



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**DİYABETES MELLİTUS'TAKİ KOĞNİTİF BOZUKLUĞUN GLİAL
FİBRİLER ASİDİK PROTEİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ VE BU
PARAMETREYE DİYABET TEDAVİSİNİN ETKİSİ**

Ass. Dr. Nihal Yıldırım

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**DİYABETES MELLİTUS'TAKİ KOGNİTİF BOZUKLUĞUN GLİAL
FİBRİLER ASİDİK PROTEİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ VE BU
PARAMETREYE DİYABET TEDAVİSİNİN ETKİSİ**

Ass. Dr. Nihal Yıldırım

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Sami Bahçebaşı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlığa geçişimde en önemli adımı atmamı sağlayan, vaktini ayırarak bana kıymetli tecrübelerini aktaran tez sorumlum Uzm. Dr. Sami Bahçebaşı başta olmak üzere; bugünümü borçlu olduğum annem Esmâ Yıldırım ve babam Üzeyir Yıldırım'a; manevi desteklerinden dolayı ablam Hilal Kaya ve her türlü teknik sorunumda yardımcı olan kardeşim Ömer Yıldırım'a; asistanlık sürecimi daha eğlenceli ve kolay hale getiren Dr. Bedrettin Oğuz Kekeç'e; her zaman desteğini hissettiğim, beni birçok konuda aydınlatan Dr. Halime Tanrıverdi'ye ve Kayseri Şehir Hastanesi'ndeki ilk günümde beri yanımda olan tüm zorlukları beraber aştığım, birlikte gülebildiğim dostum Dr. Rana Karataş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Ass. Dr. Nihal Yıldırım

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS'UN EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.2. DİYABETES MELLİTUS'UN PATOGENEZİ	5
2.3. DİYABETES MELLİTUS'UN KLİNİK BULGULARI	6
2.4. DİYABETES MELLİTUS'UN TANI KRİTERLERİ	6
2.5. DİYABETES MELLİTUS'UN ETİYOLOJİK SINIFLANDIRMASI....	9
2.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	9
2.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	10
2.5.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	10
2.5.4. Diğer Spesifik Diyabet Türleri.....	12
2.6. DİYABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI.....	14
2.6.1. Diyabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları	14
2.6.1.1. Hipoglisemi	14
2.6.1.2. Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperosmolar Hiperglisemik Durum	15
2.6.1.3. Laktik asidoz	15
2.7.1. Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları.....	15
2.7.1.1. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları.....	16
2.7.1.1.1. Diyabetik Retinopati	16
2.7.1.1.2. Diyabetik Nefropati.....	17
2.7.1.1.3. Diyabetik Nöropati.....	17
2.7.2.1. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları	18
2.7.2.1.1. Koroner Arter Hastalığı.....	18
2.7.2.1.2. Serebrovasküler Hastalık	18
2.7.2.1.3. Periferik Arter Hastalığı.....	18

2.8. DİYABETES MELLİTUS'UN TEDAVİSİ	19
2.8.1. Diyabette Tedavi Yaklaşımları	19
2.8.1.1. Diyet.....	19
2.7.1.2. Diyabette Farmakolojik Tedavi.....	19
2.9. KOGNİTİF BOZUKLUĞUN TANIMI	20
2.10. KOGNİTİF BOZUKLUĞUN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	21
2.11. KOGNİTİF BOZUKLUĞUN KLİNİK BULGULARI	22
2.12. KOGNİTİF BOZUKLUĞUN RİSK FAKTÖRLERİ	22
2.13. KOGNİTİF BOZUKLUĞUN TANISI	23
2.14. KOGNİTİF BOZUKLUĞUN ETİYOLOJİSİ.....	26
2.15. KOGNİTİF BOZUKLUĞUN TEDAVİSİ.....	27
2.15.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri.....	27
2.15.1.1. Beslenme	27
2.15.1.2. Rehabilitasyon.....	27
2.15.1.2.1. Egzersiz Programları.....	27
2.15.1.2.2. Mesleki Terapi	28
2.15.1.2.3. Bilişsel Rehabilitasyon.....	28
2.15.2. Farmakolojik Yöntemler:.....	29
2.15.2.1. Serotonerjik İlaçlar.....	29
2.15.2.2. Alternatif İlaçlar	29
2.15.2.2.1. Antipsikotik İlaçlar.....	29
2.15.2.2.2. Uyarıcı Ajanlar.....	29
2.15.2.2.3. Diğer Ajanlar.....	29
2.16. KOGNİTİF BOZUKLUK VE DİYABET İLİŞKİSİ	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ	31
3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI.....	31
3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ	31
3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	31
3.5. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ.....	32
3.6. VERİLERİN TOPLANMASI	32
3.7. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	33
3.7.1. Hasta Tanıtım Formu	33
3.7.2. MMSE (Eğitimsizler için)	33

3.7.3. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA):	36
3.7.4. Hipoglisemi Hasta Anketi.....	40
3.7.5. Glial Fibriler Asidik Protein Çalışılması	41
3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	42
3.9. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI.....	42
3.10. ARAŞTIRMANIN ETİK BOYUTU.....	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. ARAŞTIRMAYA KATILAN BİREYLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	44
4.2. GRUPLAR ARASI ANALİZLER.....	45
4.2.1. Gruplar Arası Diyabet Parametrelerinin Karşılaştırması.....	45
4.2.2. Gruplar Arası Anemi Parametrelerinin Karşılaştırması.....	45
4.2.3. Gruplar Arası Renal Fonksiyon Parametrelerinin Karşılaştırması ..	46
4.2.4. Gruplar Arası Lipit Parametrelerinin ve Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırması	47
4.2.5. Gruplar Arası Kognitif Test Sonuçlarının Karşılaştırması	47
4.2.6. Gruplar Arası GFAP Düzeylerinin Karşılaştırması	48
4.2.7. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireyler (Grup 1) ve MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olmayan Diyabetik Bireyler (Grup 2) Arasındaki GFAP Değeri Kesme Puanı.....	50
4.2.8. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireyler (Grup 1) ve Sağlıklı Kontrol Grubu (Grup 3) Arasındaki GFAP Değeri Kesme Puanı	51
4.2.9. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olmayan Diyabetik Bireyler (Grup 2) ve Sağlıklı Kontrol Grubu (Grup 3) Arasındaki GFAP Değeri Kesme Puanı	52
4.2.10. Gruplar Arasında GFAP, MMSE-Toplam ve Montreal Toplam Değerlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi	53
4.3. MMSE-E'YE GÖRE KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN DİYABETİK BİREYLERİN 0-6. AYLARDAKİ ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	55
4.3.1. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerin Diyabet Parametrelerinin Karşılaştırması	55
4.3.2. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerin Anemi Parametrelerinin Karşılaştırması.....	55
4.3.3. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerin Renal Fonksiyon Parametrelerinin Karşılaştırması	57

4.3.4. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerin Lipit Parametrelerinin ve Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırması	58
4.3.5. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerin Kognitif Test Sonuçlarının Karşılaştırması	58
4.3.6. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerin GFAP Düzeylerinin Karşılaştırması	60
5. TARTIŞMA	61
5.1. GRUPLAR ARASINDAKİ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN TARTIŞMASI	63
5.2. MMSE-E'YE GÖRE KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN DİYABETİK BİREYLERİN 0-6. AYLARINDAKİ VE TÜM GRUPLAR ARASINDAKİ DİYABET PARAMETRELERİNİN TARTIŞMASI	64
5.3. MMSE-E'YE GÖRE KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN DİYABETİK BİREYLERİN 0-6. AYLARINDAKİ VE TÜM GRUPLAR ARASINDAKİ ANEMİ PARAMETRELERİNİN TARTIŞMASI.....	67
5.4. MMSE-E'YE GÖRE KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN DİYABETİK BİREYLERİN 0-6. AYLARINDAKİ VE TÜM GRUPLAR ARASINDAKİ RENAL FONKSİYON PARAMETRELERİNİN TARTIŞMASI	68
5.5. MMSE-E'YE GÖRE KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN DİYABETİK BİREYLERİN 0-6. AYLARINDAKİ VE TÜM GRUPLAR ARASINDAKİ LİPİT PARAMETRELERİNİN VE KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNİN TARTIŞMASI	71
5.6. MMSE-E'YE GÖRE KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN DİYABETİK BİREYLERİN 0-6. AYLARINDAKİ VE TÜM GRUPLAR ARASINDAKİ KOGNİTİF TEST SONUÇLARININ TARTIŞMASI.....	73
6. SONUÇLAR.....	80
7. KAYNAKÇA.....	82

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: HbA1c Yüzdesine göre Beklenen Ortalama Plazma Glukoz Değerleri	7
Tablo 2: HbA1c Yüzdesine göre Öğünlerden Önce ve Sonra Beklenen Plazma Glukoz Değerleri	8
Tablo 3: Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarındaki Tanı Kriterleri	8
Tablo 4: Tip 1 Diyabetteki Otoantikorlar	9
Tablo 5: Gestasyonel Diyabetes Mellitus için Farklı Kuruluşların Önerdikleri Yaklaşımlar	11
Tablo 6: Gestasyonel Diyabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri	11
Tablo 7: Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavi Algoritması	20
Tablo 8: DSM-5'e göre Ağır Olmayan Nörobilişsel Bozukluk Tanı Kriterleri	23
Tablo 9: DSM-5'e göre Majör Nörobilişsel Bozukluk Bozukluk Tanı Kriterleri	24
Tablo-10: Araştırmaya Katılan Bireylerin Yaş Ortalamalarının Gruplara Göre Dağılımı	44
Tablo 11: Diyabet Parametrelerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması	45
Tablo 12: Anemi Parametrelerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması	45
Tablo 13: Renal Fonksiyon Parametrelerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması	46
Tablo 14: Lipit Parametrelerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması	47
Tablo 15: MMSE-E Puanlarının Gruplar Arasındaki Karşılaştırması	47
Tablo 16: MoCA Soru Puanlarının Gruplar Arasındaki Karşılaştırması	48
Tablo 17: Glial Fibriler Asidik Protein Düzeyi'nin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması	49
Tablo 18: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireyler (Grup 1) ve MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olmayan Diyabetik Bireyler (Grup 2) İçin Eğri Altındaki Alan	51
Tablo 19: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireyler (Grup 1) ve Sağlıklı Kontrol Grubu (Grup 3) İçin Eğri Altındaki Alan	52
Tablo 20: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olmayan Diyabetik Bireyler (Grup 2) ve Sağlıklı Kontrol Grubu (Grup 3) İçin Eğri Altındaki Alan	53
Tablo 21: Gruplar Arasında GFAP, MMSE-Toplam ve Montreal Toplam Değerlerinin İlişkisi	53

Tablo 22: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerde Diyabet Parametrelerinin 0-6. Ay Kontrollerindeki Karşılaştırması	55
Tablo 23: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerde Anemi Parametrelerinin 0-6. Ay Kontrollerindeki Karşılaştırması	55
Tablo 24: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerde Renal Fonksiyon Testlerinin 0-6. Ay Kontrollerindeki Karşılaştırması	57
Tablo 25: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerde Lipit Parametrelerinin ve Karaciğer Fonksiyon Testlerinin 0-6. Ay Kontrollerindeki Karşılaştırması	58
Tablo 26: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerde Mini Mental Durum Testi'ndeki Değerlendirme Ölçütlerinin Puanlarının 0-6. Ay Kontrollerindeki Karşılaştırması	58
Tablo 27: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerde Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği'ndeki Soruların Puanlarının 0-6. Ay Kontrollerindeki Karşılaştırması	59
Tablo 28: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerde Glial Fibriler Asidik Protein Düzeyinin 0-6. Ay Kontrollerindeki Karşılaştırması	60

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: IDF 2021 Verilerine göre Diyabetle İlgili Analizler	3
Şekil 2: Diyabet Prevalansının Ükelere göre Dağılımı	5
Şekil 3: DSÖ 2019 İncelemelerine göre Demans ile İlgili Bulgular	22
Şekil 4: Eğitimsizler İçin Mini Mental Durum Testi.....	35
Şekil 5: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği	39
Şekil 6: Glial Fibriler Asidik Protein Düzeyi'nin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması.....	49
Şekil 7: ROC Eğrisi ile Elde Edilen Grup 1 ve Grup 2 için Sınıflandırma Grafiği	50
Şekil 8: ROC Eğrisi ile Elde Edilen Grup 1 ve Grup 3 için Sınıflandırma Grafiği	51
Şekil 9: ROC Eğrisi ile Elde Edilen Grup 2 ve Grup 3 için Sınıflandırma Grafiği	52

KISALTMALAR

Aβ:	Amiloid Beta
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AD:	Alzheimer Hastalığı
ALT:	Alanin Amino Transferaz
APG:	Açlık Plazma Glukozu
APO:	Apolipoprotein
APP:	Amiloid Prekürsör Protein
AST:	Aspartat AminoTransferaz
BAG:	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BUN:	Kan Üre Azotu
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
CBD:	Kortikobazal Dejenerasyon
DALY:	Disability Adjusted Life Year
DKA:	Diyabetik Ketoasidoz
DM:	Diyabetes Mellitus
DNP:	Diyabetik Nöropati
DPP:	Dipeptidil Peptidaz
DRP:	Diyabetik Retinopati
DSM:	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
FDG:	Florodeoksi Glukoz
FTD:	Frontotemporal Demans
GFAP:	Glial Fibriler Asidik Protein
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP:	Glukagon Benzeri Peptit
HBA1C:	Glikozillenmiş Hemoglobin

HBB: Hafif Bilişsel Bozukluk
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HGB: Hemoglobin
HHD: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
HIV: İnsan Edinilmiş İmmün Yetmezlik Virüsü
HOMA: Homeostaz Modeli Değerlendirmesi
HNF: Hepatosit Nükleer Faktör
ICA: Adacık Hücre Antikoru
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IPF: İnsülin Promotör Faktör
IR: İnsülin Direnci
LADA: Erişkin Başlangıçlı Otoimmün Diyabet
LBD: Lewy Cisimcikli Demans
LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MAO: Mono Amin Oksidaz
MMSE: Mini Mental Durum Testi
MMSE-E: Mini Mental Durum Testi-Eğitimsizler İçin
MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme
MODY: Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
PDD: Parkinson Hastalığı Demansı
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
PPAR: Peroksizom Proliferatörü ile Aktive Olan Reseptör
SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SGLT: Sodyum Glukoz Transporter
SPECT: Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
SSRI: Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SSS: Santral Sinir Sistemi

SUR: Sulfanilüre

SVH: Serebrovasküler Hastalık

TG: Trigliserit

TK: Total Kolesterol

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

VaD: Vasküler Demans

YRG: Yüksek Riskli Grup



ÖZET

DİYABETES MELLİTUS'TAKİ KOGNİTİF BOZUKLUĞUN GLİAL FİBRİLER ASİDİK PROTEİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ BU PARAMETREYE DİYABET TEDAVİSİNİN ETKİSİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı Tip 2 Diyabetes Mellitus'a bağlı kognitif bozukluğun bilişsel testlere ve GFAP düzeyine etkisini, diyabet tedavisi ile bu parametrelerdeki değişimi araştırmaktır.

Gereç Yöntem: Bu prospektif tek merkezli çalışmaya 40-65 yaş arası tamamı eğitimsiz MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan 30 diyabetik ve MMSE-E'ye göre biliş durumu normal olan 30 diyabetik hasta ile kronik hastalığı olmayan 20 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Kognitif bozukluğu olan diyabetik bireyler 6 aylık izleme alınmışlardır. Bu bireylerin 0-6. ay takiplerinin her ikisinde de MMSE ve MoCA ile bilişsel değerlendirmeleri yapıp, bireylerden GFAP parametresi çalışılmıştır. Diğer gruplarda bu değerlendirmeler bir defa yapılmıştır. Bireylere her değerlendirmede Hipoglisemi Hasta Anketi yapılarak hipoglisemi açısından olumlu bir yanıt vermeyenler araştırmaya dahil edilmişlerdir.

Bulgular: MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin 6 aylık izleminde, bilişsel testlerinin puanlarındaki artış ve GFAP düzeyindeki azalış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,01$). Gruplar arası değerlendirmede ise; kognitif bozukluğu olan diyabetiklerin MMSE ve MoCA test puanları kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireylerden anlamlı olarak düşüktü, diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Gruplar arası GFAP düzeyinin ise; kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerde, kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireylerden; bu grupların her ikisinin de sağlıklı kontrol grubundaki bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı.

Sonuç: Bulgularımız diyabetin bilişsel disfonksiyona neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, bilişsel testlerle saptanabilir. Ancak bilişsel testlerin bireyin eğitim durumundan ciddi bir düzeyde etkilenmesi ve eşik değerlerinin her bireye göre standardize edilmesinin zorluğundan, GFAP düzeyinin bizlere bireyin biliş durumu hakkında daha hassas bilgi verdiği görülmüştür. Çalışmamız bilişsel fonksiyonları hem MMSE ve MoCA hem de GFAP ile değerlendirdiğinden; birçok parametrenin birbiri ile karşılaştırması ile kognitif fonksiyon bozukluğuna geniş bir çerçeveden yaklaşmamızı sağlamış; bu yaklaşım literatürde bir yenilik olmuş, gelecek çalışmalara ışık tutmuştur.

Anahtar Sözcükler: Tip 2 Diyabetes Mellitus, Kognitif Bozukluğu, MMSE, MoCA, GFAP

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF COGNITIVE IMPROVEMENT IN DIABETES MELLITUS WITH GLIAL FIBRIL ACIDIC PROTEIN LEVEL AND THE EFFECT OF DIABETES TREATMENT ON THIS PARAMETER

Objectives: The aim of this study is to investigate the effect of cognitive impairment due to Type 2 Diabetes Mellitus on cognitive tests and GFAP level, and the change in these parameters with diabetes treatment.

Material and Methods: In this prospective single-center study, 30 diabetic patients with cognitive impairment according to MMSE-E, 30 diabetic patients with normal cognition according to MMSE-E, and 20 healthy individuals without chronic diseases, all uneducated, aged 40-65, were included. Diabetic individuals with cognitive impairment were monitored for 6 months. These individuals are 0-6. At both month follow-ups, cognitive evaluations were made with MMSE and MoCA, and the GFAP parameter was studied in the individuals. In other groups, these evaluations were made once. A Hypoglycemia Patient Questionnaire was administered to individuals at each evaluation, and those who did not give a positive response in terms of hypoglycemia were included in the study.

Results: In the 6-month follow-up of individuals with dementia, the increase in cognitive test scores and the decrease in GFAP levels were statistically significant ($p < 0.01$). In the inter-group evaluation; MMSE and MoCA test scores of diabetics with dementia were significantly lower than diabetic individuals without dementia, and there was no significant difference between the other groups ($p > 0.05$). The GFAP level between groups; in diabetic individuals with dementia, than in diabetic individuals without dementia; It was found that both of these groups were statistically significantly higher than the individuals in the healthy control group.

Conclusions: Our findings revealed that diabetes causes cognitive dysfunction. This condition can be detected with cognitive tests. However, since cognitive tests are seriously affected by the educational status of the individual and it is difficult to standardize threshold values for each individual, it has been observed that the GFAP level gives us more sensitive information about the individual's cognitive status. Since our study evaluates cognitive functions with both MMSE, MoCA and GFAP; It enabled us to approach cognitive dysfunction from a broad perspective by comparing many parameters with each other; This approach has been an innovation in the literature and sheds light on future studies.

Key Words: Type 2 Diabetes Mellitus, Dementia, MMSE, MoCA

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin hormonunun mutlak veya relatif eksikliği ya da periferik dokularda etkisine direnç gelişmesi nedeni ile gelişen kronik endokrin ve metabolik bir hastalıktır. Zamanında ve etkin tedavi edilmediğinde neredeyse tüm sistemleri etkileyen bu hastalık, hiperglisemi neticesinde akut ve kronik birçok komplikasyonlar ile seyreder.

Kognitif disfonksiyon ise kişinin zihinsel ve sosyal kabiliyetlerinin, normal bireylere göre bozulmuş olmasıdır. İlk etkilenen fonksiyon bellek iken, daha sonra sırası ile daha kompleks beceriler de kaybedilir. Bu kişilerin klinikleri çoğunlukla normal yaşlanma ile karıştırıldığından birçoğu aslında fark edilmeden yaşamına devam eder.

Diyabet ve kognitif bozukluk birbirlerinden bağımsız hastalıklar gibi görünse de önemli birçok ortak noktaları vardır. Yaygınlıkları en önemli ortak noktalarından olmakla birlikte, yakın zamanlı çalışmalar incelendiğinde kognitif bozukluk ve diyabet arasında farklı bir bağlantı bulunmuştur. Diyabetin kognitif disfonksiyon için bir risk faktörü olabileceğini öne süren bulgular literatürde yerini almıştır.

Diyabete bağlı kognitif disfonksiyon, patogenezi tam aydınlatılamamış bir konu olmakla birlikte “amelin” hormonunun insülin ile beraber salınımı, fazla glukozun oksijen ile reaksiyona girip serbest oksijen radikallerinin oluşumu, diyabetteki enflamatuvar süreç, kognitif disfonksiyonun nedenleri arasında sayılmaktadır [1-4].

Bizler de diyabete bağlı kognitif disfonksiyonun, diyabet hastaları arasındaki yaygınlığını, hastaların diyabet tedavisi ile biliş durumunda iyileşme olup olmadığını kavrayabilmek için çalışmamızı tasarladık.

Katılımcıların biliş durumunu, daha bilinir yöntemler olan Eğitimsizler İçin Mini Mental Durum Testi (MMSE-E) ve Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) beraberinde, yeni yöntemlerden ve bir biyobelirteç çeşidi olan Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) ile değerlendirdik.

GFAP'ın yapılan geçmiş çalışmalarda kognitif disfonksiyonlu bireylerde, BOS'ta yüksek seviyelerde olduğu görülmektedir [5-7]. Bilişsel testler incelendiğinde ise, kognitif disfonksiyonlu hastalarda, hastaların sosyodemografik özelliklerine göre farklı kesim değeri nerileri olmakla birlikte, MMSE-E'de 24, MoCA'da 21 puan altında kişilerde bilişsel disfonksiyon olduğu kabul edilmektedir [9,10].

Hem bu testler hem de belirteç ile, diyabetli hastaların tedavi öncesi ve sonrası kontrollerini yapıp, bu verileri kendi içinde ve sağlıklı bireylerin tek seferlik ölçümleri ile analiz ettik.

Böylelikle diyabet tedavisinin biliş durumuna etkisini, incelenen parametrelere yansımısını ayrıca sağlıklı bireyler ile diyabetik bireyler arasında bilişsel parametrelerin farklılıklarını ortaya koyduk.

Geçmiş çalışmalarda kognitif disfonksiyonlu bireyler için MMSE ve MoCA ya da MMSE ve GFAP arasındaki korelasyonu gösteren veriler gördük. Bizim alışmamız MMSE ve MoCA'nın birbiri ile ve testlerin sonuçlarının aynı zamanda GFAP ile karşılaştırılmasını sağlaması açısından bir yenilik olup, bilime farklı bir bakış açısı kazandırmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS'UN EPİDEMİYOLOJİSİ

Diyabet bulaşıcı olmayan bir hastalık olmasına rağmen dünyada öngörülemez hızda yaygınlaşmaktadır. DSÖ verilerine göre 1980’de 108 milyon olan diyabetli hasta sayısı 2014’te 422 milyona yükselmiştir. Hastalığın yaygınlığı düşük ve orta gelirli ülkelerde daha hızlı artmaktadır [1].

