQuoid DR, Steffens DC, Krishnan KR. Serial MR imaging of volumes of hyperintense white matter lesions in elderly patients: correlation with vascular risk factors. AJR Am J Roentgenol 2003;181:571-6.
- 129.Gouw AA, Van Der Flier WM, Fazekas F, Van Straaten EC, Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Waldemar G, Schmidt R, Scheltens P, Barkhof F. LADIS Study Group. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. Stroke 2008;39: 1414-20

130. Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F. Austrian Stroke Prevention Study. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet* 2003;361:2046-8.
131. De Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, Hofman A, Jolles J, van Gijn J, Breteler MM. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:9-14.
132. Zhou H, Lu W, Shi Y, Bai F, Chang J, Yuan Y, Teng G, Zhang Z. Impairments in cognition and resting-state connectivity of the hippocampus in elderly subjects with type 2 diabetes. *Neurosci Lett* 2010;473:5-10.
133. Allen G, Barnard H, McColl R, Hester AL, Fields JA, Weiner MF, Ringe WK, Lipton AM, Brooker M, McDonald E, Rubin CD, Cullum CM. Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007;64:1482-7.