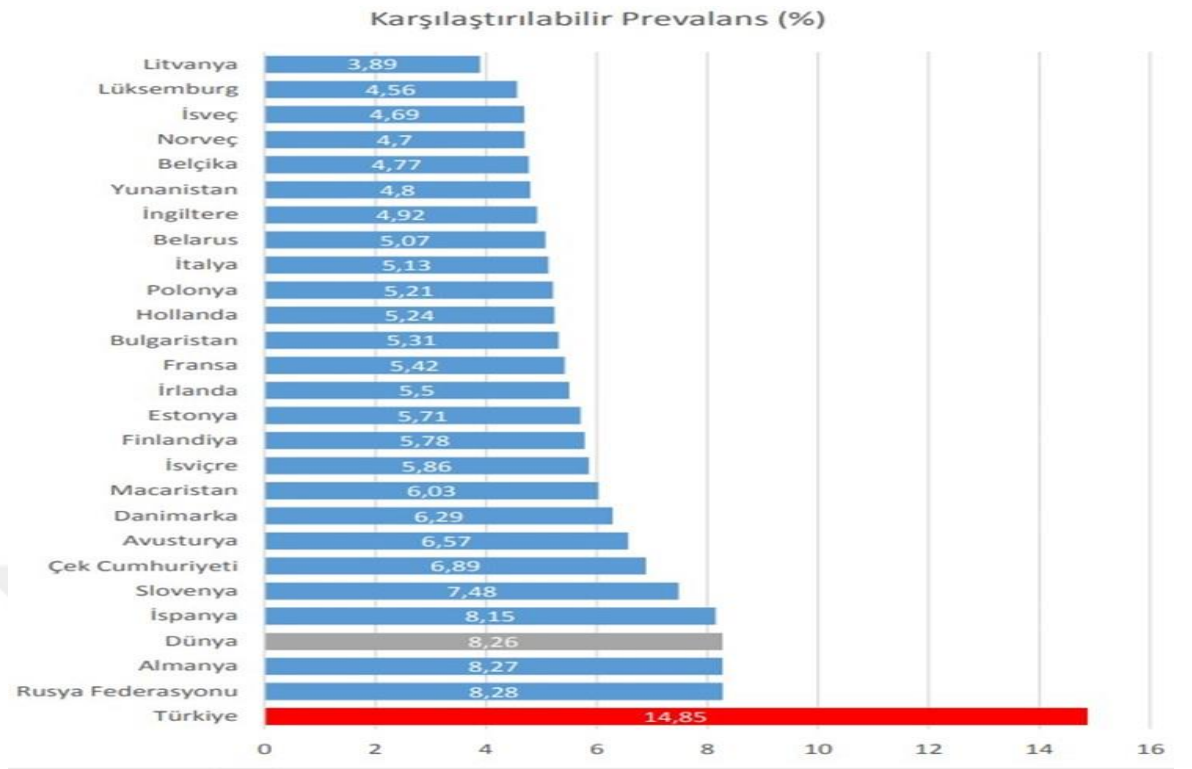
DSÖ 2019 verilerinde Türkiye kendi içinde incelendiğinde ise; diyabetin 2019 yılında her iki cinsiyette ölüm nedenleri arasında 5. sırada ve DALY nedenleri arasında 2. sırada yer aldığı görülmektedir [1].



Şekil 1: IDF 2021 Verilerine göre Diyabetle İlgili Analizler [13]

IDF 2021 Diyabet Atlası'na göre ise; yetişkinlerde toplamda 537 milyon diyabet vakası bildirilmiştir. Yani neredeyse her 11 yetişkinden 1'i diyabetle yaşamaktadır. Bu bireylerin yaklaşık 61 milyonu Avrupa ülkesindedir. Yetişkinlerin önemli bir kısmının diyabet tanısını alamadığı da bilinen bir gerçektir. Bunlarla birlikte, Avrupa ülkelerinde diyabetli yetişkin sayısının 2030'da 67 milyona, 2045'te ise 69 milyona çıkması beklenmektedir. Ömür boyu tedavi gerektiren bu hastalığa, 2021 yılında 189 milyar dolar harcandığı da bilinmektedir [13].

IDF'nin yayınlanan son atlasında; diyabet prevalansının Türkiye'de oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Diyabetin en önemli risk faktörlerinden biri olan obezitenin ülkemizde yaygınlaşmasının bu durumun sebebi olabileceği düşünülmektedir [14]. Diyabetin ülkeler arasında karşılaştırılan prevalansı Şekil 2'de gösterilmiştir. Bu yaygınlık ülkemiz için mali bir yük de oluşturmaktadır. Sağlık harcamalarına ilişkin ülkemiz ile ilgili veriler; SGK tarafından 2012 yılında yapılan incelemelere dayanmaktadır. Bu incelemelerin neticesine göre; diyabetin SGK kurumuna maliyeti 2012 yılı için yaklaşık olarak 10 milyar TL olarak tespit edilmiştir. Yıllar içinde diyabetin toplam maliyeti her yıl, bir önceki yıla göre yaklaşık olarak %18 oranında artış göstermektedir. SGK tarafından yapılan toplam sağlık harcamaları arasında diyabet 2008 yılında %16,4 gibi bir orana sahipken 2012 yılında bu oran %23'e çıkmıştır [15].



Şekil 2: Diyabet Prevalansının Ülkelere göre Dağılımı [16]

Bu veriler ışığında önlem alınmadığı takdirde, diyabetin ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak ülkemizi ve dünyayı tehdit etmeye devam edeceği aşikâr olup, diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesi ve azaltılması için ulusal ve yerel yöneticiler düzeyinde planlamalar yapılması gerektiği ortadadır.

2.2. DİYABETES MELLİTUS'UN PATOGENEZİ

Diyabetes Mellitus, insülin salınımında, insülinin etkinliğinde ya da her iki mekanizmada da bozukluk olması sonucunda ortaya çıkan metabolik bir rahatsızlıktır. Bu bozukluklar neticesinde görece veya mutlak bir insülin eksikliği meydana gelmekte olup, nihai sonuç kronik hiperglisemi ve bunun beraberinde gelişen komplikasyonlardır.

Hastalığın akut ve kronik birçok komplikasyonlara neden olması, hastaların ve sağlık bakım hizmeti veren kişilerin eğitilmesini zorunlu kılmaktadır. Aksi takdirde oldukça geniş bir kitlenin sorunu olan bu hastalık, başarılı yönetilemezse, hasta

bireylerin organ, iş gücü ve hatta can kaybına, bu kişilere hizmet veren kuruluşlar için ise ciddi bir maliyete neden olacaktır [17].

2.3. DİYABETES MELLİTUS'UN KLİNİK BULGULARI

Hastalıkla ilgili sık görülen semptomlar;

- Ağız kuruluğu
- Poliüri
- Polidipsi
- İştahsızlık ve kilo kaybı
- Noktüri
- Halsizlik

Hastalıkla ilgili daha nadir görülen semptomlar;

- Görmede bulanıklık
- İstem dışı kilo kaybı
- Tekrarlayan ve inatçı enfeksiyonlar olarak sıralanabilir [17].

2.4. DİYABETES MELLİTUS'UN TANI KRİTERLERİ

Yukarıda belirtilen semptomları olan bireyler, özellikle aile öyküleri de varsa; açlık plazma glukozu (APG), rastgele plazma glukozu (PG), 75 gram oral glukoz tolerans testi sırasındaki (OGTT) 2. saat plazma glukoz (2. saat PG) düzeyi ve/veya A1c tetkiklerine bakılarak tanı için değerlendirilebilir.

Bu tetkik sonuçlarından elde edilen verilere göre, sağlıklı bireylere göre daha yüksek plazma glukozu olan ancak diyabetik bireyler için olan tanı kriterlerine göre de daha düşük değerleri olan bireyler için; Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG), Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) ve prediyabet olarak tanımlamalar yapılmıştır.

Tetkik sonuçlarına göre DM tanısı konulamamış ancak, klinik şüphe çok yüksek olan bireylerde OGTT yapılmalıdır. Test için 75 gr glukoz ile standart OGTT yapıp hastanın 2. saat plazma glukozu değerlendirilir. Karbonhidrat kısıtlaması OGTT sırasında kan şekerinde yalancı yüksekliklere neden olabileceğinden, test

öncesi hastalara 3 gün boyunca en az 150 gr karbonhidrat içeren bir diyetle beslenmeleri önerilmelidir.

OGTT yapıp, açlık ve 2. saat plazma glukozu normal olarak saptanan ya da BAG veya BGT olarak değerlendirilmesine rağmen, 2. saatten önce plazma glukozu 200 mg/dL üzerinde olan hasta grubu Tablo 1’de belirtilen “Yüksek Riskli Grup” kategorisinde değerlendirilmiştir. Bu gruptaki bireyler de tıpkı aşikar DM olan bireyler gibi yakın olarak izlenmelidir.

Tanı testinde kullanılan bir diğer parametre olan glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) ise, standardizasyon ve eşik değerinin belirlenmesindeki sorunların aşılmasının ardından kullanılmaya başlanmış ve hatta bu testin hastaların prognostik izlemindeki önemine dair kanıtlar artmıştır. Ölçüm öncesi açlık gerektirmemesi, farklı zamanlardaki ölçümlerde değişkenliğin diğer parametrelere göre daha az olması testin avantajları iken; maliyetinin yüksek olması, gelişmekte olan ülkelerde teste ulaşımın zor olması, bazı hastalarda test sonucu ile ortalama plazma glukozu arasındaki korelasyonun yeterli olmaması, hemoglobinopatilerde, gebelerde 2. ve 3. trimesterde, yakın zamanda kanama geçirmiş bireylerde, yakın zamanda kan transfüzyonu alanlarda, HIV ile enfekte bireylerde, eritropoetin tedavisi alan hastalarda ölçüm sonucunun etkilenmesi ve kullanım kısıtlılığının olması testin dezavantajlarıdır [18].

Yine de ortalama HbA1c düzeyine göre kişilerin öğün öncesi ve sonralarında beklenen tahmini plazma glukoz değerleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: HbA1c Yüzdesine göre Beklenen Ortalama Plazma Glukoz Değerleri [19]

A1C Yüzdesi %	5,5-6,49	6,5-6,99	7,0-7,49	7,5-7,99	8,0-8,5
Ortalama Plazma Glukozu (mg/dL)	111-139	140-153	154-168	169-182	183-197

Tablo 2: HbA1c Yüzdesine göre Öğünlerden Önce ve Sonra Beklenen Plazma Glukoz Değerleri [19]

Kahvaltı öncesi (mg/dL)	122 (111-127)	142 (135-150)	152 (143-162)	167 (157-177)	178 (164-192)
Öğle yemeği öncesi (mg/dL)	113 (108-117)	127 (121-133)	147 (139-155)	140 (132-149)	167 (151-182)
Akşam yemeği öncesi (mg/dL)	119 (115-123)	145 (138-152)	155 (148-162)	163 (153-173)	186 (168-205)
Kahvaltı sonrası (mg/dL)	150 (144-157)	177 (170-184)	192 (181-203)	206 (193-219)	219 (204-234)
Öğle yemeği sonrası (mg/dL)	140 (135-145)	158 (151-164)	172 (164-180)	181 (170-191)	194 (178-209)
Akşam yemeği sonrası (mg/dL)	142 (136-146)	159 (152-166)	169 (162-177)	182 (171-193)	211 (195-227)

Tablo 3: Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarındaki Tanı Kriterleri [18]

	Aşikâr DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 saat açlıkta)	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2. saat PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)

2.5. DİYABETES MELLİTUS'UN ETİYOLOJİK SINIFLANDIRMASI

Diyabet sınıflandırmasında 4 klinik tip bulunmaktadır. Tip 1, Tip 2 ve Gestasyonel DM primer olarak belirtilirken, diğer diyabet tipleri sekonder diyabet olarak adlandırılmaktadır.

Genel olarak tip 1 diyabetin, genç yaşlarda, ani hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz (DKA) tablosunda başladığı, tip 2 diyabetin ise daha ileri yaşlarda ve daha yavaş seyirli olarak başladığı kabul edilse de, her olgu bu kadar kesin çizgiler ile ayrılamamakta ve bu da tanı esnasında kararsızlığa yol açabilmektedir. Ancak hem tip 1 hem de tip 2 diyabette ortak sorun; β -hücre kitlesi ve fonksiyonundaki bozukluk olarak belirtilebilir.

2.5.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Pankreasta β hücre harabiyeti ve mutlak insülin eksikliği ile giden bu diyabet türünde, β hücre harabiyetindeki neden genellikle otoimmün nedenlerdir. Bu hastalığın tanısında bazı antikorların serumda tespit edilmesi önemlidir [18].

Tablo 4: Tip 1 Diyabetteki Otoantikorlar [20]

• Karboksipeptidaz H antikorları	• GADA (anti-glutamat dekarboksilaz)
• İnsülin otoantikorları (IAA)	• Aminoasit-t RNA sentetaz otoantikorları
• Proinsülin otoantikoru	• Glis 38 otoantikorları
• ZnT8A	• GLUT 2 otoantikorları
• Anti-tirozin fosfataz antikoru	• Glikolipid otoantikorları
• Anti-fogrin antikoru (IA-2 β antikoru)	• GM2-1 adacık gangliozid otoantikorları
• Karbonik Anhidraz 2	• Isı şok proteini otoantikorları
• Kromotripsinojenle ilişkili 30-kDa pankreatik otoantikor	• Adacık hücre yüzeyi otoantikorları (ICSA)
• DNA topoizomeraz II otoantikoru	• Adacık hücresi spesifik 38 k DA otoantikorları
• 51-k DA aromatik-L-aminoasit dekarboksilaz otoantikorları	• 52 k DA RIN (rat insülinoma) otoantikorları

Adacık hücre antikoru (ICA), insülin otoantikorları (IAA), anti-glutamat dekarboksilaz antikoru (anti-GAD ya da GADA), anti-tirozin fosfataz antikoru (IA-2)

daha sıklıkla görülen 4 majör otoantikor olup, diğerleri ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [20].

Bununla birlikte bu gruptaki bazı hastalarda otoimmünite kanıtı yoktur. Beta hücre yıkımı bu hastalarda idiyopatik olarak değerlendirilir. Bu hastalarda otoantikorlar tespit edilemeyecek düzeyde düşük olabilmektedir [21].

En az bir diyabet otoantikoru pozitif olan ancak insülin sekresyonunun uzun süre korunması nedeni ile başlangıcı erişkin yaşlarda olan LADA yani “Erişkinlerde Latent Otoimmün Diyabet” de bu grupta incelenebilir. Erken başlangıçlı tip 1 diyabetli bireyler, insüline bağımlı iken; bu gruptaki bireylerde hastalık başlangıcında mutlak insülin ihtiyacı olmasa da zamanla, bu hastalar klasik tip 1 diyabete evrilirler ve insülin bağımlı hale gelirler [22, 23].

Tüm diyabetli hastaların yaklaşık olarak %5-10’u bu gruptadır. Bu hastalar tip 2 diyabetten farklı olarak genellikle normal kiloda ya da zayıftırlar. Hiperglisemi ile ilişkili klinik bulgular aniden ortaya çıkar. Tip 1 diyabetli hastalara otoimmün hastalıklar sıklıkla eşlik etmekte iken ayrıca bu hastaların ketoasidoza girme eğilimleri de daha fazladır [17].

2.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Yetişkinlerde diyabetin en sık görülen fenotipik şekli olan bu türde, hiperglisemi ve değişken derecelerde insülin direnci ve eksikliği söz konusudur. Genetik yatkınlık ve üzerine eklenen çevresel tetikleyiciler, özellikle de obezite prevalansındaki artış bu diyabet türünün sıklığını arttırmaktadır [24]. Genellikle 30 yaş sonrasında ortaya çıkan bu diyabet türünde, hastalar tip 1 diyabettekinin aksine fazla kilolu veya obezdirler. Hastalığın ortaya çıkışında genetik etkenler olduğu gibi, beslenme bozuklukları da süreci tetiklemektedir. Hastalığın sinsi başlangıçlı ve hastalarda bir miktar insülin rezervi de olması nedeni ile diyabetik ketoasidoz yatkınlığı bu diyabet türünde fazla değildir [17].

2.5.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gebelik sürecinde ortaya çıkan diyabet türüdür. Gebeliğe bağlı insülin direnci ve genetik yatkınlık, bu hastalığa neden olmaktadır. Genellikle kişiler asemptomatik olup, OGTT ile tarandıklarında fark edilirler. Bu bireyler gebelik sonrasında tip 2 diyabet gelişimi açısından riskli olmaları nedeni ile yakın takip edilmelidirler.

Tablo 5: Gestasyonel Diyabetes Mellitus için Farklı Kuruluşların Önerdikleri Yaklaşımlar [25]*

WHO:	IADPSG-GDM Tanı Kriterleri
Endocrine Society:	IADPSG-GDM Tanı Kriterleri
ADA: (75 gr basamaklı	IADPSG-GDM Tanı Kriterleri ile tek basamaklı tarama OGTT) ya da 50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDGG kriterleri)
NIH:	50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDGG kriterleri)
ACOG:	50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDGG kriterleri)
TEMD:	50 gr yükleme ve 75 gr OGTT ile iki basamaklı Yaklaşım (en az 2 yüksek değer)

*WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüleri

ACOG: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

Gestasyonel DM için OGTT ile glukoz eşik değerleri Tablo 6’da ayrıntılandırılmıştır.

Tablo 6: Gestasyonel Diyabetes Mellitus’un Tanı Kriterleri [26]

Kriterler	Yıl	Basamak	Tanı İçin Kullanılan Yüksek Glukoz Sayısı	Glukoz Yükleme Dozu (gr)	Glukoz Düzeyi (Mg/Dl)			
					Açlık	1.Saat	2.Saat	3.Saat
O'Sullivan	1964	2	2	100	90	165	145	125
NDDG	1979	2	2	100	105	190	165	145
Coustan & Carpenter	1982	2	2	100	95	180	155	140
WHO	1999	1	1	75	126	*	140	*
IADPSG	2010	1	1	75	92	180	153	*

2.5.4. Diğer Spesifik Diyabet Türleri

Toplunun %5'inden daha azında diyabet nedeni olarak karşımıza çıkan bu türler şu şekilde sıralanabilir:

a. Beta hücre fonksiyonundaki genetik kusurlar

- Kromozom 12, HNF-1 alfa (MODY3)
- Kromozom 7, glikokinaz (MODY2)
- Kromozom 20, HNF-4 alfa (MODY1)
- Kromozom 13, insülin promotör faktör-1 (IPF; MODY4)
- Kromozom 17, HNF-1 beta (MODY 5)
- Kromozom 2, NöroD1 (MODY 6)
- Mitokondriyal DNA
- Diğerleri

b. İnsülin Etkisindeki Genetik Kusurlar

- Tip A İnsülin Direnci
- Leprikonizm
- Rabson-Mendenhall Sendromu
- Lipoatrofik Diyabet
- Diğerleri

c. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

- Pankreatit
- Travma/ Pankreatektomi
- Neoplazi
- Kistik Fibrozis
- Hemokromatoz
- Neoplazi
- Kistik Fibrozis
- Fibrokalkülöz pankreatopati
- Diğerleri

ç. Endokrinopatiler

- Akromegali
- Cushing Sendromu
- Glukoganoma

- Feokromasitoma
- Hipertiroidizm
- Somatostatinoma
- Aldosteronoma
- Diğerleri

d. İlaç veya Kimyasal Kaynaklı Nedenler

- Vakor
- Pentamidin
- Nikotik asit
- Glukokortikoidler
- Tiroid hormonu
- Diazoksit
- Beta adrenerjik agonistler
- Tiyazidler
- Atipik antipsikotikler
- Dilantin
- Alfa interferon
- Diğerleri

e. Enfeksiyonlar

- Konjenital Kızamıkçık
- Sitomegalovirüs
- Diğerleri

f. İmmün Aracılı Diyabetin Yaygın Olmayan Formları

- Stiff Person Sendromu
- Anti-insülin reseptör antikorları
- Diğerleri

g. Diyabetle İlişkilendirilen Genetik Sendromlar

- Down Sendromu
- Klinefelter Sendromu
- Turner Sendromu
- Wolfram Sendromu

- Friederich Ataksisi
- Huntington Koresi
- Laurence-Moon-Biedl Sendromu
- Myotonik Distrofi
- Porfiri
- Prader-Willi Sendromu
- Diğerleri [27].

2.6. DİYABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI

2.6.1. Diyabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları

2.6.1.1. Hipoglisemi : Diyabetli hastalarda, anormal derecede düşük ölçülen, semptoma neden olan veya asemptomatik olarak seyir edebilen plazma glukoz konsantrasyonu hipoglisemi olarak tanımlanır [28, 29]. Semptomların ortaya çıktığı glisemik eşikler bireyden bireye farklılık gösterse de, genel olarak 3 hipoglisemi düzeyinden bahsedilmektedir.

- **Düzy 1 Hipoglisemi:** Kan şekeri düzeyi <70 mg/dL ancak ≥ 54 mg/dL'dir. Bireyler bu durumu sık yaşıyorlar ise yeterli karbonhidrat alımı konusunda uyarılabilirler.
- **Düzy 2 Hipoglisemi:** Kan şekeri seviyesinin <54 mg/dL olup acil müdahale gerektiren ciddi hipoglisemidir. Diyabetik olmayan bireylerde de nadiren de olsa ortaya çıkabilir.
- **Düzy 3 Hipoglisemi:** Hipoglisemi durumunun düzelmesi için glukagon ve diğer yardımcı seçeneklerin uygulanması sırasında bir başkasının yardımına ihtiyaç duyulacak kadar ciddi olan hipoglisemi durumudur [28, 30-32].

2.6.1.2. Diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durum: DKA ve HHD, diyabetin en ciddi akut komplikasyonlarıdır. Hipergliseminin derecesine göre hastaların klinikleri değişebilir. Hiperglisemi DKA’da genel olarak beklenen bir bulgu iken, nadiren de olsa plazma glukozu normal veya minimal yüksek de olabilir (<250 mg/dL). Bu durum öglisemik ketoasidoz olarak tabir edilir. İnsülin kullanan hastalarda, hamile kadınlarda, SGLT2 inhibitörlerini kullananlarda, insülin pompası kullanan ve bu sistemde bir arıza gerçekleştiğini fark edemeyen bireylerde sıkça görülebilir [33, 36]. DKA ve HHD’nin yönetiminde en önemli aşama sıvı ve elektrolit dengesizliğinin giderilmesidir. Tedavide esas olan; hiperosmolalite, hipovolemi, metabolik asidozun ve elektrolit anomalilerinden özellikle hipokaleminin giderilmesi ve hastanın insülin ihtiyacının karşılanmasıdır [33, 37, 38].

2.6.1.3. Laktik asidoz: Diyabetteki laktik asidoz farklı mekanizmalar ile ilişkilendirilebilir. Diyabet tedavisinde kullanılan metformin, Tip B laktik asidoza neden olmaktadır. Metforminin yüksek dozda kullanımı sonrasında görülen laktik asidoz vakaları bildirilmiştir. Özellikle böbrek fonksiyonu bozulmuş bireylerde bu durum sıklıkla görülebilmektedir. DKA’lı bireylerde ise daha farklı nedenlerle laktik asidoz olur. DKA’daki laktik asidoz nedeni hipovolemidir [39, 40]. Ayrıca bunlardan bağımsız olarak da diyabetli hastalarda bir miktar laktat yüksekliği bildirilmiştir. Bu durumun etiyolojisinde pirüvat dehidrogenaz enzim eksikliği olduğu düşünülmektedir [41].

2.7.1. Diyabetes Mellitus’un Kronik Komplikasyonları

2.7.1.1. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

2.7.1.1.1. Diyabetik Retinopati: DRP gelişiminin nedeni, mikrooklüzyon ve damar geçirgenliğindeki bozukluktur. Oklüzyon retinal hipoksiye neden olur. Bu patolojiler neticesinde gelişen DRP, dünyada 25-74 yaş arasındaki en önemli görme engeli nedenidir. Bu nedenle tip 1 diyabetlilerde, ilk göz dibi muayenesi tanı anından sonraki ilk 5 yıl içerisinde yapılmalı, muayene bulguları normal olsa bile her yıl muayene tekrarlanmalıdır. Tip 2 diyabetli hastalarda ise göz dibi muayenesi tanı alır almaz yapılmalı ve yine her yıl tekrar değerlendirilmelidir. Özellikle mikroalbüminüri saptanan hastalarda retinopati riskinin yüksek olması nedeni ile bu hastaların muayeneleri daha sık aralıklarla yapılabilir [42]. Yapılan çalışmalar iyi kontrol edilen diyabette, regüle olmayan diyabete göre diyabetik retinopati sıklığının arttığına dair bulgular saptamışlardır.

2.7.1.1.2. Diyabetik Nefropati: DNP, en önemli böbrek yetmezliği nedenlerindendir. Diyabetin erken dönemlerinde böbrek plazma akımında, intraglomerüler hidrostatik basınçta ve glomerüler basınç hızında artış meydana gelir [43]. Bu değişiklikler hipergliseminin tetiklediği bir dizi metabolik ve hormonal faktörler neticesinde ortaya çıkar. Glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi diyabete bağlı erken dönemdeki değişiklikler iken, yaklaşık 10-15 yıl kadar süren sessiz evre (evre 2) bu aşamayı takip eder. Bu evrelerdeki bireylerde halen GFR düşüşü ve mikroalbüminüri yoktur. Ölçülen kan basınçları normaldir. Diyabet tanısından 6-15 yıl sonrasında başlayan mikroalbüminüri (evre 3) evresinde ise devamlı bir mikroalbüminüri olup hastaların kan basınçlarında hafif bir yükselme başlar. Bu evrede de çoğunlukla GFR normaldir, nadiren düşük de saptanabilir. Yıllar geçtikçe aşikar nefropati (evre 4) gelişir ve bu evrede inatçı proteinüri ($>0,5$ gr/gün) beraberinde kan basıncı yükseklikleri ve GFR düşüklükleri de görülür. Gereken önlemler alınmadığı takdirde Son Dönem Böbrek Yetmezliği (evre 5) ortaya çıkabilir [44]. IDF 2023'teki diyabetik nefropatiye yönelik verilere göre diyabetle yaşayan bireylerin %40'ında böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir. Tip 2 diyabetli bireylerde böbrek yetmezliği vakalarının sayısı 1990 ile 2017 yılları arasında %74 kadar artmıştır. Bu bulgular diyabet ve böbrek hastalığı arasındaki güçlü ilişkiyi ortaya koymaktadır [45].

2.7.1.1.3. Diyabetik Nöropati: Diyabetik nöropatinin, diyabet süresi ile de ilişkili olarak, hastaların %50'sinde görüldüğü bilinmektedir [46]. Özellikle alt ekstremitelerin etkilendiği; periferik, simetrik polinöropati görülür. Karıncalanma, uyuşma, özellikle geceleri artan yanma hissi en sık görülen semptomlardır [47]. Önlem alınmadığı takdirde; tekrarlayan alt ekstremitte enfeksiyonlarına, ülserasyonlara ve bunları takiben de amputasyonlara neden olabilir [48]. Bu nedenlerle diyabette nöropati taramasının, Tip 1 DM'de tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 DM'de ise tanı anında başlanarak her yıl yapılması önerilmektedir [49].

2.7.2.1. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

2.7.2.1.1. Koroner Arter Hastalığı: Diyabetin endotel disfonksiyonuna yol açarak, ateroskleroz ve tromboz sürecini tetiklediği gösterilmiştir. Diyabeti olan bireylerdeki KAH seyrinin, diyabeti olmayan bireylere göre daha kötü olduğu da bilinmektedir. Diyabetik hastalarda AKS sonrası daha fazla komplikasyon geliştiği gösterilmiştir. Kalp yetmezliği de ayrıca bu hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Yapılan çalışmalar kalp yetmezliği olan diyabetli hastaların hastaneye yatış oranlarının, diyabeti olmayan KY hastalarına göre 2 kat yüksek olduğunu saptamıştır [26, 50]. Bu çalışmaların sonuçlarına göre; diyabetin varlığı ile yaşa göre düzeltilmiş kardiyovasküler hastalık riski erkeklerde 2 katına, kadınlarda 3 katına çıkmaktadır [51]. Bu nedenlerle, diyabetli hastalarda yılda bir kez kardiyovasküler risk faktörleri (obezite, hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı, ailede koroner arter hastalığı öyküsü varlığı, kronik böbrek yetmezliği varlığı ve albüminüri) değerlendirilmelidir [52].

2.7.2.1.2. Serebrovasküler Hastalık: Diyabetik hastalarda aterosklerotik sürece yatkınlık nedeni ile SVH riski artmıştır. Bu bireylerde normal kişilere göre SVH riski 2-6 kat daha fazladır [53]. SVH sonrası sekelin diyabetik bireylerde daha çok olduğu ve bu bireylerde kanamadan ziyade tromboza yatkınlık olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenlerle diyabetik bireylerin rutin kontrollerinde lipit parametrelerinin de regüle edilmesi, aterosklerotik süreci yavaşlatarak SVH riskini azaltabilir [54].

2.7.2.1.3. Periferik Arter Hastalığı: Diyabete bağlı periferik arter hastalığı gelişimi, travmatik olmayan alt ekstremité komplikasyonlarının en önemli nedenlerindendir. Duyusal ve otonom nöropati gelişimi, ayak biyomekaniğinde bozulma, yara iyileşmesinde gecikme bu patolojik süreci hızlandıran diğer faktörlerdir. Ayak ülseri ve amputasyonlar için risk faktörleri arasında; >10 yıl diyabet öyküsü, periferik nöropati varlığı, diyabetik nefropati varlığı olması nedeni ile, diyabetik hastaların periyodik kontrollerinde dermatoloji ve enfeksiyon konsültasyonları da önemli hale gelmektedir [55].

2.8. DİYABETES MELLİTUS'UN TEDAVİSİ

Tedavisi farklı hasta gruplarına göre değişkenlik gösteren, her bireyin kendi özelinde değerlendirilmesini gerektiren bu hastalık için, yaşa ve bireylerin ek hastalıklarına göre tedavi hedefleri belirlenmiştir.

Genel popülasyonda; HbA1c<7 hedef olarak gösterilmektedir. Bu hedef için açlık plazma glukozu 80-130 mg/dL aralığında iken, yemekten 90-120 dk sonra bakılan tokluk plazma glukozunun 180 mg/dL'den düşük olması istenmektedir.

Yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda ise; HbA1c hedefi biraz daha yüksek (<8) olarak belirlenmiştir [19, 32].

2.8.1. Diyabette Tedavi Yaklaşımları

2.8.1.1. Diyet

Tip 2 Diyabetes Mellitus tedavisinde yaşam tarzı değişikliği ve diyet önemli bir noktadadır. Diyet değişikliği ve sonrasında meydana gelen kilo kaybı glisemi ve tansiyon kontrolünü de beraberinde getirmektedir [55, 57].

2.7.1.2. Diyabette Farmakolojik Tedavi

Bu grupta tanımlanmış birçok ajan mevcuttur. Bunlar;

- İnsülin sekresyonunu arttıranlar (sulfonilüreler, glinidler),
- İnsülin duyarlılığını arttıranlar (biguanidler, tiyazolidinedionlar)
- Glukoz emilimini inhibe edenler, alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri (akarboz), inkretin bazlı tedaviler; dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, GLP-1 analogları, SGLT(Sodyum Glukoz Transporter) inhibitörleri (dapagliflozin, kanagliflozin ve empagliflozin)
- Amilin analogları (pramlintid)
- İnsülin tedavisi

olarak sıralanabilir. Bu ilaçların HbA1c düzeyi ve ek risk faktörlerine göre kombinasyonları Tablo 9'da özetlenmiştir [58].

Tablo 7: Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavi Algoritması [58]

HbA1c	C -PEPTİD	PROTOKOL	NONOBEZ T2DM	OBEZ T2DM	KV RİSKİ YÜKSEK T2DM	BÖBREK HASARI OLAN T2DM	YAŞLI FRAJİL T2DM
< %7.5	Yeterli (>1.8 ng/ml)	Monoterapi	Metformin	Metformin GLP-1	Metformin GLP-1 ⁶	MSGLT-2 İnhibitörü GLP-1 ⁷	Metformin DPP-4 inhibitörü
%7.5-10	Yeterli (>1.8 ng/ml)	İkili-üçlü oral antidiyabetik kombinasyon tedavisi	Sulfonylure Metformin Pioglitazon DPP-4 İnhibitörü	Metformin GLP-1 SGLT-2 İnhibitörü DPP-4 İnhibitörü	GLP-1 ⁶ Sulfonylure SGLT-2 İnhibitörü Metformin Pioglitazon	Metformin ⁸ Sulfonylure ⁹ Bazal insülin SGLT-2 İnhibitörü GLP-1 ⁷	Metformin DPP-4 inhibitörü Sulfonylure/ Glinid
>%10	Yeterli (>1.8 ng/ml)	Üçlü oral antidiyabetik kombinasyon tedavisi	Sulfonylure Metformin Pioglitazon DPP-4 İnhibitörü Bazal insülin	Metformin GLP-1 SGLT-2 İnhibitörü DPP-4 İnhibitörü	Metformin GLP-1 ⁶ SGLT-2 İnhibitörü Pioglitazon Bazal insülin	Metformin ⁸ DPP-4 İnhibitörü ¹⁰ SGLT-2 İnhibitörü GLP-1 ⁷ Bazal insülin	Metformin Bazal insülin Glinid DPP-4 inhibitörü
	Sınırd (0.6-1.8 ng/ml)	Bazal insülin+ İkili-üçlü oral antidiyabetik kombinasyon tedavisi/GLP-1	Bazal insülin Glinid Metformin DPP-4 inhibitörü Pioglitazon	Bazal insülin GLP-1 Glinid Metformin DPP-4 İnhibitörü	Bazal insülin GLP-1 ⁶ Pioglitazon Glinid Metformin	SGLT-2 İnhibitörü GLP-1 ⁷ Metformin ⁸ DPP-4 İnhibitörü ¹⁰ Bazal insülin	Bazal insülin Metformin Glinid DPP-4 inhibitörü
	Yetersiz (<0.6 ng/ml)	Çoklu doz insülin/ Karışım insülin	Çoklu doz insülin/ Karışım insülin	Çoklu doz insülin/ Karışım insülin± GLP-1	Çoklu doz insülin/ Karışım insülin± GLP-1 ⁶	Çoklu doz insülin/ Karışım insülin± GLP-1 ⁷	Çoklu doz insülin/ Karışım insülin

2.9. KOGNİTİF BOZUKLUĞUN TANIMI

Biliş, insanın kendisinin ve etrafının farkında olma durumudur ve kişinin yaşamını sürdürebilmesi için düşünme, karar verme ve planlama gibi fonksiyonlarının tümünü içermektedir. Araya giren bir tetikleyici patoloji olmadığı müddetçe beyin normal fonksiyonlarını devam ettirir ve bilişsel davranışlarda bir gerileme olması aslında beklenmez.

Başlıca kognitif fonksiyonlar, bilinç, oryantasyon, bellek, algılama, yargılama ve iç görü olarak sıralanabilir. Bireyin farkındalık durumu bilinç; bireyin kendisi, çevresi ve yaşadığı zaman dilimi hakkında gerçek bilgilere sahip olması oryantasyon; duyuşsal uyarıcıların alınıp değerlendirilmesi algı; sahip olunan deneyimlerin zihinde saklı tutulması bellek; olayları gerçeğe uygun olarak değerlendirebilmesi yargılama; karşılaştırma yaparak aralarında ilişki kurabilmesi iç görü olarak açıklanabilir [59].

Kognitif disfonksiyonun ileri düzeyi ve dilimizdeki karşılığı “bunama” olan demans; Latince “de-mentia”, kelimesinden uyarlanmış olup“ var olan zihinsel fonksiyonların yitirilmesi” anlamındadır. Günümüzde bilişsel işlevlerin zarar gördüğü, kortikal fonksiyonların yitirildiği bir sendrom olarak tanımlanmaktadır [59]. Demansı olan bireylerde yüksek kortikal işlevler bozulup; bellek, anlama, yönlendirme, öğrenme, muhakeme yeteneği gibi fonksiyonlar zarar görmektedir. Demansın seyrinin yavaş olması ve normal yaşlanma süreci ile karıştırılabilmesi nedeni ile bu bireylerin birçoğu gözden kaçabilmektedir [60]. Hafif Bilişsel Bozukluk, 1980 yıllarında tanımlanmış bir kavram olup, kişinin yaşı ve kültürel çevresine göre beklenenden daha az kortikal fonksiyon gösterdiği durumdur. Bu bireyler tam anlamı ile demans tanı kriterlerini karşılamazken, olması gerektiği gibi de bilişsel fonksiyon gösteremezler. HBB, demans açısından riskli bir grup olmasına karşın, bu gruptaki her bireyin demansa ilerlemediği görülmüştür. Bu nedenlerle, kliniği demans vakaları kadar gürültülü olmayan HBB kategorisindeki bireylerin erken dönemde fark edilmesi ülkeler için önemli bir sağlık sorunu olan demans ile mücadelede önem kazanmaktadır [61].

2.10. KOGNİTİF BOZUKLUĞUN EPİDEMİYOLOJİSİ

DSÖ verilerine göre, dünya genelinde 55 milyondan fazla insan kognitif fonksiyon bozukluğu ile yaşamaktadır. Bu kişilerin %60'ından fazlasının düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadığı görülmektedir. Bu kişilerin biliş durumu gereken önlemler alınmadığında daha da zarar görmekte ve takiplerinde demans gelişmektedir. Nitekim her yıl yaklaşık olarak 10 milyon yeni demans vakası, var olanlara eklenmektedir. Dünyadaki ölüm nedenlerine bakıldığında demans, 7. sırada yer almaktadır. Bu hastalık, küresel olarak insanlarda engelliliğin ve bağımlı yaşamının en önemli nedenlerinden biridir. Kadınlarda erkeklere oranla bilişsel disfonksiyon yüzdelерinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. 2019 yılında bilişsel disfonksiyonu olan bireylerin ve bu hastalara bakmakla yükümlü olan kişilerin toplam maliyetinin 1,3 ABD doları olduğu görülmüştür. 2019 yılındaki demans ile ilgili veriler şu şekilde özetlenebilir [62].



Şekil 3: DSÖ 2019 İncelemelerine göre Demans ile İlgili Bulgular [62]

HBB'nin görülme sıklığı demansın 4 katı kadardır. Yıllar içinde demansa progresyonu ise %10 civarındadır. Bu progresyonun yanında HBB grubundaki hastaların %44'ünün tanı sonrası gerekli önlemler alındığında normale dönebildikleri gösterilmiştir [63]. Yaşlı popülasyonun artışı ile HBB görülme sıklığında da artış beklenmektedir. Yapılan araştırmalar HBB prevalansının %10 olduğunu ortaya koymaktadır [64].

2.11. KOGNİTİF BOZUKLUĞUN KLİNİK BULGULARI

Bu hastalarda ilk olarak bellek işlevlerinin sorumlu olduğu hipokampus ve entorinoral korteksin etkilenmesi nedeni ile bellek, ilk bozulan fonksiyon olmaktadır. Hastalığın ilerlemesi ve kortekste yayılımı ile zaman içerisinde karmaşık görsel-mekansal beceriler, dikkat ve yönetici işlevlerde bozulmalar da meydana gelir [65].

En sık karşılaşılan bulgu yeni bilgileri hatırlamakta zorlanmadır. Bilişsel fonksiyon bozukluğu ilerledikçe; günlük yaşamda aksaklıklara neden olan unutkanlık, yer ve zaman oryantasyonunda bozulma, görsel imgeleri ve mekansal ilişkileri kavrayamama, konuşma ve yazmada kelime kullanma sorunları, eşyaların yerini şaşırma, sosyal aktivitelerden uzaklaşma ve daha da ileriki süreçlerde kişilik ve mizaç değişiklikleri ortaya çıkabilir [66].

2.12. KOGNİTİF BOZUKLUĞUN RİSK FAKTÖRLERİ

- Düşük eğitim düzeyi
- Fiziksel inaktivite
- Sosyal izolasyon
- Diyabetes Mellitus

- Hiperkolesterolemi
- Hipertansiyon
- Obezite ve yüksek Beden Kitle İndeksi
- Sigara ve alkol kullanımı
- Aterosklerotik damar hastalığına sahip olmak
- Atriyal Fibrilasyon
- Kronik Böbrek Yetmezliği
- Depresyon
- Geçirilmiş kafa travması
- İşitme kaybı
- Uyku bozuklukları
- Toksinler
- D vitamini eksikliği olarak sıralanabilir [67].

2.13. KOGNİTİF BOZUKLUĞUN TANISI

İngilizcesi “Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders” olarak bilinen, “Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı” tüm dünyada psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların tanısında kullanılan bir rehberdir. İlki 1952 yılında yayınlanan rehber, aralıklarla revize edilmektedir. Son güncellemeler ile kullanılan versiyonu DSM-5’tir.

Bilişsel fonksiyonların DSM-5’te; dikkat, tasarlama, karar verme, bellek, öğrenme, dil, algılama, duyguları tanıma şeklinde ayrı ayrı belirtilmesi bir yenilik olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca DSM-4’ten farklı olarak DSM-5’te bilişsel bozukluklar hafif ve ağır olarak sınıflandırılmıştır [68].

Tablo 8: DSM-5’e göre Ağır Olmayan Nörobilişsel Bozukluk Tanı Kriterleri [69]

Ağır Olmayan Nörobilişsel Bozukluk
A. Bir ya da birden çok alanda (karmaşık dikkat, yerine getirme işlevi, öğrenme ve bellek, dil, algısal devinsel ya da toplumsal biliş) daha önceki yeterlik düzeyine göre çok belirgin olmayan bilişsel bir gerileme olduğunun kanıtları şöyle temellendirilir:

1. Bilişsel işlevlerde belirgin bir gerileme olduğuyla ilgili kişinin, bilgisi olan birinin ya da klinisyenin kaygı duyuyor olması ve
2. Nöropsikoloji ölçümleri ile belgelendirilmesi yeğlenen ya da bunların yokluğunda nicel bir klinik değerlendirmeye belgelendirilen, bilişsel yeterlikte çok önemli olmayan bozulma.
B. Bilişsel eksiklikler, gündelik etkinliklerde kendi başına, bağımsız davranmayı engellemez (faturalarını ödeme ya da ilaçlarını doğru kullanma gibi günlük yaşamın karmaşık işlemleri yapılabilir, ancak daha büyük çaba gerektirir, ödünleyici yöntemler bulunur ya da uyarlamalara gerek olabilir.)
C. Bilişsel eksiklikler yalnızca deliryum bağlamında ortaya çıkmamaktadır.
D. Bilişsel eksiklikler başka bir ruhsal bozuklukla (örn. Yeğin depresyon bozukluğu, şizofreni) daha iyi açıklanamaz.

Tablo 9: DSM-5'e göre Majör Nörobilişsel Bozukluk Tanı Kriterleri [69]

Majör nörobilişsel bozukluk (önceden demans) için DSM-5 kriterleri
A. Bir veya daha fazla bilişsel alanda daha önceki bir performans düzeyine göre önemli bilişsel gerilemenin kanıtı*: - Öğrenme ve hafıza - Dil - Yürütücü işlev - Karmaşık dikkat - Algısal-motor - Sosyal biliş
B. Bilişsel eksiklikler günlük aktivitelerdeki bağımsızlığı engeller. En azından, faturaları ödemek veya ilaçları yönetmek gibi günlük yaşamın karmaşık araçsal faaliyetlerinde yardıma ihtiyaç duyulmalıdır.
C. Bilişsel bozukluklar yalnızca hezeyan bağlamında ortaya çıkmaz.
D. Bilişsel bozukluklar başka bir ruhsal bozuklukla (örn. majör depresif bozukluk, şizofreni) daha iyi açıklanamaz.

**DSM: Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı.

* Düşüşün kanıtı, bireyin, bilgili bir bilgi kaynağının veya klinisyenin, bilişsel işlevlerde önemli bir düşüş ve bilişsel performansta önemli bir bozulma olduğuna dair endişesine dayanır; tercihen standart nöropsikolojik testlerle veya bunun yokluğunda başka bir testle belgelenir [69].

DSM tanı kriterleri bilişsel disfonksiyonu tanımda esas araç iken, yardımcı farklı yöntemler de şu şekilde sıralanabilir:

Kognitif Testler: Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için birçok test tanımlanmıştır. Testler genel olarak bilişsel fonksiyonlar ile korele olmakla birlikte bireylerin eğitim durumlarından etkilenebilmektedir. Bu nedenle test sonuçları

değerlendirilirken, bireylerin yaşı, eğitim ve sosyokültürel düzeyleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Sık kullanılan bilişsel testler Mini Mental Durum Testi, Saat Çizme Testi, Demans Şiddeti Değerlendirme Ölçeği, Reisberg Global Detoriasyon Skalası, Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği'dir [70, 71]. Mini Mental Durum Testi ile, yönelim (zamansal ve mekansal; 10 puan), hafıza (kayıt ve hatırlama; 6 puan), dikkat ve konsantrasyon (5 puan), lisan (sözlü ve yazılı; 8 puan) ve görsel-uzaysal işlevler (1 puan) değerlendirilir. Testte bir bireyin alabileceği en yüksek puan 30 olup, uygulaması yaklaşık 30 dakika kadar sürmektedir [72]. Testin değerlendirilmesinde farklı kesim noktalarından söz edilse de genel olarak 24 puan ve altındaki sonuçlar kognitif disfonksiyon göstergesi olarak kabul edilmiştir [73].

Bu ölçekler içinde Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) ise, MMSE'ye göre daha çok sorudan oluşan ve uygulama süresi daha uzun olan bir ölçektir. Diğer testlere göre daha incelikli bilişsel defektleri ortaya koymaktadır [9]. Ölçekte gecikmiş kelime hatırlama (5 puan), görsel/uzaysal yürütme işlevi (7 puan), lisan (6 puan), dikkat/konsantrasyon (6 puan), yönelim (6 puan) olmak üzere toplamda 30 puan üzerinden bireyler değerlendirilir. Bu ölçeği tanımlayan yayında, 25 puan ve altında değerlendirilen bireylerde anlamlı bilişsel bozukluk olduğu kabul edilmişti [10]. Ölçeğin sonradan yayınlanan versiyonlarında; 12 yıl ve altında eğitim almış bireylerde, 30 puan üzerinden 24 puan ve altında alanların bilişsel disfonksiyonu olduğu belirtilmişken, toplumun geneline uyarlandığında yanlış pozitif sonuçların engellenmesi için, bu değerin 22 altına çekilmesi kabul görmüştür [11].

Nörogörüntüleme: Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET) ve Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) ile yapılan değerlendirmelerde, hastaların hipokampus ve kortekslerindeki hipoperfüzyon ve hipometabolizma, kognitif disfonksiyon hakkında fikir verebilmektedir. Ancak bazı bulgular toplumdaki normal bireylerde de izlenebildiğinden, bulguların spesifik olmadığı düşünülmektedir [75, 75].

Biyokimyasal Belirteçler: Son zamanlarda çeşitli vücut sıvılarından çalışılan birçok belirteç bulunmaktadır. Bu belirteçlerin en sık çalışıldığı vücut sıvıları BOS ve kandır. BOS'tan çalışmak invaziv bir yöntem olmakla birlikte, kandan çalışma

tekrarlanabilir ve örnek alımının kolay olması nedeni ile daha kolay bir yöntem olarak tanımlanabilir. Kognitif bozuklukta BOS'ta üç ana biyobelirteç saptanmıştır. Bunlar bilişsel disfonksiyonun patofizyolojik yollarını da aydınlatmaktadır. Elisa yöntemi ile çalışılan A β (1-42), total-tau (tTau) ve hiperfosfo-tau (pTau) proteinlerinin kognitif fonksiyon bozukluğu olan bireylerdeki düzeyleri incelendiğinde; kognitif bozuklukta BOS'ta ölçülen tTau ve pTau seviyelerinde artış ve A β (1-42) seviyesinde azalma olduğu tespit edilmiştir [75, 76]. Bu belirteçlere bir başka örnek ise Glial Fibriler Asidik Protein'dir. GFAP, Merkezi Sinir Sistemi'nin bütün hücrelerinin %20-40 kadarını oluşturan astrositlerin hücre iskeletinin ana proteindir [77]. Bu protein ara filamentlerden oluşur ve bu ara filamentler, astrosit hücrelerinin bütünlüğünü ve esnekliğini sağlar, ayrıca nöronal fizyolojide de önemlidir [78, 79]. Çeşitli beyin patolojilerinde (iskemi, epilepsi, enfeksiyon, nörodejeneratif hastalık, maligniteler, ...) astrositlerin görünümünde değişiklikler tespit edilmiştir. Astrositlerdeki bu hasarlanma durumunda GFAP'ın aşırı ekspresyonu gözlenmiştir [80, 81]. GFAP, beyin için oldukça spesifik olup, normal bireylerde plazmada düşük seviyelerde bulunmaktadır [82, 83]. Nörolojik bozukluklarda kan dolaşımına geçişi hızlandığı için, bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde faydalıdır [84].

Tüm bu yöntemler ele alındığında aynı patolojiyi saptamaya yönelik birçok yöntem olduğu görülmektedir. Burada karşılıklı değerlendirmelerde uygulanabilirlik, maliyet gibi ek avantajlar yöntemlerin birbirlerine üstünlüğünü sağlayabilir. Özellikle biyobelirteçlerin maliyetinin yüksek olması ve BOS'tan yapılan çalışmaların zorluğu, bu yöntemin dezavantajı gibi görünse de; geçmiş çalışmaların sonuçlarına göre diğer yöntemlerden daha hassas oldukları düşünülen bu yeni parametreler özellikle kliniği demansa göre daha baskılı olan HBB'nin erken tanısında yardımcı olabilmektedir [85].

2.14. KOGNİTİF BOZUKLUĞUN ETİYOLOJİSİ

Bilişsel disfonksiyon normal yaşlanma ile ortaya çıkan değişiklikler ile demansa kadar ilerleyen bir klinik olarak ortaya çıkabilmektedir. Demans altta yatan etiyoloji ve fonksiyon bozukluğuna göre sınıflandırılmaktadır. Demansın çoğuna nörodejeneratif bir hastalık neden olur. Demansa neden olan en yaygın nörodejeneratif hastalıklar Alzheimer Hastalığı (AD), Lewy Cisimcikli Demans (DLB), Frontotemporal Demans (FTD), Parkinson Hastalığı Demansı (PDD) olarak

sıralanabilir. Progresif supranükleer palsi (PSP), Kortikobazal Dejenerasyon (CBD), Multisistem Atrofisi ve Huntington Hastalığı ise daha nadir görülen demans ile ilişkili nörodejeneratif bozukluklardır [86, 87].

Nörodejeneratif olmayan demans alt tiplerinde, neden belirlenebilir ve uygun şekilde tedavi edilebilirse, demans geri döndürülebilir veya bilişsel disfonksiyonun progresyonu yavaşlatılabilir. Bu gruptaki en yaygın olan demans türü vasküler demanstır.

Bunun haricinde, alkole, vitamin B12 ve folik asit eksikliğine bağlı demans, Creutzfeldt-Jakob Hastalığı, HIV ilişkili nörobilişsel bozukluklar, Normal Basıncılı Hidrosefali, erişkinlerde kronik subdural hematoma bağlı demans da bu gruba dahil edilmektedir [88, 89].

2.15. KOGNİTİF BOZUKLUĞUN TEDAVİSİ

2.15.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

2.15.1.1. Beslenme: Bu bireylerde sağlıklı kilo kontrolü için fazla kalori alımının kısıtlanmasının faydası çalışmalarla ortaya konmuştur. Obezite ve artan Beden Kitle İndeksi ayrıca bazı vitamin ve mineral eksikliklerinin kognitif disfonksiyon için risk faktörü olduğu bilinmekte olduğundan bu bireylere diyet eğitimi verilmeli ve kişilerin beslenme şekilleri optimize edilmelidir. Daha ileri evrelerde kendi kişisel bakımlarını sağlayamayan hastalarda yetersiz beslenme de önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğundan bu eğitim sağlık bakım hizmeti verenleri de kapsamalıdır [90-92].

2.15.1.2. Rehabilitasyon: Aşağıda bahsedilecek olan kognitif disfonksiyonun tedavisine yönelik farmakolojik olmayan yaklaşımlar, ilaç tedavilerinin maliyetinden ve yan etkilerinden korunmak için avantajlı seçeneklerdir. Bu yöntemlerin doğrulanması ve genel topluma uyarlanabilmesi için ise daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.15.1.2.1. Egzersiz Programları: Fiziksel inaktivite kognitif disfonksiyon için bilinen bir risk faktörüdür. Bir aile üyesi veya bakım sağlayan kişi eşliğinde yapılan, haftada 3 kez veya daha fazla yürüyüşün kognitif disfonksiyonu olan bireylerin fiziksel

işlev yitimine engel olduğu veya en azından bu işlev kaybının yavaşlamasını sağladığı gösterilmiştir [93-96].

2.15.1.2.2. Mesleki Terapi: Bireyselleştirilmiş terapi seansları; bakım hizmeti verenlere, sorunlu işlevsel eksiklikleri telafi etme eğitiminin verilmesini amaçlamıştır. Bu eğitim seanslarının maliyet etkin olduğu, özellikle resmi olmayan bakım hizmetlerinin maliyetini düşürdüğü araştırmalarla kanıtlanmıştır [97].

2.15.1.2.3. Bilişsel Rehabilitasyon: Kognitif disfonksiyonun erken evrelerindeki hastaların bellek ve daha yüksek bilişsel işlevlerini korumalarına yönelik olan rehabilitasyon çalışmalarının önemi bilinmekle birlikte, bu stratejiler ile ilgili standart tekniklerin bulunmaması nedeniyle imkanlar sınırlıdır. 2012 yılında yapılan bir çalışma, rehabilitasyon için yapılan etkinliklerin bilişi iyileştirdiğini gösterse de, değişkenler nedeni ile genellenebilirliğin sınırlı olduğu görülmüştür [98].

2.15.2. Farmakolojik Yöntemler:

2.15.2.1. Serotonerjik İlaçlar: Hastalar için başlangıç farmakoterapisi olarak serotonin geri alım inhibitörleri (günde bir kez 10-20 mg sitalopram veya günde bir kez 25 mg trazodon) önerilmektedir. Dozlar, semptomların iyileşmesine göre kademeli olarak arttırılabilir, ancak iyilik halinin sağlandığı en düşük dozda tedavi verilmelidir. Yapılan çalışmalar SSRI (sertralin, paroksetin, fluvoksamin) kullanımı ile anksiyete, dürtüsellik, yeme ve davranış bozukluklarının azaldığını ortaya koymuştur [99-102].

2.15.2.2. Alternatif İlaçlar:

2.15.2.2.1. Antipsikotik İlaçlar: Atipik antipsikotik ilaçlar (olanzapin, ketiapin, aripiprazol), kognitif disfonksiyonlu hastaların ajitasyon ve diğer nörodavranışsal semptomlarının giderilmesine yardımcı olmaktadır [101, 104]. Ancak yan etkileri nedeni ile bu gruptaki ilaçlar SSRI kullanımına rağmen etkin tedavi sağlayamayan hastalarda kullanılmalıdır [105].

2.15.2.2.2. Uyarıcı Ajanlar: Bu ajanların faydaları ile ilgili klinik kanıtlar sınırlıdır. Hatta bazı hastalarda deliryuma girişi hızlandırdıkları için kullanımları önerilmemekle birlikte; dopaminerjik yoksunluğu gidermeleri böylece de davranış değişiklikleri ve özellikle de apatiyi düzeltebilmeleri nedeni ile zorunlu kalınan durumlarda kullanılabilecekleri belirtilmektedir [106, 107].

2.15.2.2.3. Diğer Ajanlar: Memantin, antiepileptik ajanlar (karbamazepin, valproat, lamotrijin), monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri (selejin, moklobemid), konjüge östrojen preparatları ve benzodiazepinler; çeşitli araştırmalarda plaseboya göre etkinliği değerlendirilen ancak faydaları konusunda halen sınırlı bilgiler olan diğer ajanlardır [107].

2.16. KOGNİTİF BOZUKLUK VE DİYABET İLİŞKİSİ

Kognitif bozukluk ve diyabet artan görülme sıklıkları nedeni ile üzerlerinde daha çok araştırmalar yapılmasını zorunlu hale getirmiş iki hastalıktır. Hem tip 2 diyabet hem de kognitif bozukluğu olan hastaların büyük çoğunluğunun tanı almadan yaşamlarına devam ettikleri bilinmektedir. Bu durum, özellikle her iki hastalık için de risk faktörlerinin aydınlatılmasını gerekli kılmıştır.

Bu bağlamda yapılan analizler kognitif disfonksiyon için regüle olmayan diyabetin bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Bununla ilgili halen net ortak bir görüş olmamakla birlikte birtakım tahminler bulunmaktadır.

Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

- Diyabette artan kan glukozunun, özellikle de 270 mg/dL üzerinde, oksijen ile reaksiyona girmesi ve ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin bilişsel disfonksiyona neden olan olaylar zincirini tetiklemesi
- Diyabette salınan inflamatuvar sitokinlerin sinaptik fonksiyonlara zarar vermesi
- İnsülin ile beraber salınan “amelin” hormonu (kognitif disfonksiyonlu bireylerin postmortem beyin incelemelerinde beyinde amelin birikimleri tespit edilmiştir) [3].

Diyabet ile kognitif disfonksiyon arasında direkt ya da indirekt yollardan bağlantılar olduğu ortadadır. Patogenez ne olursa olsun klinik ortak olduğu için kognitif bozukluk riskini azaltmak, önlemek ya da gelişmesini geciktirmek için özellikle tedavi edilebilir ve geri döndürülebilir risk faktörlerinin saptanıp, gerekli müdahalelerin yapılması önem kazanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu araştırma, prospektif gözlemsel klinik bir araştırmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Araştırma Ağustos 2022 –Haziran 2023 tarihleri arasında Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Polikliniklerinde yapılmıştır.

3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Araştırmanın evrenini, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Polikliniklerine başvuran hastalar; araştırmanın örneklemini ise araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu' nu kendileri veya birini derece yakınları okuyup kabul eden 80 birey oluşturmuştur.

Katılımcı sayısı belirlenirken, G-Power programı kullanılarak, 0,36 etki büyüklüğü, %80 güç ve 0,05 hata payı ile bulunan toplam örneklem büyüklüğü $n=78$ olarak hesaplanmıştır. Hesaplamanın temelinde 3 grup ile çalışma gerçekleştirileceği için One-Way Anova test yöntemi ile örneklem sayısı belirlenmiştir. Örneklem sayısı grup 1 için 30, grup 2 için 30, sağlıklı kontrol grubu için 20 olarak belirlenmiştir. Araştırma sürecinde grup 1'de 6 kişi, 6. ay kontrollerine gelmedikleri için araştırma dışında tutulmuşlardır.

Grup 1: MMSE-E' ye göre kognitif bozukluğu olan tip 2 diyabetli 30 birey

Grup 2: MMSE-E'ye göre kognitif olarak normal olan tip 2 diyabetli 30 birey

Kontrol grubu: Herhangi bir kronik hastalığı olmayan 20 birey

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- Kadın ve erkek
- 40-65 yaş arası
- Yeni tanı veya halihazırda takipli Tip 2 diyabet hastaları
- 8 yıl altında eğitim almış bireyler

3.5. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

- 40 yaş altı, 65 yaş üzeri bireyler
- 8 yıl üzerinde eğitim almış bireyler
- Metabolik bozukluklar (hipotiroidizm, elektrolit dengesizliği, hipoglisemi, adrenokortikal yetmezlik, Cushing sendromu, obezite, hepatik yetmezlik, renal yetmezlik, vitamin B12 eksikliği)
- Malignite
- Yapısal beyin lezyonları
- Geçirilmiş iskemik/ hemorajik serebrovasküler hadise/ KOAH
- Görme/ İşitmede bozukluk
- Psikiyatrik hastalığı olanlar (Deliryum, Major depresyon, Anksiyete, Bipolar bozukluk, Psikoz)
- İlaç kullanım öyküsü (antipsikotikler, SSS depresanları, kortikosteroidler, dijital, narkotikler)
- Gebeler
- Kısa etkili insülin veya insülin sekretogoglarından bir aja kullanmakta olan bireyler (hipoglisemi riski nedeni ile)
- Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar
- Evde hipoglisemi atakları sık olanlar (Bu kişilere Hipoglisemi Hasta Anketi yapılacaktır. Bu testteki sorulardan herhangi birine hipoglisemi açısından olumlu cevap veren bireyler çalışmaya dahil edilmeyeceklerdir).

3.6. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya katılan bireylerden, grup 1'deki kognitif disfonksiyonlu diyabetik bireylere 0. ve 6. aylardaki kontrollerinde toplamda iki kez olmak üzere, bilişsel fonksiyon değerlendirmesi için MMSE-E ve MoCA ölçeklerindeki ve Hipoglisemi Hasta Anketi'ndeki sorular yönlendirilmiştir. Sorular, yüz yüze görüşme yöntemi ile sorulup, her bireyin değerlendirilmesi yaklaşık 45 dakika kadar sürmüştür. Ayrıca bu hastalardan, yaklaşık 10 cc kadar sarı kapaklı polipropilen tüpüne kan numunesi alınıp, bu numuneler 1800 devirde, 10 dakika santrifüj edilerek Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda -80 derecede saklanmıştır.

Kognitif bozukluğu olmayan diyabetik ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere, belirtilen nörobilişsel değerlendirmeler ve Hipoglisemi Hasta Anketi bir defaya mahsus olarak yapılmıştır.

3.7. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Literatür taranarak araştırmacı tarafından oluşturulan Hasta Tanıtım Formu, bunun dışında halihazırda bilişsel fonksiyon taramalarında kullanılan MMSE (Eğitimsizler için), MoCA, hipoglisemi değerlendirilmesinde kullanılan Hipoglisemi Hasta Anketi, hastaların kanlarından Glial Fibriler Asidik Protein isimli, yüksekliği kognitif disfonksiyon açısından anlamlı olan belirtecin çalışılması için BT-LAB marka Elisa kit, veri toplama araçlarını oluşturmaktadır.

3.7.1. Hasta Tanıtım Formu

Bireylerin yaş, cinsiyet, eğitim durumları gibi sosyodemografik özelliklerinden; açlık plazma glukozu, HbA1c, Hipoglisemi Hasta Anketi'ne verdikleri yanıtlardan, diyabetle ilgili değişkenlerinden, hemoglobin, B12 vitamini, folik asit, transferrin saturasyonu ve ferritin gibi anemi parametrelerinden; kan üre azotu, kreatinin, GFR, sodyum, potasyum, mikro/makroalbüminüri varlığı gibi renal fonksiyon göstergelerinden, trigliserit, LDL, HDL gibi metabolik parametrelerinden oluşmaktadır.

3.7.2. MMSE (Eğitimsizler için)

- ✓ Bireylerin oryantasyon açısından değerlendirilmek üzere;
 - Zamansal (Hangi yıldayız? Hangi mevsimdeyiz? Bugün ayı kaç? Hangi gündeiz? Şu an sabah mı, öğle mi, akşam mı?)
 - Mekansal (Hangi ülkede yaşıyoruz? Hangi kentteyiz? Bulunduğunuz semtin adı nedir? Bulunduğunuz bina neresidir? Bu binada kaçınca kattayız?) şeklinde sorular sorulur (her doğru cevap 1'er puan, toplam 10 puan).
- ✓ Bireylerin kayıt hafızasını değerlendirmek üzere;
hastaya “masa-bayrak-elbise” şeklinde üç kelime söylenip, sonrasında kişilerin tekrar etmeleri istenir (her doğru cevap 1'er puan, toplam 3 puan).

- ✓ Dikkat ve hesap yeteneklerinin değerlendirilmesi için çarşambadan başlanarak haftanın günlerini geriye doğru saymaları beklenir (her doğru gün 1'er puan, toplam 5 puan).
- ✓ Hatırlama açısından test edilmek için; bir önceki soruda söylenen “masa-bayrak-elbise” kelimelerini yeniden söylemeleri beklenir (her doğru cevap 1'er puan, toplam 3 puan).
- ✓ Lisan için değerlendirilmek üzere;
 - Nesneler gösterilerek (kol saati ve kalem) isimlerini söylemeleri beklenir (her biri 1'er puan, toplam 2 puan).
 - “Eğer ve fakat istemiyorum” cümlesini tekrar etmeleri istenir (1 puan).
 - Masada duran kağıdı sağ/sol elimizle alıp, iki elimizle katladıktan sonra yere bırakılır ve bireylerden bu aşamaları sırası ile yapmaları istenir (her bir aşama için 1'er puan, toplam 3 puan).
 - Hastanın yüzümüze bakarak yaptığımız işlemi aynen yapması istenir (doğru işlem için 1 puan).
 - Hastanın 30 saniye içinde eviyle ilgili bir şey söylemesi istenir (anlamlı bir cümle için 1 puan).
 - Hastaya bir şekil gösterilir ve şekli aynen çizmesi beklenir.

Eğitimsizler İçin Mini Mental Test (MMSE-E)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

ORYANTASYON (Her bir zaman için 10 saniye süre tanıyın, her doğru için 1 puan, toplam 10 puan)			
A. Zaman	Puan	B. Mekan (Sadece tam doğru cevaba puan verin)	Puan
1. Hangi yıldayız?	-----	6. Hangi ülkede yaşıyoruz?	-----
2. Hangi mevsimdeyiz?	-----	7. Hangi kentteyiz?	-----
3. Bugün ayın kaç?	-----	8. Bulunduğunuz semtin adı nedir?	-----
4. Hangi gündeiz?	-----	9. Bulunduğunuz bina neresidir?	-----
5. Şu an sabah mı, öğle mi, akşam mı?	-----	10. Bu binada kaçınıcı kattayız?	-----

KAYIT HAFIZASI (toplam 3 puan)			
Hastaya üç kelime söyleyeceğinizi ve siz bitirdikten sonra bunları tekrarlamasını istediğinizi söyleyin. (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 3 puan)			
Masa	Bayrak	Elbise	-----

DİKKAT ve HESAP (toplam 5 puan)			
Hastadan haftanın günlerini geriye doğru saymasını isteyin. (Örneğin "Çarşamba'dan önce salı gelir, ondan önce ne gelir?" gibi sorularla hastayı destekleyin.) (Hastanın toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verin)			

HATIRLAMA (toplam 3 puan)			
Hastaya, biraz önce sorduğunuz üç kelimenin neler olduğunu sorun. Sırası önemli olmaksızın her doğru cevap için 1 puan verin. (Cevap için 10 saniye süre tanıyın)			

LİSAN (toplam 9 puan)			
A. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? Hastaya etrafındaki nesneleri göstererek ne olduklarını sorun. (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 2 puan)			
	Kol saati	ve	Kalem

B. Söyleyeceğiniz şu cümleyi sizden sonra tekrar etmesini isteyin: "Eğer ve fakat istemiyorum." (Cevap için 10 saniye bekleyin. Tamamını doğru tekrarlarsa puan verin) Tam olarak tekrarlıyorsa 1 puan			

C. Sizi dikkatle dinlemesini ve söylediğinizi yapmasını isteyin. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen." (30 saniye süre tanıyın, her doğru işlem için 1 puan verin, toplam 3 puan)			

D. Hastanın yüzünüze bakmasını ve yaptığının aynısını yapmasını isteyin. (Doğru işlem için 1 puan verin)			

E. Şimdi, hastanın eviyle ilgili bir şeyler söylemesini isteyin. (30 saniye süre tanıyın, anlamlı bir cümle için 1 puan verin)			

F. Hastadan göstereceğiniz şeklin aynısını çizmesini isteyin. (1 dakika süre tanıyın, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verin)			

Ernst T, Esler E, Güngör C et al (2015) Int J Symp on Neurophy, & Neurophysiol Ass, of Mental and Behavioral Disorders



fronline
www.fronline.com

Toplam Puan (0-30):
(Kesme Değer: 24) -----

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Saltık 2018

Şekil 4: Eğitimsizler İçin Mini Mental Durum Testi [110]

Kişilerin biliş düzeylerini 5 farklı kategoride değerlendiren bu testte alınabilecek en yüksek puan 30'dur. 24 ve altındaki puanlar “kognitif bozukluk” olarak değerlendirilmektedir.

3.7.3. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA):

Bu test HBB için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. Bu test ile dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelim olmak üzere 8 farklı bilişsel işlev değerlendirilmektedir.

- ✓ 1. Soruda; hastaların 1'den başlayarak, bir harf, bir sayı şeklinde sayı ve harfleri birleştirmeleri istenmektedir (1 puan).
- ✓ 2. Soruda; testin görselinde olan üç boyutlu küpün aynısının şeklin yanına çizilmesi istenir (1 puan).
- ✓ 3. Soruda; hastalardan yuvarlak bir saat çizip, rakamlarını yazıp, 11'i 10 geçeyi işaretlemeleri istenir (her bir doğru adım için 1'er puan, toplamda 3 puan).
- ✓ 4. Soruda; gösterilen üç hayvan resminin isimlerini (aslan, gergedan, deve) söylemeleri beklenir (her bir doğru yanı için 1'er puan, toplamda 3 puan).
- ✓ 5. Soruda; hastaya “burun, kadife, cami, papatya, mor” şeklinde 5 kelime söylenir; ardından hastanın kelimeleri hatırlaması beklenir. Sonrasında kelimeler tekrar söylenir. Yine hastanın hatırlaması beklenir. Bu kelimeler test sonunda tekrar sorulacaktır. Bu sorunun puan değeri yoktur.
- ✓ 6. Soruda;
 - hastalara “2,1,8,5,4” şeklinde rakamlar söylenir, ardından rakamları tekrarlamaları beklenir (doğru cevap için 1 puan).
 - Hastalara “7,4,2” şeklinde rakamlar söylenir ve rakamları tersten saymaları beklenir (doğru cevap için 1 puan).
 - Hastalara bir dizi harf okunur, A harfini duyduklarında ellerini masaya vurmaları istenir. Hastalara bir kez hata yapma hakkı verilir (en fazla 1 hata yapılırsa 1 puan).
 - 100'den geriye doğru 7 çıkartarak saymaları beklenir (2-3 doğru yanıt için 2 puan, 4-5 doğru yanıt için 3 puan verilir, yanlış saydıktan sonra doğru devam ettiyse, doğrular sayılır).

- ✓ 7. Soruda; “tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur” “Köpekler odadayken kediler hep kanepenin altına saklanır” cümleleri söylenir ve hastaların tekrar etmeleri istenir (her bir doğru cümle 1 puan, toplam 2 puan).
- ✓ 8. Soruda; hastalara 60 saniye süre verilir. K harfi ile başlayan 11’den fazla kelime söylemeleri istenir (1 puan).
- ✓ 9. Soruda; “tren-bisiklet”, “saat-cetvel” kelimeleri arasındaki benzerliği söylemeleri istenir (her bir doğru için 1 puan, toplam 2 puan).
- ✓ 10. Soruda; Gecikmeli hatırlama; 5. Soruda söylenen beş kelimeyi hatırlamaları beklenir (spontan olarak hatırlanan her bir kelime için 1’er puan).
- ✓ 11. Soruda; “gün/ay/yıl”, “günlerden ne olduğu”, “buranın adı”, “şehrin adı” sorulur. Tarihteki her bir soru için 1’er puan (toplam 3 puan), yerin ve şehrin adı için 1’er puan verilir. Tarihin herhangi bir yerinde yanlış cevap verilirse, birey puan alamaz.

Montreal Bilişsel Değerlendirme

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Hastanın Adı Soyadı: _____

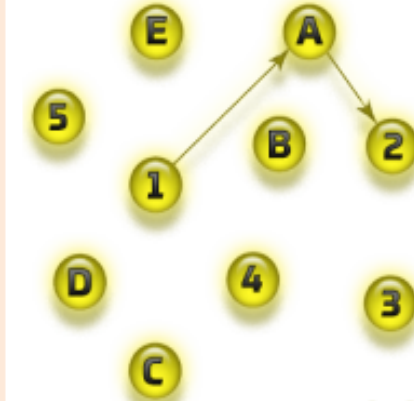
Tarih: ____/____/____

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), hafif bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. Bu test ile dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelim olmak üzere 8 farklı bilişsel işlev değerlendirilmektedir. MoCA'nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir.

Lütfen '1'den başlayarak bir sayı bir harf sırası ile birbirini izleyen sayı ve harfleri bir çizgi ile birleştirin.

1

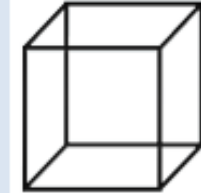
☐



Bu şekli olabildiğince hızlı bir şekilde yandaki boşluğa çizim (Çizim üç boyutlu olmalı, Tüm çizimler çizilmiş (tamam) olmalı, fazladan çizgi eklenmemiş olmalı, çizimler görece paralel ve benzer uzunlukta olmalı; dikdörtgenler prizması kabul edilir.)

2

☐



Bir saat çizim. Saatin tüm rakamlarını yazın ve saat 11'i 10 geçeyi gösterebilirsiniz (çerçeve 1 puan, rakamlar 1 puan, akrep ve yelkovan 1 puan).

3

☐

☐

☐

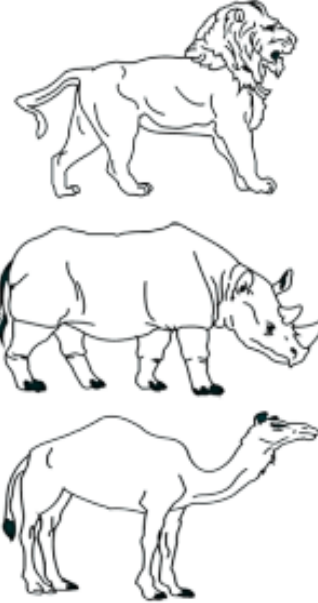
Soldan başlayarak bu hayvanların ismini söyleyin (doğru bilinen her hayvan ismi için 1 puan).

4

☐

☐

☐



Bu bir bellek (hafıza) testidir. Size bir kelime listesi okuyacağım ve bu listedeki kelimeleri şimdi ve daha sonra hatırlamanızı isteyeceğim. Dikkatle dinleyin. Okumayı bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi bana söyleyin. Kelimeleri hangi sırada söylediğiniz önemli değildir'. (Katılımcının söylediği her kelime için ilgili kutuya bir işaret (x) koyun.) Size aynı listeyi ikinci kez okuyacağım. Hatırlamaya çalışın ve ilk denemede söylediğiniz kelimeleri de kapsayacak şekilde, bana hatırlayabildiğiniz kadar çok kelime söyleyin'. (Katılımcının söylediği her kelime için ilgili kutuya ilave bir işaret (x) koyun.)

5

'Testin sonunda sizden bu kelimeleri hatırlamanızı isteyeceğim' deyin.

Burun ☐

Kadife ☐

Cami ☐

Papatya ☐

Mor ☐

Montreal Bilişsel Değerlendirme Sayfa-2

6 Size bazı rakamlar söyleyeceğim, ben bitirdikten sonra, söylemiş olduğum rakamları sıra ile tekrar edin

☐ 2 ☐ 1 ☐ 8 ☐ 5 ☐ 4

+ Şimdi başka sayılar söyleyeceğim, ancak bu kez ben bitirdikten sonra sayıları ters sırada tekrar edin

☐ 7 ☐ 4 ☐ 2

+ Size bir dizi harf okuyacağım. A harfini her söylediğimde, elinizi masaya vurun. Eğer farklı bir harf söylersem, elinizi masaya vurmayın. (1 hata yapabilir)

☐ F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

+ Şimdi sizden ben durun diyene kadar 100'den 7 çıkartarak saymanızı istiyorum. (2-3 doğru yanıt için 2 puan ve 4-5 doğru yanıt için 3 puan; yanlış saydıktan sonra doğru devam etmişse de doğrular toplanır.)

☐ 100 ☐ 93 ☐ 86 ☐ 79 ☐ 72

10 Gecikmeli hatırlama; Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin'. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret konur.)

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Burun ☐ 1 Kadife ☐ 1 Cami ☐ 1

Papatya ☐ 1 Mor ☐ 1

7 Size bir cümle okuyacağım. Ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın. Şimdi söyleyin "Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur." (Yanıtın ardından); Şimdi size bir başka cümle okuyacağım, ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın.

☐ 1 'Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına saklanırdı'.

☐ 2 Tekrar tam ve doğru olmalıdır. İhmal edilerek atlanmış, yerine kullanılmış, eklenmiş kelimelerden kaynaklanan hatalara dikkat edin (Örn., ihmal edilebilecek kelimeler: 'tek', 'hep', yerine geçebilecek kelimeler: 'gizlenirdi', 'gizlenmek' ve eklenen kelimeler: Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına 'korkuyla' saklanırdı).

Seçmeli; Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin'. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret konur.)

BURUN ipucu: vücut bölümü KADİFE ipucu: kumaş türü

CAMI ipucu: bina türü PAPATYA ipucu: çiçek türü

MOR ipucu: bir renk

İpuçlarına rağmen hala hatırlamıyorsa, izleyen yönerge verilir. 'Biraz sonra sayacağım kelimelerden hangisi daha önce sunulmuştu hatırlıyor musunuz? burun-yüz-el | ipek-pamuklu-kadife | cami-okul-hastane | qül-papatya-lale | mor-mavi-yeşil

İpucu yardımıyla hatırlanan kelimelere puan verilmez. İpuçları sadece klinik olarak bilgi edinmek ve klinisyene bellek bozukluğunun türü hakkında ek bilgi sağlamak amacıyla kullanılır. Katılımcı ipucuyla hatırlayabiliyorsa, qeri qetirmeye bağlı, ipucuna rağmen hatırlamıyorsa, kodlamaya bağlı bir bellek bozukluğu düşünülür.

8 Sizden bir dakika içinde biraz sonra vereceğim harfle başlayan, olabildiğince çok sayıda kelime söylemenizi istiyorum. Ahmet, İzmir gibi özel isimlerle, rakamlar veya aynı kökten türetilmiş isimler dışında istediğiniz her türlü kelimeyi söyleyebilirsiniz. Bir dakika dolduğunda size dur diyeceğim. Hazır mısınız? Şimdi bana K harfli ile başlayan olabildiğince çok sayıda kelime söyleyin (60 saniye süre tutulur). Durun'.

☐ 1 60 saniye içinde 11 veya daha fazla sayıda kelime üretildi ise 1 puan verin. Katılımcının yanıtlarını test formunun altındaki boşluğa kaydedin.

11 Bana bugünün tarihini söyleyin.' Eğer katılımcı tam bir yanıt veremezse, ek olarak 'Bana (gün, ay, yıl ve haftanın hangi günü) söyleyin' denir. Ardından, 'Şimdi bana bulunduğumuz yerin ve bulunduğumuz şehrin adını söyleyin'. (Doğru her bir yanıt için 1 puan verin. Katılımcı tarih ve yeri net ve açık (hastanenin, kliniğin, ofisin, kurumun adı) olarak söylemelidir. Katılımcı tarihin herhangi bir biriminde hata yaparsa puan verilmeyin.)

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6

Gün ☐ 1 Ay ☐ 1 Yıl ☐ 1

Günlerden ne ☐ 1 Buranın adı ☐ 1 Şehrin adı ☐ 1

9 Bana portakal ve muz arasındaki benzerliği söyleyin' denir. Eğer katılımcının yanıtı istendiği gibi olmazsa, ek süre vererek, 'Bana bu maddelerin başka bir benzerliğini söyleyin' denir. Eğer katılımcı istenen yanıtı (meyve) vermiyorsa, 'Evet bunların ikisi de meyve' deyin. Daha fazla açıklama yapmayın.

☐ 1 Her madde çiftine verilen doğru yanıt: 1 puan

☐ 2

Tren	Bisiklet	ulaşım aracı, seyahat edili, her ikisine de binilip gezilir benzeri (tekerlekleri var yanlış)
Saat	Cetvel	ölçü araçları, ölçmek için benzeri (sayılar var yanlış)

Toplam Puan (0-30):(>21 normal)

Nasreddine ZS, Phillips NA (2005) J Am Geriatr Soc. 2005 Apr;53(4):695-9



www.fronline.com

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2016

Şekil 5: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği [114]

Kişilerin biliş düzeylerini 8 farklı kategoride değerlendiren bu testte alınabilecek en yüksek puan 30'dur. 21 puan üzerinde alan bireyler "normal" olarak kabul edilir.

3.7.4. Hipoglisemi Hasta Anketi

Toplamda 13 sorudan oluşan bir ankettir. Sorulardan herhangi birine verilen hipoglisemi açısından anlamlı yanıt, araştırmaya dahil edilmeme için yeterli olacaktır.

- ✓ Soru-1: Belirtilerinize göre ne sıklıkta kan şekerinizin düşük olduğunu söyleyebilirsiniz?
 - hiçbir zaman
 - nadiren
 - bazen
 - sık sık
 - her zaman
- ✓ Soru-2: Bir haftada kan şekeriniz kaç kere 70 mg/dL'nin altına düşer?
- ✓ Soru-3: Kan şekeriniz 70 mg/dL'nin altına düştüğünde bunun nedeni genellikle nedir?
- ✓ Soru-4: Kaç kere şiddetli hipoglisemik atak geçirdiniz? (birinin yardımına ihtiyaç duyacak-kendi kendinize kan şekerinizi yükseltmeyecek kadar)
 - Son kontrolden beri ---/kere
 - Geçen yılda ---/kere
- ✓ Soru-5: Kaç kez orta derecede hipoglisemik atak geçirdiniz (açıkça düşünemediğiniz, vücudunuzu gerektiği gibi kontrol edemediğiniz, yaptığınız işi bırakmak zorunda kaldığınız ancak yine de kendinizi tedavi edebildiğiniz)?
 - Son kontrolden beri ---/kere
 - Geçen yılda ---/kere
- ✓ Soru-6: Düşük kan şekerini tedavi etmek için ne sıklıkla yanınızda bir atıştırma veya glukoz tabletleri taşıyorsunuz?
 - hiçbir zaman
 - nadiren
 - bazen

- sık sık
- her zaman
- ✓ Soru-7: Tedavi etmeniz gerektiğini düşünmeden önce kan şekerinizin ne kadar düşük olması gerekiyor?
- ✓ Soru-8: Düşük kan şekeriniz genellikle kaçtır ve kendinizi ne kadar yiyecek veya içeceklerle tedavi edersiniz?
- ✓ Soru-9: Araba kullanmadan önce kan şekerinizi kontrol ediyor musunuz?
 - evet/her zaman
 - evet/bazen
 - her zaman
- ✓ Soru-10: Araba kullanmamanız gerektiğini düşünmeden önce kan şekerinizin ne kadar düşük olması gerekiyor?
- ✓ Soru-11: Araç kullanırken kan şekerinizi kaç kez 70 mg/dL'nin altına düştü?
 - Son kontrolden beri ---/kere
 - Geçen yılda ---/kere
- ✓ Soru-12: İnsülin alıyorsanız, glukagon acil durum kitiniz var mı?
 - Evet
 - Hayır
- ✓ Soru-13: Eşiniz, akrabanız veya yakınınızdaki başka bir kişi glukagonun nasıl uygulanacağını biliyor mu?
 - Evet
 - Hayır

3.7.5. Glial Fibriler Asidik Protein Çalışılması

GFAP isimli belirtecin çalışılması için BT-LAB marka toplamda iki kutu Elisa kit kullanılmıştır. Kit satın alım işlemi ve gerekli bütçenin sağlanması araştırmacı tarafından yapılmıştır. Her bir kutuda 96 adet olup; toplamda 192 adet kitin 12'si cihaz kalibrasyonunun sağlanması için kullanılmıştır. Bu kitin 128 adedi çalışmada kullanılıp kalanları Kayseri Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'na teslim edilmiştir. -80 derecede santrifüj edilmelerinin ardından muhafaza edilen numuneler, gruplandırılarak, çalışma öncesi eritilerek pg/dL biriminden sonuçların elde edilmesi için kullanılmışlardır. Sonuçlar Excel formatında araştırmacıya sunulduktan sonra, numuneler uygun şekilde imha edilmiştir.

3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum, Q25, Q75) kullanılmıştır. Grup karşılaştırmalarında One-Way Anova Testi ve Kruskall Wallis Testi, ölçümlerin takip karşılaştırmalarında Paired Samples T Testi ve Wilcoxon Signed Rank Testi, niteliksel verilerin analizinde ise Pearson Chi-Square Testi kullanılmıştır. Anlamlılık $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirilmiştir.

Gruplar arasından GFAP için kesme puanlarının belirlenmesi için ROC analizi; MMSE ve MoCA ile GFAP arasında korelasyonun saptanması için ise yine Pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

3.9. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI

Araştırma, Kayseri Şehir Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Polikliniklerinde ayaktan tedavi görmekte olan hastalar üzerinde yapılmıştır. Bu hastalara araştırma hakkında bilgi verilip, bilişsel fonksiyonları yerinde ise kendilerinin, değilse birinci derece yakınlarının “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu”nu okuyup kabul etmeleri halinde araştırmaya dahil edilmeleri planlanmıştır.

Bu hastaların Hasta Tanıma Anketleri doldurularak, hastalara veri toplama araçlarında ayrıntılı bir şekilde belirtilen testler yapıp, belirteç çalışmak için kişilerin kanları alınmıştır. Hastalar MMSE-E ve MoCA sonuçlarına göre gruplara ayrılmasının ve Hipoglisemi Hasta Anketi’ne hipoglisemi ile ilgili anlamlı bir cevap verdiklerinde araştırmaya dahil edilmemelerinin ardından, MMSE-E’ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylere yaklaşık 6 ay sonra yeniden kontrole çağrılacakları ve aynı bilişsel testlerin yapıp, tekrar kan alınacağı bildirilmiştir. MMSE-E’ye göre kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireylere ve sağlıklı bireylere bir defaya mahsus olmak üzere testler ve kan alma işlemi yapılmıştır. Kognitif bozukluğu olmayan diyabet hastalarının araştırma açısından tekrar kontrole çağrılmayacakları ancak diyabet açısından takiplerine devam etmeleri gerektiği bildirilmiştir. Yine kontrol grubundaki bireylere de, yapılan testlerde patoloji saptanmazsa, herhangi bir yönlendirme yapılmayacağı, sonuçların hasta bireylerle karşılaştırılmak üzere

kullanılacağı belirtilmiştir. Bu bilgilendirmeyi kabul edenler araştırmaya dahil edilmiştir.

3.10. ARAŞTIRMANIN ETİK BOYUTU

Araştırmanın yapılabilmesi için Kayseri Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Onay alınmasının ardından İç Hastalıkları ve Endokrinoloji hekimlerine ve yardımcı sağlık personellerine araştırma hakkında bilgi verilmiştir.



4. BULGULAR

Grup 1: MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireyler

Grup 2: MMSE-E'ye göre kognitif olarak normal olan diyabetik bireyler

Sağlıklı Kontrol: Kronik hastalığı olmayan bireyler

4.1. ARAŞTIRMAYA KATILAN BİREYLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Tablo-10: Araştırmaya Katılan Bireylerin Yaş Ortalamalarının Gruplara Göre Dağılımı

	Grup-1 (n=30)	Grup-2 (n=30)	Kontrol Grubu (n=20)	^xp değeri
Yaş Ortalaması	58,23±3,97 (51-64)	52,83±5,21 (40-59)	43,65±3,30 ^a (40-50)	0,001**

^xOne-Way Anova Testi **p<0,01

(İstatistiksel olarak anlamlı değişkenler küçük harflerle (a) etiketlenmiştir.)

Kognitif bozukluğu diyabetik grubun yaş ortalaması 58,23±3,97; kognitif bozukluğu olmayan diyabetik grubun yaş ortalaması 52,83±5,21, kontrol grubunun yaş ortalaması 43,65±3,30 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. (p=0,001; p<0,01). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre kontrol grubunun yaş ortalamalarının, diğer iki gruptan düşük olması istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,01; p<0,01).

Kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin olduğu grupta 14 kadın (%46,7), 16 erkek (%53,3); Kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireylerin olduğu grupta 20 kadın (%66,7), 10 erkek (%33,3); sağlıklı kontrol grubunda 9 kadın (%45,0), 11 erkek (%55,0) bulunmaktadır.

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,193, p>0,05).

4.2. GRUPLAR ARASI ANALİZLER

4.2.1. Gruplar Arası Diyabet Parametrelerinin Karşılaştırması

Tablo 11: Diyabet Parametrelerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Kontrol Grubu (n=20)	p değeri
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	185,27±48,07 ^a (92-271)	126,07±35,35 ^b (83-236)	85±4,48 ^c (76-94)	^x 0,001**
HbA1c (%)	9,02±1,5 ^a (6-11,6)	6,95±1,16 ^b (5,1-10,2)	5,36±0,18 ^c (4,9-5,6)	^x 0,001**

^xOne-Way Anova Testi **p<0,01

(İstatistiksel olarak anlamlı değişkenler küçük harflerle (a, b, c) etiketlenmiştir.)

Kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin 0. aydaki APG ölçüm düzeylerinin, diğer gruplardan; kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireylerinkinin ise sağlıklı bireylerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

Kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin 0. aydaki HbA1c ölçüm düzeylerinin, diğer gruplardan; kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireylerinkinin ise sağlıklı bireylerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

4.2.2. Gruplar Arası Anemi Parametrelerinin Karşılaştırması

Tablo 12: Anemi Parametrelerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Kontrol Grubu (n=20)	p değeri
Hemoglobin (g/dL)	13,7-16 ^a (14,6)	13,7-15,2 ^a (14,75)	13-13,65 ^b (13,35)	^x 0,001**
Vitamin B12 (pg/mL)	289-380 ^a (304,5)	317-463 ^a (366)	260,5-360,5 ^b (322)	^x 0,045*
Folat (ng/mL)	9,92±2,07 (7,3-17,3)	10,56±2,31 (7,6-17)	9,57±4,6 (4,2-20)	^y 0,484
Transferrin Saturasyonu (%)	18,53±4,24 (15-33)	20,67±4,2 (15-30)	21,85±8,71 (14-44)	^y 0,113
Ferritin (ng/mL)	42,3±19,77 (16-91)	36,53±11,51 (20-63)	35,95±22,64 (14-101)	^y 0,355
TSH (mIU/L)	1,57±0,47 (0,88-3,2)	1,96±0,79 (0,83-3,91)	1,68±0,59 (0,75-3,45)	^x 0,058

^xOne-Way Anova Testi ^yKruskall Wallis Testi *p<0,05 **p<0,01

(İstatistiksel olarak anlamlı değişkenler küçük harflerle (a, b) etiketlenmiştir.)

Kontrol grubunun hemoglobin ve B12 vitamini ölçüm düzeylerinin, diğer gruplardan düşük olması anlamlı bulunmuştur (p<0,01).

Gruplar arasında folik asit, transferrin saturasyonu, ferritin, TSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

4.2.3. Gruplar Arası Renal Fonksiyon Parametrelerinin Karşılaştırması

Tablo 13: Renal Fonksiyon Parametrelerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Kontrol Grubu (n=20)	p değeri
BUN (mg/dL)	12,57±2,54 (9-19)	12,3±3,49 (7-20)	11±2,85 (5-16)	^x 0,177
Kreatin (mg/dL)	0,69±0,14 (0,4-1,1)	0,74±0,15 (0,46-0,99)	0,66±0,1 (0,49-0,83)	^x 0,100
GFR (ml/dk)	98,8±9,83^a (74-116)	101,33±7,58^a (88-116)	107,45±7,23^b (95-122)	^x0,003**
Sodyum (mEq/L)	139,1±2,12 (135-144)	138,67±2,35 (134-144)	139,5±2,09 (136-143)	^x 0,420
Potasyum (mEq/L)	4,45±0,38 (3,6-5,2)	4,47±0,34 (4-5)	4,42±0,36 (3,6-5,3)	^x 0,884
Spot İdrar Albümin/ Kreatin(×)	1,1±0,66^a (0-2)	0,43±0,57^b (0-2)	0,15±0,37^c (0-1)	^x0,001*

^xOne-Way Anova Testi ^yKruskall Wallis Testi *p<0,05 **p<0,01

(İstatistiksel olarak anlamlı değişkenler küçük harflerle (a, b, c) etiketlenmiştir.)

(×)spot idrar albümin/kreatin:

0: mikroalbüminüri yok.

1: mikroalbüminüri var.

2: makroalbüminüri var.

Gruplar arasında BUN, kreatin, sodyum, potasyum düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin GFR düzeylerinin diğer gruplardan; düşük olması istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001; p<0,01). Kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireyler ve sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin spot idrar albümin/kreatin düzeylerinin diğer gruplardan; kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireylerinkinin ise kontrol grubundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

4.2.4. Gruplar Arası Lipit Parametrelerinin ve Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırması

Tablo 14: Lipit Parametrelerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Kontrol Grubu (n=20)	p değeri
Trigliserit (mg/dL)	147-240 (197)^a	130-250 (174,5)^a	56-139,5 (105)^b	^y0,001**
LDL (mg/dL)	96-150 (126,5)	110-137 (116)	103-126,5 (119)	^y 0,401
HDL (mg/dL)	37-48 (44)	38-52 (43,5)	42,5-54 (48)	^y 0,103
AST (IU/L)	18,67±5,11 (8-30)	18,83±5,5 (11-35)	17,05±5 (11-30)	^y 0,454
ALT (U/L)	18,83±6,72 (9-33)	21,27±7,51 (10-41)	16,45±7,81 (9-34)	^y 0,076

^xOne-Way Anova Testi ^yKruskall Wallis Testi * $p<0,05$ ** $p<0,01$

(İstatistiksel olarak anlamlı değişkenler küçük harflerle (a, b) etiketlenmiştir.)

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalara göre kontrol grubunun Tg ölçüm düzeylerinin, diğer gruplardan düşük olması anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$; $p<0,01$). Kognitif bozukluğu olan diyabetik bireyler ve kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireylerin lipit parametreleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arasında LDL, HDL, AST, ALT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

4.2.5. Gruplar Arası Kognitif Test Sonuçlarının Karşılaştırması

Tablo 15: MMSE-E Puanlarının Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=20)	
MMSE- Oryantasyon	7,23±1,19 ^a (4-9)	9,4±0,56 ^b (8-10)	8,95±0,6 ^b (8-10)	^x0,001*

MMSE-Kayıt	1,87±0,73 ^a (1-3)	2,63±0,49 ^b (2-3)	2,8±0,41 ^b (2-3)	^x 0,001*
MMSE-Dikkat ve Hesap	2,37±1,59 ^a (0-5)	4,97±0,18 ^b (4-5)	4,55±0,69 ^b (3-5)	^x 0,001*
MMSE-Hatırlama	0,73±0,69 ^a (0-2)	0,43±0,57 ^b (0-2)	1,45±0,83 ^b (0-3)	^x 0,001*
MMSE-Lisan	5,83±0,59 ^a (5-7)	8±0,37 ^b (7-9)	7,5±0,83 ^b (6-9)	^x 0,001*
MMSE-Toplam	18,1±4,19 ^a (10-23)	25,43±1,4 ^b (24-29)	25,3±2,52 ^b (20-29)	^x 0,001*

^xOne-Way Anova Testi *p<0,05

(İstatistiksel olarak anlamlı değişkenler küçük harflerle (a, b) etiketlenmiştir.)

Tablo 16: MoCA Soru Puanlarının Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Kontrol Grubu (n=20)	p değeri
Montreal Soru-1 (İz Sürme Testi)	0±0 (0-0) ^a	0,43±0,5 ^b (0-1)	0,5±0,51 (0-1) ^b	^x 0,001*
Montreal Soru-2 (Görsel Yapılandırma Becerileri)	-	-	-	-
Montreal Soru-3 (Görsel Yapılandırma Becerileri)	1,87±0,73 ^a (1-3)	2,83±0,46 ^b (1-3)	2,7±0,66 (1-3) ^b	^x 0,001*
Montreal Soru-4 (İsimlendirme)	1,37±0,72 ^a (0-2)	1,97±0,41 ^b (1-3)	1,95±0,39 (1-3) ^b	^x 0,001*
Montreal Soru-5 (Bellek)	-	-	-	-
Montreal Soru-6 (Dikkat)	1,17±0,7 ^a (0-2)	1,9±0,48 ^b (1-3)	1,8±0,52 (1-3) ^b	^x 0,001*
Montreal Soru-7 (Cümle Tekrarı)	0,7±0,47 ^a (0-1)	1±0,45 ^b (0-2)	1±0,46 (0-2) ^b	^x 0,23*
Montreal Soru-8 (Sözel Akıcılık)	-	-	-	-
Montreal Soru-9 (Soyut Düşünme)	0,8±0,4 ^a (0-1)	1±0 (1-1) ^b	0,95±0,39 (0-2) ^b	^x 0,48*
Montreal Soru-10 (Gecikmeli Hatırlama)	0,57±0,63 ^a (0-2)	1,87±0,5 ^b (1-3)	1,6±1,1 (0-3) ^b	^x 0,001*
Montreal Soru-11 (Yönelim)	5-6 (6) ^a	6-6 (6) ^b	6-6 (6) ^b	^x 0,001*
Montreal Toplam	12,03±3,37 ^a (6-16)	16,97±1,19 ^b (14-19)	16,55±1,64 ^b (12-19)	^x 0,001*

^xOne-Way Anova Testi ^yKruskall Wallis Testi *p<0,05 **p<0,01

(İstatistiksel olarak anlamlı değişkenler küçük harflerle (a, b) etiketlenmiştir.)

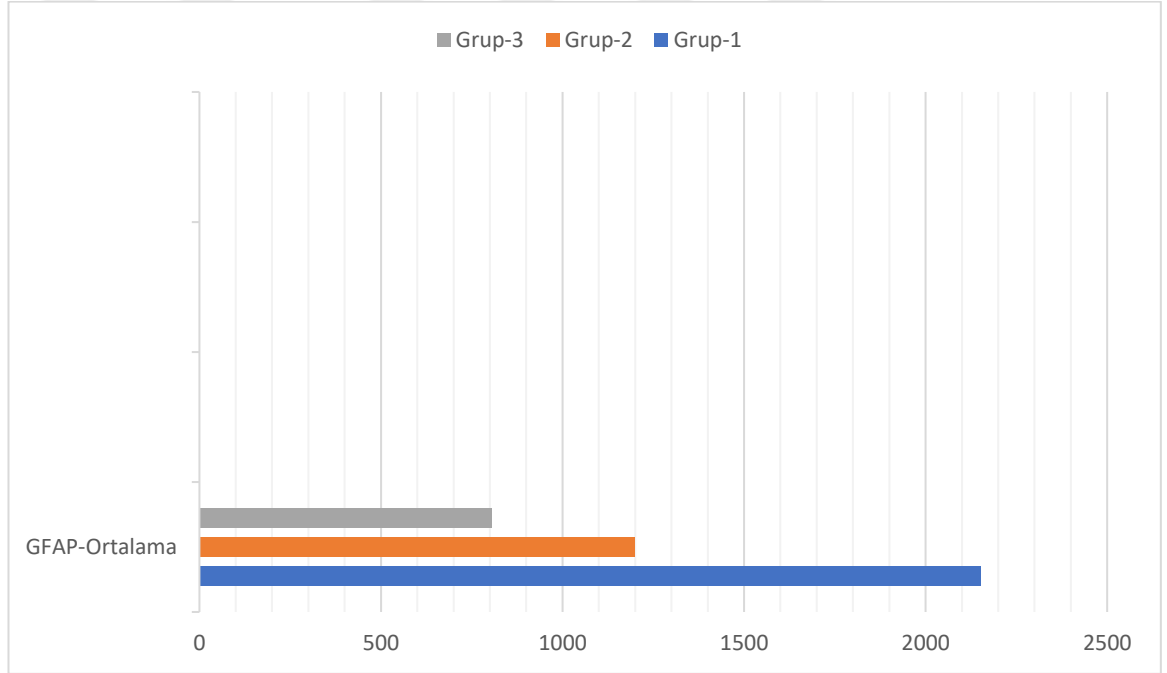
4.2.6. Gruplar Arası GFAP Düzeylerinin Karşılaştırması

Tablo 17: Glial Fibriler Asidik Protein Düzeyi'nin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Kontrol Grubu (n=20)	p değeri
GFAP (pg/dL)	1575,82-3592,5 ^a (2151,53)	1079,1- 1334,4 ^b (1198,315)	716,5-949,96 ^c (804,74)	^y 0,001*

^yKruskall Wallis Testi *p<0,05

(İstatistiksel olarak anlamlı değişkenler küçük harflerle (a, b, c) etiketlenmiştir.)



Şekil 6: Glial Fibriler Asidik Protein Düzeyi'nin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması*

*Grup 1: MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireyler

Grup 2: MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireyler

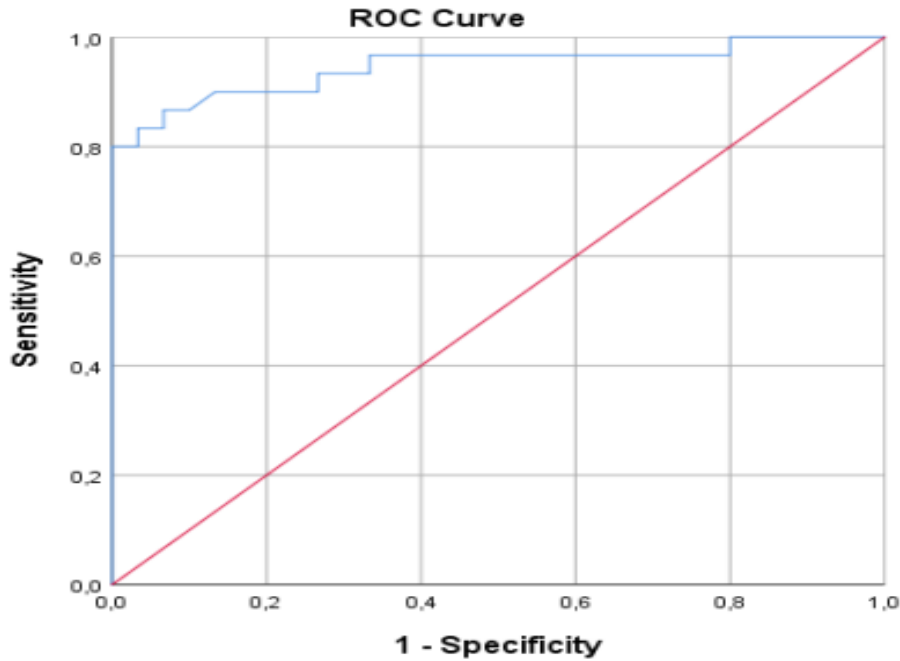
Grup 3: Sağlıklı bireyler

Gruplar arasında GFAP düzeyleri olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerde GFAP düzey ortalamalarının en yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

Ayrıca MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireylerin GFAP düzey ortalamalarının sağlıklı bireylerden yüksek olması da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$; $p<0,01$).

4.2.7. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireyler (Grup 1) ve MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olmayan Diyabetik Bireyler (Grup 2) Arasındaki GFAP Değeri Kesme Değeri

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin 0. aydaki GFAP ölçümleri ile MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireylerin GFAP ölçümlerinin ROC eğrisi Şekil 7'de gösterilmektedir.



Şekil 7: ROC Eğrisi ile Elde Edilen Grup 1 ve Grup 2 için Sınıflandırma Grafiği

ROC eğrisinin altında kalan alanın büyüklüğü sınıflamanın doğruluk derecesini belirlemektedir. Bu büyüklük 1.00'e ne kadar yaklaşırsa sınıflama o kadar iyi yapılmış demektir. GFAP büyüklüğünün kesme değeri için yapılan ROC analizinde eğrinin altında kalan alanın büyüklüğünün 0.946 düzeyinde olduğu, bu alanın ayırma olasılığının oldukça yüksek olduğu görülmüş ve GFAP için duyarlılık ve özgünlük oranları açısından en doğru kesme puanının 1389,555 olduğu saptanmıştır.

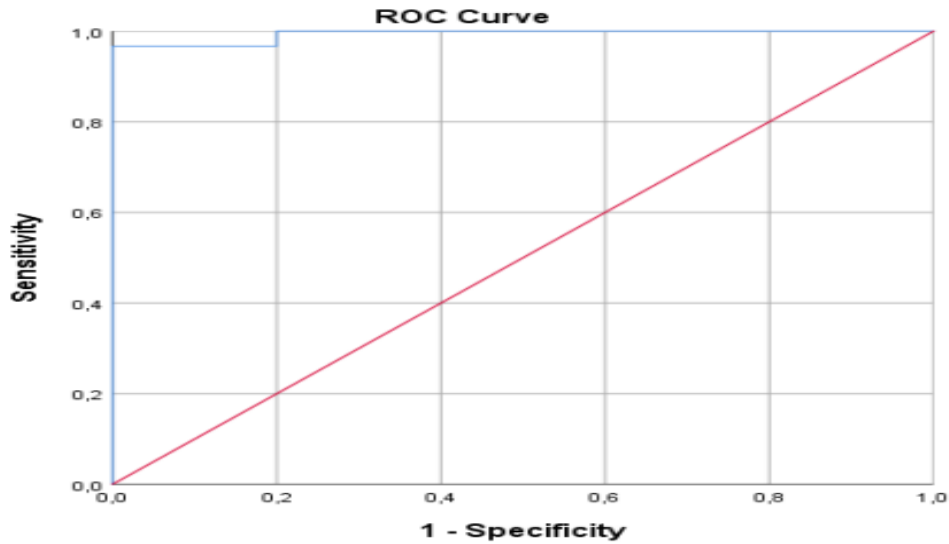
1389,555'in altında GFAP düzeyi olanlar "Grup 2"; 1389,55'in üzerinde düzeyi olanlar "Grup 1" olarak olarak sınıflandırılmıştır. Sınıflandırmaya ait eğrinin altında kalan alanın %99 güven düzeyinde anlamlı olduğu belirlenmiş olup Tablo 18'de bulgular verilmiştir.

Tablo 18: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireyler (Grup 1) ve MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olmayan Diyabetik Bireyler (Grup 2) İçin Eğri Altındaki Alan

Alan	s.h	p	Kesme Puanı	Duyarlılık (Sensitivity)	Özgüllük (Specificity)
0,946	0,031	0,001**	1389,555	0,900	0,867

4.2.8. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireyler (Grup 1) ve Sağlıklı Kontrol Grubu (Grup 3) Arasındaki GFAP Değeri Kesme Puanı

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin 0. aydaki GFAP ölçümleri ile sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin GFAP ölçümlerinin ROC eğrisi Şekil 8'de gösterilmektedir.



Şekil 8: ROC Eğrisi ile Elde Edilen Grup 1 ve Grup 3 için Sınıflandırma Grafiği

GFAP büyüklüğünün kesme değeri için yapılan ROC analizinde eğrinin altında kalan alanın büyüklüğünün 0.993 düzeyinde olduğu, bu alanın ayırma

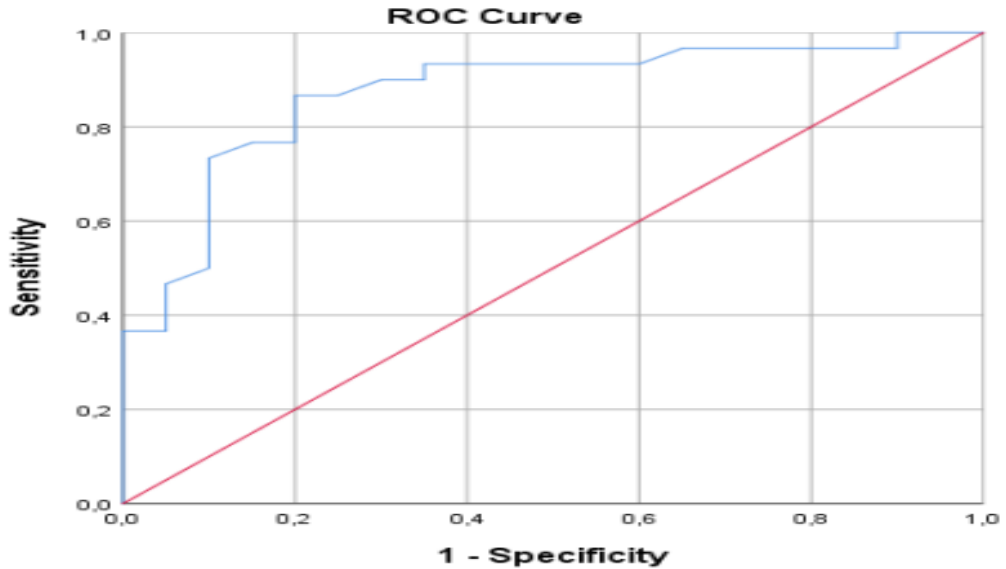
olasılığının oldukça yüksek olduğu belirlenmiş ve GFAP için duyarlılık ve özgünlük oranları açısından en doğru kesme puanının 1230,6 olduğu görülmüştür. 1230,6'un altında GFAP düzeyi olanlar “Grup 3”, 1230,6'un üzerinde düzeyi olanlar “Grup 1” olarak sınıflandırılmıştır. Sınıflandırmaya ait eğrinin altında kalan alanın %99 güven düzeyinde anlamlı olduğu belirlenmiş olup, bulgular Tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 19: MMSE-E’ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireyler (Grup 1) ve Sağlıklı Kontrol Grubu (Grup 3) İçin Eğri Altındaki Alan

Alan	s.h	p	Kesme Puanı	Duyarlılık (Sensitivity)	Özgüllük (Specificity)
0,993	0,008	0,001**	1230,6	0,967	0,950

4.2.9. MMSE-E’ye göre Kognitif Bozukluğu Olmayan Diyabetik Bireyler (Grup 2) ve Sağlıklı Kontrol Grubu (Grup 3) Arasındaki GFAP Değeri Kesme Puanı

MMSE-E’ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin 0. aydaki GFAP ölçümleri ile sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin GFAP ölçümlerinin ROC eğrisi Şekil 9’da gösterilmektedir.



Şekil 9: ROC Eğrisi ile Elde Edilen Grup 2 ve Grup 3 için Sınıflandırma Grafiği

GFAP büyüklüğünün kesme değeri için yapılan ROC analizinde eğrinin altında kalan alanın büyüklüğünün 0.873 düzeyinde olduğu, bu alanın ayırma olasılığının

yüksek olduğu belirlenmiş ve GFAP için duyarlılık ve özgünlük oranları açısından en doğru kesme puanının 1031,815 olduğu görülmüştür. 1031,815'in altında GFAP düzeyi olanlar “Grup 3”, 1031,815'in üzerinde düzeyi olanlar “Grup 2” olarak sınıflandırılmıştır. Sınıflandırmaya ait eğrinin altında kalan alanın %99 güven düzeyinde anlamlı olduğu belirlenmiş olup Tablo 20’de bulgular verilmiştir.

Tablo 20: MMSE-E’ye göre Kognitif Bozukluğu Olmayan Diyabetik Bireyler (Grup 2) ve Sağlıklı Kontrol Grubu (Grup 3) İçin Eğri Altındaki Alan

Alan	s.h	p	Kesme Puanı	Duyarlılık (Sensitivity)	Özgüllük (Specificity)
0,873	0,052	0,001**	1031,815	0,800	0,800

4.2.10. Gruplar Arasında GFAP, MMSE-Toplam ve Montreal Toplam Değerlerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

GFAP, MMSE-Toplam ve Montreal-Toplam değişkenleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi için pearson korelasyon analizi yapılmış olup, değişkenler arasındaki ilişkiler her grup için ayrı ayrı verilmiş, grup değişkeni splitlenmiştir. Sonuçlar Tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 21: Gruplar Arasında GFAP, MMSE-Toplam ve Montreal Toplam Değerlerinin İlişkisi

Grup	Değişkenler	GFAP	MMSE-Toplam	Montreal-Toplam
1	GFAP MMSE-Toplam Montreal-Toplam	1	-,765** 1	-,722** ,931** 1
2	GFAP MMSE-Toplam Montreal-Toplam	1	-,689** 1	-,407** ,587** 1
3	GFAP MMSE-Toplam Montreal-Toplam	1	-,645** 1 ,827**	-0,417** ,827** 1

#Pearson korelasyon analizi *p<0.05 **p<0.01

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerde (Grup 1), GFAP ile MMSE-Toplam arasında negatif yönlü kuvvetli %99 güven düzeyinde anlamlı bir ilişki olduğu ($r:-0,765$; $p<0,01$) belirlenmiş, GFAP ile Montreal-Toplam puanı arasında negatif yönlü kuvvetli %99 güven düzeyinde anlamlı bir ilişki olduğu ($r:-0,722$; $p<0,01$) belirlenmiştir. Aynı zamanda MMSE-Toplam ile Montreal-Toplam değişkenleri arasında pozitif yönlü 0,931'lik kuvvetli, %99 güven düzeyinde anlamlı bir ilişki olduğu ($r:0,931$; $p<0,01$) saptanmıştır. Bu sonuçlar MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerde MMSE-Toplam ve Montreal-Toplam puanlarının birbirine benzer özellikte olduğunu göstermektedir.

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireylerde (Grup 2), GFAP ile MMSE-Toplam arasında negatif yönlü kuvvetli %99 güven düzeyinde anlamlı bir ilişki olduğu ($r:-0,689$; $p<0,01$) belirlenmiş, GFAP ile Montreal-Toplam puanı arasında negatif yönlü kuvvetli %95 güven düzeyinde anlamlı bir ilişki olduğu ($r:-0,407$; $p<0,05$) belirlenmiştir. Aynı zamanda MMSE-Toplam ile Montreal-Toplam değişkenleri arasında pozitif yönlü 0,587'lik orta kuvvetli, %99 güven düzeyinde anlamlı bir ilişki olduğu ($r:0,587$; $p<0,01$) saptanmıştır. Bu sonuçlar MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerde MMSE-Toplam ve Montreal-Toplam puanlarının birbirine benzerliğinin orta düzeyde olduğunu göstermektedir.

Sağlıklı bireylerde (Grup 3), GFAP ile MMSE-Toplam arasında negatif yönlü kuvvetli %99 güven düzeyinde anlamlı bir ilişki olduğu ($r:-0,645$; $p<0,01$) belirlenmiş, GFAP ile Montreal-Toplam puanı arasında %95 güven düzeyinde anlamlı bir ilişki olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir. Aynı zamanda MMSE-Toplam ile Montreal-Toplam değişkenleri arasında pozitif yönlü 0,827'lik kuvvetli, %99 güven düzeyinde anlamlı bir ilişki olduğu ($r:0,587$; $p<0,01$) saptanmıştır. Bu sonuçlar sağlıklı bireylerde MMSE-Toplam ve Montreal-Toplam puanlarının birbirine benzerliğinin yüksek ama değişkenin GFAP ile ilişkisiz olduğunu göstermektedir.

4.3. MMSE-E'YE GÖRE KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN DİYABETİK BİREYLERİN 0-6. AYLARDAKİ ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

4.3.1. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerin Diyabet Parametrelerinin Karşılaştırması

Tablo 22: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerde Diyabet Parametrelerinin 0-6. Ay Kontrollerindeki Karşılaştırması

	İlk Kontrol (0. Ay)	2. Kontrol (6. Ay)	p değeri
Açlık Plazma Glukozu (mg/dL)	185,27±48,07 (92-271)	138,8±31,69 (93-196)	^c 0,001*
HbA1c (%)	9,02±1,51 (6-11,6)	7,64±1,09 (5,2-9,7)	^c 0,001*

^cPaired Samples T Testi *p<0,05

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerinde ölçülen açlık plazma glukozu düzeyine göre, 6. aydaki kontrollerinde ölçülen açlık plazma glukozu düzeyindeki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

4.3.2. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerin Anemi Parametrelerinin Karşılaştırması

Tablo 23: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerde Anemi Parametrelerinin 0-6. Ay Kontrollerindeki Karşılaştırması

	İlk Kontrol (0. Ay)	2. Kontrol (6. Ay)	p değeri
Hemoglobin (mg/dL)	13,7-16 (14,60)	13,5-15,5 (14,15)	^d 0,026*
B12 vitamini (pg/mL)	289-380 (304,5)	285-365 (325)	^d 0,688
Folik asit (ng/mL)	8,7-11,2 (9,2)	9-11 (9,9)	^d 0,673
Transferrin saturasyonu (%)	16-18 (17)	16-20 (16,5)	^d 0,601
Ferritin (ng/mL)	25-54 (34)	32-45 (34,5)	^d 0,931
TSH (mIU/L)	1,57±0,47 (0,88-3,2)	1,65±0,42 (0,66-2,6)	^c 0,274

^cPaired Samples T Testi ^dWilcoxon Signed Rank Testi *p<0,05 **p<0,01

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerinde ölçülen hemoglobin düzeyine göre, 6. aydaki kontrollerinde ölçülen hemoglobin düzeyindeki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,026$; $p<0,05$).

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerinde ölçülen B12 vitamini, folik asit, transferrin satürasyonu, ferritin ve TSH düzeylerine göre, 6. aydaki kontrollerinde ölçülen B12 vitamini, folik asit, transferrin satürasyonu, ferritin ve TSH düzeyleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p>0,05$).



4.3.3. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerin Renal Fonksiyon Parametrelerinin Karşılaştırması

Tablo 24: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerde Renal Fonksiyon Testlerinin 0-6. Ay Kontrollerindeki Karşılaştırması

	İlk Kontrol (0. Ay)	2. Kontrol (6. Ay)	p değeri
BUN (mg/dL)	12,57±2,54 (9-19)	12,73±2,8 (8-19)	^c 0,753
Kreatin (mg/dL)	0,6-0,76 (0,67)	0,63-0,74 (0,67)	^d 0,313
GFR (ml/dk)	98,8±9,83 (74-116)	98,8±9,83 (74-116)	^c 0,254
Sodyum (mEq/L)	138-140 (139)	139-141 (140)	^d 0,105
Potasyum (mEq/L)	4,45±0,38 (3,6-5,2)	4,57±0,72 (3,7-7,8)	^c 0,394
Spot İdrar Albümin/ Kreatin*	1,1±0,66 (0-2)	0,67±0,61 (0-2)	^c0,001*

^cPaired Samples T Testi ^dWilcoxon Signed Rank Testi *p<0,05 **p<0,01

(×)spot idrar albümin/kreatin:
0: mikroalbüminüri yok.
1: mikroalbüminüri var.
2: makroalbüminüri var.

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerinde ölçülen BUN (p>0,05), kreatin (p>0,05), GFR (p>0,05), sodyum (p>0,05), potasyum (p>0,05) düzeyine göre, 6.aydaki kontrollerinde ölçülen aynı parametrelerin düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerinde ölçülen spot idrar albümin/kreatin düzeyine göre, 6. aydaki kontrollerinde ölçülen spot idrar albümin/kreatin düzeyindeki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

4.3.4. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerin Lipit Parametrelerinin ve Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırması

Tablo 25: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerde Lipit Parametrelerinin ve Karaciğer Fonksiyon Testlerinin 0-6. Ay Kontrollerindeki Karşılaştırması

	İlk Kontrol (0. Ay)	2. Kontrol (6. Ay)	p değeri
Trigliserit (mg/dL)	147-240 (197)	115-170 (143)	^d 0,001*
LDL (mg/dL)	96-150 (126,5)	91-137 (117,5)	^d 0,352
HDL (mg/dL)	37-48 (44)	36-52 (44,5)	^d 0,269
AST (IU/L)	18,67±5,11 (8-30)	17,93±4,56 (11-29)	^c 0,404
ALT (U/L)	18,83±6,72 (9-33)	18,33±5,87 (10-31)	^c 0,682

^cPaired Samples T Testi ^dWilcoxon Signed Rank Testi *p<0,05 **p<0,01

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerinde ölçülen Tg düzeyine göre, 6. aydaki kontrollerinde ölçülen Tg düzeyindeki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerinde ölçülen LDL (p>0,05), HDL (p>0,05), AST (p>0,05), ALT (p>0,05) düzeylerine göre, 6. aydaki kontrollerinde ölçülen aynı parametrelerin düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

4.3.5. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerin Kognitif Test Sonuçlarının Karşılaştırması

Tablo 26: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerde Mini Mental Durum Testi'ndeki Değerlendirme Ölçütlerinin Puanlarının 0-6. Ay Kontrollerindeki Karşılaştırması

	İlk Kontrol (0. Ay)	2. Kontrol (6. Ay)	p değeri
MMSE-Oryantasyon	7,23±1,19 (4-9)	7,6±1,22 (4-9)	^c 0,001*
MMSE-Kayıt	1,87±0,73 (1-3)	2,23±0,9 (0-3)	^c 0,003*

MMSE-Dikkat ve Hesap	2,37±1,59 (0-5)	2,4±1,73 (0-5)	°0,769
MMSE-Lisan	5,83±0,59 (5-7)	6±0,79 (4-8)	°0,096
MMSE-Toplam	18,1±4,19 (10-23)	18,97±4,54 (10-25)	°0,001*

°Paired Samples T Testi °Wilcoxon Signed Rank Testi *p<0,05 **p<0,01

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerinde elde edilen MMSE-Oryantasyon, MMSE-Kayıt sorularının puan ortalamalarına göre, 6. aydaki kontrollerinde elde edilen aynı soruların puan ortalamalarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01).

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerinde elde edilen MMSE-Dikkat ve Hesap, MMSE-Lisan sorularının puan ortalamalarına göre, 6. aydaki kontrollerinde elde edilen soruların puan ortalamalarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (p>0,05).

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerinde elde edilen MMSE-Toplam puan ortalamalarına göre, 6.aydaki kontrollerinde elde edilen MMSE-Toplam puan ortalamalarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01).

Tablo 27: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu olan Diyabetik Bireylerde Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği'ndeki Soruların Puanlarının 0-6. Ay Kontrollerindeki Karşılaştırması

	İlk Kontrol (0. Ay)	2. Kontrol (6. Ay)	p değeri
Montreal Soru-1 (İz Sürme Testi)	-	-	-
Montreal Soru-2 (Görsel Yapılandırma Becerileri)	-	-	-
Montreal Soru-3 (Görsel Yapılandırma Becerileri)	1,87±0,73 (1-3)	2,07±0,87 (0-3)	°0,056
Montreal Soru-4 (İsimlendirme)	1,37±0,72 (0-2)	1,73±0,87 (0-3)	°0,001*
Montreal Soru-5 (Bellek)	-	-	-
Montreal Soru-6 (Dikkat)	1,17±0,7 (0-2)	1,23±0,68 (0-2)	°0,161
Montreal Soru-7 (Cümle Tekrarı)	0,89±0,48	0-2 (1)	-
Montreal Soru-8 (Sözel Akıcılık)	-	-	-

Montreal Soru-9 (Soyut Düşünme)	0,8±0,41 (0-1)	0,77±0,43 (0-1)	^c 0,326
Montreal Soru-10 (Gecikmeli Hatırlama)	0,57±0,63 (0-2)	0,7±0,6 (0-2)	^c 0,211
Montreal Soru-11 (Yönelim)	5,79±0,5	3-6 (6)	-
Montreal Toplam	12,03±3,37 (6-16)	12,77±3,78 (5-17)	^c0,001*

^cPaired Samples T Testi ^dWilcoxon Signed Rank Testi *p<0,05 **p<0,01

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerinde MoCA Soru-4'ten (İsimlendirme) elde edilen puan ortalamalarına göre, 6. aydaki kontrollerinde elde edilen puan ortalamaları arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

Diğer soruların puanlarında 0-6. aylar arasında anlamlı bir değişim saptanamamıştır (p>0,05).

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerinde MoCA Toplam'dan elde edilen puan ortalamalarına göre, 6. aydaki kontrollerinde MoCA Toplam'dan elde edilen puan ortalamaları arasındaki değişim, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

4.3.6. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerin GFAP Düzeylerinin Karşılaştırması

Tablo 28: MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerde Glial Fibriler Asidik Protein Düzeyinin 0-6.Ay Kontrollerindeki Karşılaştırması

	İlk Kontrol (0. Ay)	2. Kontrol (6. Ay)	p değeri
GFAP (pg/dL)	1575,82-3592,51 (2151,53)	1498,91-3688,13 (2147,62)	^d0,015*

^dWilcoxon Signed Rank Testi *p<0,05

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerinde ölçülen GFAP düzeyine göre, 6. aydaki kontrollerinde ölçülen GFAP düzeyindeki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,015; p<0,05).

5. TARTIŞMA

Diyabet, görülme sıklığı beklenen rakamlardan daha fazla olmak sureti ile artış gösteren hiperglisemi beraberinde gelişen komplikasyonları ile bireylerde organ disfonksiyonlarına neden olan; bireylerin sağlık bakım hizmeti veren (resmi veya resmi olmayan) kişi veya kurumlara bağımlılıklarını arttırıp, daha da ilerisinde ölümlerine bile yol açabilen çok yönlü kronik bir hastalıktır.

Diyabet çok eski dönemlerden beri bilinmesine rağmen, etkilenen kitle ve sağlık giderleri incelendiğinde, hastalıkta her yıl bir önceki yıla göre görülen artış, hastalık sürecinin yönetimi ile ilgili birtakım eksiklikler ve/veya yanlışlıklar olduğunu düşündürmektedir. Bu eksiklikler hastalığın tanı koyma aşamasında olabileceği gibi, tanı almış bireylerin ise eğitimleri, izlemleri ve komplikasyon taramaları aşamalarında olabilir.

Diyabetin akut ve kronik olarak klasik komplikasyonları birçok kaynaktan tanımlanmaktadır. Her birinin mekanizması farklı olabilir ancak ortak nedenleri kötü glisemik kontroldür [18].

En az diyabet kadar önemli olan bir diğer sorun ise kognitif bozukluktur. İyi bir bilişsel fonksiyon bireyin başkalarına ihtiyaç olmadan yaşayabilmesini, kendi bireysel sağlığını koruyabilmesini sağlar.

Tıpkı diyabet gibi kognitif bozukluğu olan bireylerin de birçoğu tanı almadan yaşamlarını idame ettirmektedir. Çünkü süreç, genelde normal yaşlanma ile karışmaktadır. Fark edilmeyip önlem alınmadığında, kişilerin ilk başlarda günlük aktivitelerini sınırlayan bu hastalık zamanla başkalarına bağımlı olmalarına neden olup, kliniğin daha da bozulması ile ölümlerine dahi yol açabilmektedir.

Ülkemizi ve dünyayı tehdit etmekte olan bu iki önemli hastalığın verileri incelendiğinde; her ikisi üzerinde de hastalığı önlemeye yönelik, ayrıca da tanı ve tedavi yönetimi ile ilgili birçok çalışma yapıldığı görülmüştür. Yapılan araştırmalar, diyabet ve kognitif bozukluk arasındaki ilintiyi de ortaya koymayı hedeflemiştir. Araştırma sonuçları diyabette kötü glisemik kontrolün bilişsel fonksiyonlarda gerilemeye yol açabileceğini düşündürmüştür.

Diyabette proinflatuvar yolların aktivasyonunun, merkezi inflamasyonu indükleyebildiği ve sinaptik fonksiyonların azalmasına ve sonuç olarak bilişsel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir [2, 3, 108].

Diyabetik bireylerde kan glukoz seviyelerindeki artış sonrasında, glukoz oksijen ile reaksiyona girmekte ve serbest oksijen radikalleri ortaya çıkmaktadır. Bu radikallerin nöronal ölüme neden olduğu da patogenezi açıklayan başka bir durumdur [4].

Ayrıca “amilin” adı verilen, vücutta insülin ile birlikte sekrete edilen bir hormon, demansı olan ve diyabetli yaşlıların beyinlerinden yapılan post mortem incelemelerde tespit edilmiştir. İnsülin rezistansı olan bireylerde görülen beyindeki amilin hormonunun artışı da demans için bir neden olarak düşünülmektedir [5].

Bir çalışmada, 196’sında diyabet olan toplamda 259 demanslı katılımcıya otopsi yapıldığında, diyabetlilerin beyinlerinde mikrovasküler enfarkt ve nöroinflamasyon görülmüştür [111].

Özellikle plazma glukozu 270 mg/dL üzerinde kognitif fonksiyonlarda yavaşlama olduğu tespit edilmiştir. Yaşlı diyabetik bireylerin bilişsel fonksiyonlarının korunmasında iyi glisemik kontrol önemlidir. Bu bireylerde HbA1c yüksekliğinin her iki cinsten de kognitif disfonksiyonun bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir [112, 113].

Başka bir bakış açısı da diyabette özellikle insülin kullanan hastalarda daha sıklıkla görülebilen hipogliseminin de bilişsel süreci kötü etkilediğidir. Uzamış (30-60 dk) ve ağır hipoglisemilerde (20 mg/dL altında) hemisferler arasında asimetrik nöronal ölüm başlamaktadır [114].

Akut hipoglisemide; verbal, görsel, iş, gecikmiş hafıza, vizüel-motor, vizüel üç boyutlu, global bilişsel fonksiyon becerileri, prospektif hafıza etkilenmekte iken; hipoglisemi durumunun devam etmesi halinde verbal IQ, dikkat, verbal becerilerde bozulma, hazırlılık halinde, vizüel-uzaysal hafızada, kısa vadeli ve verbal hafızada bozulma görülmektedir [115].

Diyabetin bilişsel disfonksiyona neden olma patogenezi ile ilgili daha fazla aydınlanmaya ihtiyaç olduğu gerçeği varken, mevcut bulgular regüle olmayan

diyabete bağılı kişilerin biliş seviyelerinde geri döndürülemez bozulmalar olabileceğini göstermektedir.

Literatür verileri incelendiğinde görülen diyabet ve kognitif bozukluk arasındaki bağlantı, araştırmamızın temelini oluşturmuştur. Biz de bu çalışmada; diyabetin klasik komplikasyonları kadar gündeme gelmemiş olan kognitif fonksiyonlara uzun süreçteki etkisini incelemek istedik. Araştırmanın tüm verileri ve literatür ile karşılaştırması aşağıda ayrıntılandırılmıştır.

5.1. GRUPLAR ARASINDAKİ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN TARTIŞMASI

Araştırmaya katılan toplam 80 bireyin 43'ü kadın, 37'si erkekten oluşmaktadır. Kadınların grup 1,2 ve 3 için sırası ile % olarak dağılımı; 46,7; 66,7; 45,0'dır. Erkeklerde ise bu dağılım; 53,3; 33,3; 55 şeklindedir. Gruplara göre cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,193$, $p>0,05$).

Gruplara göre yaş ortalamaları ise; istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,001$; $p<0,01$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre kontrol grubunun yaş ortalamalarının, diğer gruplardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,01$; $p<0,01$).

Bulgularımıza göre MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerde kadınların yüzdelik oranının erkeklerden daha az olması araştırmamızın literatür ile çelişen bir sonucudur. Ancak bilişsel düzeyi en iyi olan sağlıklı kontrol grubunda erkek birey oranının yüksekliği ise geçmiş çalışmalar ile korele bir sonuçtur.

Yine kontrol grubunun yaş ortalamasının diğer gruplardan düşük olması literatür ile uyumlu bir bulgu iken; MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan ve olmayan diyabetik bireylerin yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark olmaması ise geçmiş çalışmalar incelendiğinde beklenen bir sonuç değildir.

Çünkü; yaş ve kadın cinsiyet AD ve diğer demans türleri için en önemli risk faktörü olarak sayılmaya devam etmektedir. Demans sıklığı, 60 yaştan sonra her 10 yılda bir yaklaşık 2 katına çıkmaktadır. Bu artış hızı özellikle kadın cinsiyette daha fazladır. Genel olarak demans vakalarının 75 yaş ve üzeri yetişkinlerde görüldüğü bilinmektedir [116, 117].

Niu H ve ark. yürütmüş olduğu bir çalışmada Avrupa'da demans yaygınlığının %5,05 olduğunu tespit etmişlerdir. Prevalansın erkeklerde %3,31, kadınlarda %7,13 olduğu ve bu durumun yaşla birlikte kadın cinsiyette daha fazla olmak üzere arttığı görülmüştür [116].

Corrada MM ve ark., 2010 yılında 90 yaş ve üzeri 330 katılımcıyı, Ocak 2003-Aralık 2007 tarihleri arasında takip etmişlerdir. Tüm nedenlere bağlı demansın insidansını %18,2 olarak saptamışlardır. Erkekler ve kadınlar için demans oranları benzer olarak sonuçlanmış, oranların yaşla birlikte arttığı ve giderek yaşlanan bir nüfusta demansın önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu gösterilmiştir [118].

Chan KY ve ark. tarafından, Çin'de 1990-2010 yılları arasında 340.247 katılımcının incelendiği bir çalışmada; demansın tüm türlerindeki prevalansın 65-69 yaş grubunda %1,8 ve 95-69 yaş grubunda %42,1 olduğu bulunmuştur. Diğer çalışmalarda olduğu gibi, burada da yaşın demans için risk faktörü olduğu ispatlanmıştır [119].

AD ve diğer nörodejeneratif hastalıkları araştıran bir başka çalışma ise; Mercy L ve ark. tarafından yapılmıştır. Haziran 2000-Mayıs 2006 tarihleri arasında demans kliniklerine başvuran 45-64 yaş aralığındaki bireyler belirlenmiştir. 45-64 yaş aralığındaki tüm birincil demans vakalarının görülme sıklığının 100.000 kişi-yılı başına 11,5 vaka olduğu görülmüştür [120].

Bu bulgular göz önüne alındığında çalışmamızdaki MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireyler ve MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireyler arasındaki daha doğru yaş analizleri için daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

5.2. MMSE-E'YE GÖRE KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN DİYABETİK BİREYLERİN 0-6. AYLARINDAKİ VE TÜM GRUPLAR ARASINDAKİ DİYABET PARAMETRELERİNİN TARTIŞMASI

Bulgularımızda MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerinde ölçülen HbA1c ve APG düzeyine göre, 6. aydaki kontrollerinde ölçülen HbA1c ve APG düzeyinde anlamlı azalma, gruplar arası yapılan ikili karşılaştırmalara göre ise; MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik

bireylerin APG ve HbA1c değerlerinin diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek; MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireylerin de bu değerlerinin sağlıklı bireylerden anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür.

APG, diyabet tanı kriterleri arasında sayılan bir ölçümdür. HbA1c de; bireylerin açlık ve tokluk durumlarından etkilenmemesi ve kullanım kolaylığı nedeni ile bazı özel durumlarda (hemoglobinoopatiler, gebelik, akut kanamalar, yeni yapılmış kan transfüzyonları, ...) yanıltıcı sonuç verebilmesine rağmen diyabette sıklıkla kullanılan başka bir tanı aracıdır [17].

Glisemik dalgalanmalar yaşayan bireylerde bizlere tam olarak bilgilendirme yapamasa da ortalama HbA1c değerlerine göre tanımlanmış glukoz değerleri bulunmaktadır. Tablo 1'de bu değerler ayrıntılandırılmıştır [58]. Çalışmamızda Hipoglisemi Hasta Anketi her bireye yapılmış ve hipoglisemi için anlamlı cevap verenler çalışmaya dahil edilmediği için katılımcılarda HbA1c'de yanıltıcı bir sonuca neden olacak kadar plazma glukozu dengesizliği olmadığı düşünülmektedir .

Yine de bireylerin birkaç günlük evdeki kan şekeri izlemlerinin çalışma verilerine dahil edilmesi daha doğru değerlendirmeler sağlayabilir. Bu durum çalışmamızın sınırlılıkları arasında sayılabilir.

Bulgularımız incelendiğinde hem MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin kendi ölçümleri arasında hem de gruplar arasındaki ölçümlerde; APG ve HbA1c'nin birbirleri ile uyumlu değiştiği görülmektedir. Bu durum beklenen bir bulgu olup, HbA1c değerleri ile APG'nin korelasyonu teyit edilmiştir [58].

Yine MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin diyabet tetkik sonuçlarının diğer gruplara göre en kötü durumda olması geçmiş çalışmalar ile uyumlu bir bulgudur.

Çünkü; 28 çalışmanın alındığı bir meta analizde, diyabetin her çeşit demans riskini %73 oranında arttırdığı görülmüştür. AD riskinin %56, vasküler demans riskinin de bu bireylerde %127 oranında arttığı tespit edilmiştir. Exalto ve ark., tip 2 diyabetlilerde demans riskini tahmin edebilmek için “Diyabet-Spesifik Demans Risk Skoru” (DSDRS) geliştirmiştir. Bu skorda diyabetli bireyin glisemik seyrinin tahmini için bireylerin demografik özellikleri ve diyabetin komplikasyonlarına yönelik risk

skorları belirlenmiştir. 10 yıl boyunca izlenen 60 yaş üzeri diyabetli bireylerde skoru en yüksek olanlarda demans gelişme riskinin, en düşük olanlara göre 37 kat daha fazla olduğu saptanmıştır [121].

Başka bir çalışmada yaş ortalamaları 74 olan 2.067 yaşlı birey incelenmiştir. Bu kişilerin %11'ini diyabetli bireyler oluşturmuştur. "Cognitive Abilities Screening Instrument" ile kişiler 2 yılda bir değerlendirildiğinde kognitif bozukluk gelişme riski ile ortalama glukoz düzeyindeki yükseklik arasındaki ilişki saptanmıştır. Ortalama glukoz düzeyi 115 mg/dL olanlarda; 100 mg/dL olanlara göre kognitif bozukluk gelişme riskinin %18; ortalama glukoz düzeyi 190 mg/dL olanlarda ise, 160 mg/dL olanlara göre kognitif bozukluk gelişme riskinin %40 daha fazla olduğu tespit edilmiştir [122].

Yine kan şekeri yüksekliği ve kognitif bozukluk riskini ortaya koymak için yapılan bir diğer çalışmada, 70-82 yaş arası diyabetli bireylerin bilişsel fonksiyon kaybına neden olabilecek serebral dejenerasyon oranı, MR görüntüleri ve bilişsel değerlendirmeler ile 3 yıl boyunca izlenmiştir. Takiplerde diyabetlilerin, sağlıklı kontrol grubuna göre kognitif test sonuçlarının daha kötü olduğunu destekler bulgular elde edilmiştir [123].

Yapılan bir başka araştırma sonucuna göre marketlerde çok miktarda glukoz içerikli ürün satılan 175 ülkede diyabet oranı yüksek bulunmuştur. Günlük bir kutu 150 kalori kadar şekerli içecek tüketenlerde diyabet riskinin %1 oranında arttığı saptanmış, fazla miktarda bu tarzda ürün tüketenlerde de kognitif bozukluk riskinin arttığı gösterilmiştir [111].

Plazma glukoz yüksekliği beta hücre rezervi yeterli diyabetlilerde insülin yüksekliğini de beraberinde getirmektedir. Bu bilgiye istinaden; insülin direnci olan bilişsel olarak normal, prediyabetli ve tedavi edilmeyen diyabetli kişilerde yapılan çalışmada, "Florodeoksi glukoz F 18" ile yapılan FDG-PET'de, bu kişilerin AD hastaları ile benzer bulguları olduğu saptanmıştır. Bulgular ılımlı bir plazma glukozu yüksekliğinin, insülin direnci yaparak görülen klinik yansımasının, kognitif bozukluk riskinin çok erken bir göstergesi olabileceğini göstermektedir [111]. Bizim çalışmamızda bireylerin HOMA-IR değerlerinin veriler içinde olmaması, özellikle sağlıklı kontrol grubunda olup MMSE-E testi kognitif bozukluk ile uyumlu gelen

kişileri bu açıdan değerlendirmemize engel olmaktadır. Bu durum çalışmamızın sınırlılıkları arasında sayılabilir.

5.3. MMSE-E'YE GÖRE KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN DİYABETİK BİREYLERİN 0-6. AYLARINDAKİ VE TÜM GRUPLAR ARASINDAKİ ANEMİ PARAMETRELERİNİN TARTIŞMASI

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerinde ölçülen hemoglobin düzeyine göre, 6. aydaki kontrollerinde ölçülen hemoglobin düzeyindeki istatistiksel olarak anlamlı azalma ($p=0,026$; $p<0,05$); gruplar arası yapılan analizlerde de kontrol grubun hemoglobin düzeyinin diğer gruplardan anlamlı olarak düşük olması ($p=0,001$; $p<0,01$) ancak diğer anemi parametrelerinde grup 1'in kendi içinde ve gruplar arasında anlamlı bir değişimin olmaması, hemoglobin düzeyini etkileyen başka faktörleri akla getirmektedir. Sigara içicisi olmak, bireylerin hidrasyon durumları ya da kullandıkları ilaçlar bu değişkenliğe neden olmuş olabilir.

B grubu vitaminleri, özellikle de B12, Merkezi Sinir Sistemi'nin devamlılığını sağlayan eksikliklerinde myelin hasarı ve omuriliğin arka-yan sütunlarında, periferik sinirlerde ve beynin beyaz cevherinde demansa spesifik lezyonların geliştiği vitaminlerdir [124, 125].

Yapılan araştırmalarda düşük folik asit ve B12 vitamini düzeyleri ile kognitif bozukluk arasında ilişki bulunduğunu gösteren bulguların mevcut olduğu görülmüştür. Bu nedenle, bu tetkiklerin düşüklüğü dışlama kriterimiz olarak belirlenmiştir. Normal referans aralığında değere sahip olan kişiler çalışmaya dahil edilmişlerdir [126].

2010 yılında bir çalışmada 254 kişi, 24 ay boyunca izlenmiştir ve 0.8 mg folik asit, 0.5 mg B12, 20 mg B6 takviyesi alan kişiler plasebo ile karşılaştırıldığında; takviye alanlarda beyin atrofisinde %29,6 oranında azalma olduğu görülmüştür [127]. Yine 2010 yılında Chan A tarafından yapılan 115 kişinin 6 ay boyunca izlendiği bir araştırmada 400 mcg folik asit, 6 mcg B12, 30 IU α -tokoferol alan kişilerin plaseboya göre kognitif fonksiyonlarında artış izlenmiştir [128]. Douaud tarafından 2013 yılında 156 kişinin 24 ay boyunca izlendiği bir araştırmada 0.8 mg folik asit, 20 mg B6 vitamini, 0.5 mg B12 vitamini takviyesi alan bireylerde beynin gri tabakasındaki atrofi

oranında 7 kat azalma tespit edilmiştir [129]. Ayrıca 81 bilişsel fonksiyon bozukluğu olan kişi üzerinde yapılan bir araştırmada hastalar 5 yıl boyunca izlendiklerinde 1 yıldan daha uzun süreli B12 vitamini ve folik asit kullanan bireylerde HBB'den demansa progresyonun daha az olduğu görülmüştür [130]. Folik asit yetersizliği bulunan bireylerde, takviye ile bilişsel fonksiyonlarda düzelmeler olduğu da saptanan sonuçlar arasındadır [131].

Araştırmamızın bir diğer dışlama kriteri de hipotiroididir. Çünkü hipotiroidi serebral kan akımında azalma ve serebral oksijen ve glukoz metabolizmasında azalmaya neden olmaktadır [132-135]. Hipotiroidizmde, HBB'ye depresyon ve anksiyetenin de eşlik ettiği; bu hastalarda en sık ve en erken etkilenen bilişsel alanlarının dikkat ve yürütücü işlevler olduğu görülmüştür. Tiroid kanserlerinde indüklenmiş hipotiroidide ve tiroidektomi sonrası hastaların dikkat ve yürütücü işlevlerinde belirgin olarak azalmanın olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [134].

5.4. MMSE-E'YE GÖRE KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN DİYABETİK BİREYLERİN 0-6. AYLARINDAKİ VE TÜM GRUPLAR ARASINDAKİ RENAL FONKSİYON PARAMETRELERİNİN TARTIŞMASI

Gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin diğer gruplara göre GFR düzeyindeki düşüklük, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,01$). Diğer gruplar arasında ise anlamlı bir fark yoktur.

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerinde ölçülen spot idrar albümin/kreatin düzeyinin kontrollerinde ölçülen düzeye göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Haricindeki renal fonksiyon parametrelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda ise MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin diğer gruplara göre spot idrar albümin/kreatin düzeyindeki yükseklik, ayrıca MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireylerde ise kontrol grubuna göre olan yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,01$).

Araştırma sonuçlarımıza göre MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerde, diyabet tedavisinin sağlanması ile spot idrar albümin/kreatin düzeyleri gerilerken, GFR düzeylerinde anlamlı bir değişim olmamıştır.

Bulgularımız diyabetin mikrovasküler komplikasyonları doğrultusunda literatür ile uyumlu olarak sonuçlanmıştır. Gruplar arasında en kötü glisemik değerlere sahip MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik grubun, en düşük GFR ve daha yüksek spot idrar albümin/kreatin düzeyine sahip olması çalışmamızın beklenen bir sonucudur.

Ayrıca MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olmayan diyabetik grup ve kontrol grubu arasında GFR değişiminde anlamlı bir ilişki yokken; spot idrar albümin/kreatin düzeyinin diyabetiklerde sağlıklı bireylerden daha yüksek olması diyabetik nefropati evreleri ile uyumlu bir bulgudur. MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerde mikroalbüminüri tedavisi yapılmazsa GFR düşüklüğü de zaman içerisinde gelişebilir.

Zira tip 2 diyabetli hastaların tanıdan yaklaşık 8 yıl önce kadar hiperglisemik bir dönem geçirdikleri tahmin edilmektedir. Bu nedenle çoğunda tanı anında mikroalbüminüri saptanır. Tedavi edilmezse bu durum aşikâr nefropatiye ilerler (≥ 300 mg/gün veya ≥ 200 µg/dakika) ve kan basıncı yükselmeleri başlar. Aşikâr nefropati evresi uzarsa GFR 2-20 mL/dakika/yıl azalır. Daha da ilerleyen zamanlarda SDBY gelişir. Yani özetle; mikroalbüminüri döneminin, GFR düşüşünden önce olduğu görülmektedir [136, 137].

Buradaki verilerin analizi ile genel olarak diyabet parametreleri ile renal fonksiyon parametrelerinin ilişkisini değerlendirebilmekteyiz. Ayrıca GFR düşüklüğü ve albüminüri yüksekliği yakın zamanlı çalışmalarda demans ile doğrudan ilişkilendirilmiştir. Barzilay ve ark., yaptıkları çalışmada demanslı bireylerin beyinlerinin ve böbreklerinin incelemesinde mikrovasküler düzeyde ortak patolojik görünüm tespit etmişlerdir [138].

Ayrıca 4.095 kişi üzerinden yürütülen bir başka çalışmada, yüksek albüminüri ve düşük GFR'nin kötü bilişsel fonksiyon ile ilişkisi tespit edilmiştir. Bu ilişki özellikle genç yaş grubunda (42 ± 4) görülmüştür. Gençlerde biliş durumunu

etkileyebilecek komorbiditeler daha az olduğundan albüminürinin nörolojik fonksiyonlarla ilişkisi daha rahat ortaya konulabilmiştir [139].

Yine Tseng TJ ve ark. tarafından da düşük GFR ve yüksek albüminürinin kognitif bozukluk ile ilişkisi ispatlanmıştır [140]. Benzer bir şekilde yine albüminüri ile serebral damar hastalıklarının görüntüleme belirteçlerinin varlığı arasında bir ilişki de tespit edilmiştir [141]. Diyabetik hastalarda albüminürinin mikrovasküler serebral hastalık, beyinde hipoperfüzyon ve bozulmuş vazoreaktivite ile birlikteliği görülmüştür. Bu durum GFR düşüşünden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır [138]. Mehta ve ark., tip 2 diyabette albüminürinin biliş düzeyine etkisini anlayabilmek için, bu bireylerin beyin gri maddelerini MRI ile değerlendirmişlerdir. Bu bireyler, aynı yaştaki sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldıklarında gri madde de hacim değişiklikleri olduğu görülmüştür [142].

Bütün bu sonuçların patogenezinin, albüminüri ve GFR azalmasının hipokampusun fonksiyonlarına olan olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir. Hipokampus hafıza ve limbik sistemden sorumlu bir alandır. Etkilenmesi sonrasında bireylerde bilişsel disfonksiyon gelişeceği aşıkardır [143].

Ayrıca albüminüri ile ilişkili bilişsel disfonksiyona yüksek kan basıncının da eşlik ettiği bilinmektedir [144].

Gottesman RF ve ark. tarafından 15.744 katılımcı ile yapılan bir araştırmada; 1.516 demanslı hasta belirlenmiştir. Bu hastaların diğer hastalara göre karşılaştırmalarında; pre-hipertansiyon ve hipertansiyonun demansta anlamlı bir risk artışına neden olduğu görülmüştür [145].

Ayrıca Whittmer RA ve ark. ve Alonso A ve ark. tarafından yürütülen çalışmalarda da benzer bulgular edinilmiştir [146, 147]. Verdelho A ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışma sonuçları da yine hipertansiyonun demans gelişimindeki anlamlı risk artışına neden olduğunu belgelemiştir [148]. Skoog I ve ark., 70-75, 75-79 ve 79-85 yaş aralığındaki kişilerde kan basıncı ile demans gelişimi arasındaki ilişkiyi analiz etmişlerdir. Yüksek kan basıncının, küçük damar hastalığı ve beyaz cevher lezyonlarını indükleyerek demans riskini arttırdığını bulmuşlardır [149].

Araştırmamızdaki dışlama kriterlerinden biri de kontrolsüz hipertansiyon varlığı idi. Bu durum hastaların sözel ifadelerine ve poliklinik başvurularındaki anlık tansiyon ölçümlerine istinaden değerlendirilmişti. Hastaların birkaç günlük evde kan basıncı ölçüm çizelgelerinin görülüp daha ayrıntılı değerlendirme yapılmaması araştırmamızın sınırlılıkları arasında sayılabilir. Yine de MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerdeki GFR düşüklüğü ve proteinüri yüksekliğinin beraberinde kan basıncı yüksekliğini de getirdiği düşünülürse sonuçlarımızın literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir.

5.5. MMSE-E'YE GÖRE KOGNİTİF BOZUKLUĞU OLAN DİYABETİK BİREYLERİN 0-6. AYLARINDAKİ VE TÜM GRUPLAR ARASINDAKİ LİPİT PARAMETRELERİNİN VE KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNİN TARTIŞMASI

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin ilk kontrollerindeki Tg düzeyindeki yükseklik 6.aydaki kontrollerindeki düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlıdır ($p<0,01$).

Gruplar arası karşılaştırmalarda da sağlıklı kontrol grubunun Tg ölçüm ortalamalarının diğer gruplardan düşük olması anlamlıdır ($p<0,01$).

Bilişsel testleri en iyi olan kontrol grubunda Tg düzeyinin en düşük olması ve MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik grubun kontrol değerlendirmelerinde kognitif parametrelerin iyileşmesi ile Tg düzeyinin gerilemesinin birlikteliği araştırmamızın literatür verileri ile uyumlu bir sonucudur.

Plazmadaki lipit parametrelerinin normal olmasının, vasküler hastalıklardan korunmada önemli bir rol aldığı bilinmektedir. Kandaki TK, Tg ve LDL'nin yüksekliğinin, HDL'nin ise düşüklüğünün kognitif bozukluk için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir [150-152].

Dislipideminin demans patogenezindeki rolü incelendiğinde; kolesterol düzeyleri ile Amiloid Prekürsör Protein (APP) prosesi ve A β -40 toksisitesi arasında bağlantı olabileceği düşünülmüştür. APP oluşumunun yüksek kolesterolü bir ortamda daha fazla olduğu gösterilmiştir [153].

Cankurtaran ve ark., lipit profili ve demans arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yaptıkları bir çalışmada; AD, VaD, HBB ve sağlıklı olmak üzere gruplandırılan

1.251 katılımcıda; VaD hastalarında TK seviyelerinin HBB olan gruba göre yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca yüksek Tg seviyelerinin AD ve HBB ile bağlantılı olduğunu kanıtlamışlardır [150].

Lesser ve ark., yaptığı bir araştırmada; AD grubundaki bireylerde TK ve LDL düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır [154].

Whitmer RA ve ark., 1964-1973 yılları arasında 8.845 bireyin sağlık değerlendirmelerini retrospektif olarak incelemişlerdir. 721 katılımcıda, %8,2 oranında demans tespit etmişlerdir. Yüksek kolesterol yanında; sigara, hipertansiyon ve diyabetin de her birinin demans gelişim riskini arttırdığını göstermişlerdir [146].

Alonso A ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, 46-70 arası 11.151 katılımcıya bilişsel test uygulanmış, 1990-2004 yılları arasında kognitif bozukluk nedeni ile hastaneye başvuranlar incelenmiştir. Takiplerinde kognitif bozukluk nedeni ile hastane başvurusu olan bireylerde yine; sigara, hipertansiyon, diyabet ve hiperkolesterolemi gibi risk faktörleri tespit edilmiştir [147].

Moroney JT ve ark., 1991-1998 yılları arasında 1.111 demanssız katılımcıyı takip etmişlerdir. Bu kişilerin 286'sında yıllar içinde demans gelişmiştir. Demanslı kişiler diğer bireyler ile karşılaştırıldıklarında, bu kişilerin yüksek LDL düzeylerine sahip oldukları görülmüştür [155].

Solomon A ve ark., başka bir araştırmada; orta yaş grubundaki serum TK yüksekliğinin kognitif bozukluk için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir [156].

Hiperkolesteroleminin demans için risk faktörü olduğunu gösteren birçok kanıt, bilim insanlarını yüksek kolesterol seviyelerini düşürmek için kullanılan statinlerin AD tedavisinde ya da önlenmesindeki rolünü analiz etmek için araştırma yapmaya yönlendirmiştir.

Shepardson NE ve ark., yürüttüğü bir çalışmada statin kullanan AD bireylerde, beyinde APP düzeyinin gerilediğini gösteren bulgular saptamışlardır. Bu bulgular demans tedavisi için yeni bir bakış açısı kazandırmıştır [157].

Dufouil C ve ark., 9.294 katılımcıdan oluşan bir araştırma yapmışlardır. Bu kişilerin %32,4'ünde hiperlipideminin başlangıçta mevcut olduğunu görmüşlerdir.

Bireylerin %15,6'sına statin, %13,7'sine fenofibrat reçete ettiklerinde bilişsel inceleme sonuçlarına göre, lipid düşürücü ajan alan bireylerde demans gelişim riskinin daha az olduğunu ancak statinler ve fibratlar arasında ise anlamlı bir farklılık olmadığını tespit etmişlerdir [158].

Bu çalışmalardan farklı bir sonuç olarak Tan ZS ve ark. tarafından yapılan çalışmada; 5.209 katılımcı takibe alınmıştır. Bu bireylerden demans gelişen bireylerin serum TK düzeyleri ile demans gelişim riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamadığı tespit edilmiştir [159].

Ayrıca yine farklı bir bakış açısı olarak; Mielke MM ve ark., 70 yaş üzerindeki bireyleri izleme aldıklarında; yaşamın ileri dönemlerindeki yüksek kolesterol seviyelerinin azalmış kognitif bozukluk riski ile birlikte olduğunu ortaya koymuşlardır [160].

Farklı sonuçlar olmasına karşın araştırmaların genelinde dislipideminin kognitif disfonksiyon için bir risk faktörü olduğu ortadadır. Çalışmamızın bulgularında, daha iyi bilişsel fonksiyon gösteren bireylerde Tg düzeyinin düşüklüğü geçmiş veriler ile aynı doğrultuda bir bulgu iken diğer lipit parametrelerinin değerlendirilmesi için geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

5.6. MMSE-E'YE GÖRE KOĞNİTİF BOZUKLUĞU OLAN DİYABETİK BİREYLERİN 0-6. AYLARINDAKİ VE TÜM GRUPLAR ARASINDAKİ KOĞNİTİF TEST SONUÇLARININ TARTIŞMASI

Araştırmamızın bulgularında literatür bilgileri doğrultusunda glisemik kontrolün en kötü olduğu MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin (grup 1) MMSE-E'den ve MoCA'dan aldıkları toplam puanlardaki düşüklüğün diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı olması ($p=0,001$; $p<0,01$) geçmiş çalışmalar incelendiğinde beklenen bir bulguydu. Ayrıca MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerin kan şekeri regulasyonu ile iyileşen kognitif test sonuçları da literatür ile uyumluydu ve bu durum "5.2. MMSE-E'ye göre Kognitif Bozukluğu Olan Diyabetik Bireylerin 0-6. Aylardaki ve Tüm Gruplar Arası Diyabet Parametrelerinin Tartışması" kısmında ayrıntılandırılmıştı.

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireyler (grup 2) ve sağlıklı kontrol grubu (grup 3) arasında yapılan karşılaştırmalarda ise bireylerin MMSE-E ve MoCA'dan aldıkları toplam puanların değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmaması; diyabetin henüz kognitif testlere yansımadan bilişsel fonksiyon bozukluğuna yol açtığını göstermek için ekstra analizlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Burada devreye çalıştığımız belirteç (GFAP) sonuçlarının analizi girmektedir.

Daha bilinen ve yaygın yöntemlerden olan kognitif testler biliş durumunu değerlendirmede önemli bir yere sahiptir. Daha eski yöntemler olmaları nedeni ile ayrı ayrı incelendikleri ve birbirleri ile karşılaştırıldıkları birçok çalışma mevcuttur.

Bilişsel testlerin rolünü kavramak için yapılan bir meta analizde 49.000'den fazla katılımcının yer aldığı 149 çalışma arasında 11 tarama testi belirlenmiştir. Çalışmaların çoğunda test seçiminin MMSE olduğu görülmüştür. Testin demansın saptanmasına yönelik duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile; 0,81 ve 0,89 olarak saptanmıştır. Diğer testler içinden Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği'nin ise özellikle HBB tespitinde ön planda olduğu ve bu konuda 0,89 duyarlılık ve 0,86 özgüllüğü olduğu görülmüştür. Analiz sonucunda varılan sonuç; MMSE'nin demans tanısı için ön planda bir seçim ancak, MoCA'nın HBB'de en iyi alternatif olduğudur [73].

Bizler de bu bilgilerden yola çıkarak katılımcılara hem MMSE-E, hem de MoCA testlerini uyguladık. Ancak tümü eğitimsiz olan katılımcılarda MoCA'nın sağlıklı bireyler dahil herkeste “kognitif bozukluk” ile uyumlu sonuçlar verdiğini tespit ettik. Bu nedenle bilişsel testlere göre “normal” olan bireyleri belirlerken MMSE-E sonuçlarını esas olarak aldık. Testler arasındaki bu sonuç uyumsuzluğunun geçmiş çalışmalarda da gösterildiği literatür incelendiğinde görülmektedir. Bu sonuçlardan yola çıkarak testler için farklı eşik değerleri önerilmiş ancak halen tam bir standardizasyon sağlanamamıştır.

MMSE'yi ortaya atan Folstein ve ark. (1975), biliş durumu normal olan bireylerin bu testten 24 puan ve üzerinde aldıklarını belirtmişler ve testin özgüllüğünün yüksekliğine dikkat çekmişlerdir [72, 161].

Anthony ve ark. (1982) çalışmalarında MMSE’de, 23/24 eşik değeriyle demans vakalarını tespit etmeye çalıştıklarında; test için %87 duyarlık, %82 özgüllük değerleri bildirmişlerdir [162].

Kukull ve ark. (1994), yaptıkları araştırmada, 23/24 eşik değerinde testin duyarlılığını %63, özgüllüğünü ise %96 olarak bulmuşlardır [163].

Monsch ve ark. (1995), ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi kullanarak demans tanısında duyarlılığın %74, özgüllüğün %100 olarak bulunduğu MMSE eşik değerinin 25/26 olduğunu, klasik eşik değerin buraya çekilmesi gerektiğini önermişlerdir [164].

Tangalos ve ark. (1996); 185 demanslı, 227 normal bireyin yer aldığı toplam 392 katılımcı üzerinde yaptıkları bir araştırmada; 23/24 eşik değerinde testin duyarlılığını %69, özgüllüğünü ise %99 olarak saptamışlardır. Eğitim düzeyine göre düzenlenmiş eşik değerler esas alındığında duyarlılığın %82 ye çıkıp, özgüllüğün aynı kaldığını görmüşlerdir [165].

Murden ve ark. (1991), 8 yıl ve üzerinde eğitim almış bireylerde, 23/24 eşik değerinde duyarlılığın %93, özgüllüğün %100; 8 yıl ve altında eğitim almış bireylerde ise, 17/18 eşik değerinde duyarlılığın %81 ve özgüllüğün %100 olduğunu ortaya koymuşlardır [9].

Görüldüğü üzere MMSE için eğitimsiz bireylerde daha düşük eşik değerler yanlış pozitif sonuçları engelleyebilir. Bizim çalışmamızda tümü eğitimsiz olan bireylerde eşik değerin 24 olarak belirlenmesi; bilişsel olarak normal işlevdeki bazı bireyleri, kognitif bozukluk kategorisinde değerlendirmemize neden olmuş olabilir. Bulgularımızda bu konudaki yalancı pozitiflik durumunun daha çok MoCA’da olduğunu düşünmekteyiz. Tüm katılımcılarımızı kognitif disfonksiyonlu olarak değerlendiren MoCA’nın daha incelikli bilişsel işlevleri test etmeye yönelik bir test olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu testin MMSE’ye göre daha zor olduğu da tespit edilmiştir. Bu durum MoCA’nın erken evredeki bilişsel disfonksiyonlu bireyleri yakalamada avantajı olarak görülmüştür.

Nasreddine ZS, ve ark., psikometrik ölçümlerle desteklenen HBB klinik kriterlerini karşılayan 94 hasta, Alzheimer hastalığı (AD) olan 93 hasta (MMSE puanı

> veya =17) ve sağlıklı 90 hastadan oluşan tüm katılımcılara MMSE ve MoCA'yı birlikte uygulamışlardır.

MMSE'nin HBB saptamadaki duyarlılığının %18 iken, MoCA'nın HBB saptama duyarlılığının %90 olduğunu görmüşlerdir [10].

Her iki test de eğitim durumundan etkilenmekle birlikte, MoCA için; 12 yıl ve altında eğitim alan bireylerde testin eşik değerinin 24 yerine 22 olması ile ilgili öneriler de vardır. Yapılan bir meta analizde MoCA için kesim değeri 23 alınırsa yanlış pozitif sonuçlara engel olunduğu görülmüştür [11].

MMSE ve MoCA'nın karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçlarında MoCA puanlarının MMSE'ye göre daha düşük olduğu da gösterilmiştir. Her iki test de 30 puan üzerinden değerlendirilmekle birlikte, puanlar birbirine eşdeğer olmamaktadır.

219 sağlıklı kontrol, 299 HBB ve 100 AD hastasına MMSE ve MoCA testleri yapılmış, test sonuçları için yüzdeler eşitleme ile birbirleri ile karşılaştırılmıştır. HBB ve sağlıklı kontroldeki MoCA puanlarının MMSE'ye oranla daha düşük olduğu saptanmıştır. HBB ile demans arasındaki kesim noktası $MoCA \geq 17$ olarak tespit edilmiştir. Heterojen gruplarda ≥ 18 veya 19 olarak da kabul edilebileceği önerilmiştir [6].

Saczynski JS ve ark., 75 yaş üzeri 199 bireyde MoCA (0-30 aralığı) ve MMSE (0-30 aralığı) testlerini uygulamışlar, bu puanların karşılaştırması için istatistiksel bir yüzdeler eşitleme kullanmışlardır. MoCA puanları (ortalama $19,3 \pm 5,8$), MMSE puanlarından (ortalama $24,1 \pm 6,6$) daha düşük bulunmuştur. HBB için 27 ve demans için 23 olan geleneksel MMSE eşik değerlerinin sırasıyla 23 ve 17 olan MoCA puanlarına karşılık geldiği anlaşılmıştır [7].

Bergeron D ve ark., 1.492 hasta üzerinden; MMSE-MoCA karşılaştırmasını retrospektif olarak incelemişlerdir. İstatistiksel bir yöntem ile MMSE-MoCA dönüşüm tablosu oluşturmuşlardır. Demanslı bireylerde MMSE puanlarının MoCA'ya göre daha yüksek olduğunu görmüşlerdir [8].

Bizim çalışmamızda da bu bilgiler ile uyumlu olarak tüm katılımcılarda MMSE ve MoCA, 30 puan üzerinden değerlendirildiğinde; MoCA'nın tüm katılımcılarda daha düşük puanla sonuçlandığı görülmüştür. Ancak yapılan korelasyon analizi

bulgularına göre tüm gruplarda MMSE ve MoCA puanlarının pozitif yönlü birbirleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yani MMSE ve MoCA puanları birbirleri ile aynı yönde artıp azalmaktadır. Bu korelasyonun kuvveti en çok MMSE'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerde iken en az MMSE'ye göre kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireylerde dir. Bu nedenle özellikle MoCA için kesme değerlerinin eğitimsiz bireylerde yeniden belirlenmesi gerçek bilişsel disfonksiyonu olanları saptayabilmesini ve MMSE ile tanısal açıdan benzer bulgular edinilmesini sağlayabilir.

Çalışmamızda kognitif testlerdeki kesme değeri konusundaki standardizasyon zorluğu nedeni ile test puanlarını kognitif disfonksiyonlarda düzeyi yükselen GFAP parametresi ile karşılaştırdık.

GFAP, astrositlerden salınan bir proteindir. Beyindeki nöronların yaşamlarını sürdürmelerinde astrositlerin rolü büyüktür. Astrositler nöronların işlevlerine devam edebilmeleri için iyonik ortamı sağlarlar. MSS'deki hücre sel hasar, glial hücreleri etkilemektedir. Fiziksel ve kimyasal tahribatlara karşılık astrositlerde reaktif gliosis başlamaktadır. Bu durum astrositler için spesifik olan GFAP'ın aşırı ekspresyonu ile tespit edilebilmektedir. GFAP bir ara filamenttir. Astrositik süreçlerde esas olan bu protein, nöronal hasar için önemli bir göstergedir [166].

Baydaş ve ark., yaptıkları çalışmada streptozotocin ile indüklenen diyabetik ratlarda, GFAP seviyelerinin yükseldiğini tespit etmişlerdir [167].

Biz de bu bilgiler doğrultusunda araştırmamıza katılan tüm bireylerin kanlarından GFAP çalıştık. MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireylerde diyabet tedavisi sonrasında da GFAP düzeyini de kontrol ettik.

MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik grupta GFAP düzeyinin, diğer gruplardan ($p<0,05$); MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireylerdeki GFAP düzeyinin de sağlıklı bireylerden yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı olması ($p<0,05$) çalışmamızın geçmiş araştırmalar ile uyumlu bir bulgusudur. Ayrıca GFAP düzeyi ile MMSE-Toplam puanı arasında tüm gruplarda olan negatif yönlü korelasyon; GFAP düzeyi ile MoCA puanları arasında da sağlıklı bireyler

haricinde negatif korelasyon yine çalışmamızın literatür geneli incelendiğinde beklenen bir sonucudur.

Çünkü astrositler tarafından salgılanan GFAP, nörodejenerasyonda önemli bir göstergedir. Colangelo ve ark., demanslı hastaların otopsi serilerinde beyin dokuları incelendiğinde nörofibriler yumaklarının çok yakınlarında astrositlerin yer aldığını görmüşlerdir. Demanslı bireylerdeki GFAP yüksekliğinin nedenini de bu duruma bağlamışlardır [168].

Noppe ve ark., 1986 yılında yaptıkları bir çalışmada demanslı bireylerin BOS'ta ölçülen GFAP düzeyinin, bilişsel olarak normal olan bireylere göre önemli ölçüde yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu duruma demanslı bireylerin beyinlerindeki fibriler yumaklarda biriken astrosit hücrelerinin neden olduğunu da göstermişlerdir [169].

Oeckl P ve ark., 28 AD, 35 FTD, 11 PDD, 19 LBD ve 34 sağlıklı kişiden oluşan çalışmalarında, GFAP'ın tüm nörodejeneratif hastalıklarda düzeyinin arttığını ve GFAP ile MMSE skorlarının korele olduğunu göstermişlerdir [170].

Bizim sonuçlarımızdan kısmen farklı olarak; Fukuyama ve ark., 2001 yılında; yine AD bireylerde BOS'ta ölçülen GFAP düzeyinin yüksek olduğunu saptamışlardır ancak bu yükseklik ile MMSE puanları arasında anlamlı bir ilişki tespit edememişlerdir [171].

Ishiki A ve ark., 15 sağlıklı kontrol, 16 AD, 16 DLB, 15 FILD olan bireylerden oluşan çalışmalarında bilişsel disfonksiyonu olan bireylerin BOS değerlendirmelerindeki GFAP düzeylerinin, sağlıklı kontrolden yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [172].

Wallin A. ve ark., kognitif bozukluğu olan hastalarda ve ileri yaştaki kişilerde BOS'taki GFAP düzeyinin yüksek olduğunu ispatlamışlardır [173].

Crols R. ve ark., 121 demanslı bireyden 65'inde, BOS'taki GFAP düzeyinin arttığını göstermişlerdir. Bu sonucu demanslı bireylerdeki reaktif gliozise bağlamışlardır [174].

Sarah Jesse ve ark.; AD, Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJD) ve sağlıklı bireylerin BOS'unu incelediklerinde; AD ve CJD olan bireylerde GFAP düzeyinin, sağlıklı kontrolden yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. GFAP'ın önemli bir astroglial belirteç olduğunu belirtmişlerdir [175].

Abu Rumeileh ve ark., 101'i Prion Hastalığı, 40'ı AD, 72'si FTD ve 40'ı sağlıklı olan bireylerden oluşan çalışmalarında, BOS'tan GFAP çalıştıklarında, nörodejeneratif hastalığı olanlarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek GFAP düzeyleri elde etmişlerdir [176].



6. SONUÇLAR

Çalışmamızın esas çıkış noktası diyabetik hastalardaki GFAP düzeyini sağlıklı bireyler ile karşılaştırmak ve bu parametrenin diyabet tedavisi ile değişimini analiz etmektir. Ayrıca bu parametre ile kognitif test korelasyonunun olup olmadığını ve yine farklı kognitif testlerin sonuçlarının birbiri ile uyumunu değerlendirmek istemiştik.

Çalışma sonuçlarımız özet olarak ele alınırsa; diyabet parametreleri en kötü olan grupta kognitif testlerin en düşük puanda ve GFAP düzeyinin en yüksek değerde olduğu görülmüştür. Ayrıca kan şekeri regülasyonu sağlandığında diyabetik bireylerde test puanlarındaki artış ve GFAP düzeyindeki düşüş, diyabetin geri döndürülebilir bir bilişsel disfonksiyona yol açtığını göstermiştir.

GFAP'ın MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireylerde, sağlıklı bireylere göre yüksek olması ancak bu gruplar arasında kognitif test puanları arasında anlamlı bir fark olmaması; GFAP'ın henüz testlerde bozulmaya yol açmamış bilişsel disfonksiyonu ayırt etmede daha hassas bir yöntem olduğunu da ispatlamıştır.

Ayrıca MMSE ve MoCA puanlarının tüm gruplarda birbirleri ile pozitif yönde; GFAP düzeylerinin ise bu puanlar ile negatif yönde korelasyonunun olduğu görülmüştür (sağlıklı bireyler ve MoCA puanları arasındaki korelasyon hariç; bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı). Sağlıklı bireylerde MoCA ve GFAP korelasyonunun olmamasındaki nedenin, bu kişilerdeki yanlış pozitif MoCA sonuçları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

GFAP, birçok çalışmada BOS'tan çalışılmış iken bizler kandan düzey tayini yaptık. Bu durum daha kullanılabilir ve tekrarlanabilir bir ölçüm yapmamızı sağlamış ve GFAP için gelecek zamanlı çalışmalarda kognitif bozukluğu olan bireyler ve sağlıklı bireyler için karşılaştırma sağlayacak ortalama değerleri ortaya koymuştur.

Yapılan ROC analizi sonuçlarına göre MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olan diyabetik bireyler ve MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireyler arasındaki kesme değerinin 1389,555 (altında değeri olanlar grup 2, üzerinde değeri alanlar grup 1); MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu olmayan diyabetik bireyler ve sağlıklı bireyler arasındaki kesme değerinin 1031,815 (altında değeri olanlar grup 3, üzerinde değeri alanlar grup 2); MMSE-E'ye göre kognitif bozukluğu

olan diyabetik bireyler ve sağlıklı bireyler arasındaki kesme değerin 1230,6 (altında değeri olanlar grup 3, üzerinde değer alanlar grup 1) olduğu görülmektedir.

Yani alışma gruplarımızdaki sonuçlar değerlendirildiğinde GFAP için; 1389,555 üzerindeki düzeyler kognitif bozukluk açısından anlamlı; 1031,815 altındaki düzeyler ise sağlıklı bireyler açısından anlamlıdır.

Öncelikli amaçlarımız bunlar olmakla birlikte çalışmamızda katılımcıların anemi parametreleri, renal fonksiyon testleri, lipit parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri de ayrıntılı analiz edilmiştir. Bu analizler sonucunda trigliserit düzeyi yüksekliğinin, GFR yüksekliğinin ve albüminüri düşüklüğünün de iyi bir bilişsel fonksiyon ile ilişkisi olduğu g r lm ştir.

Diyabete bağlı kognitif bozukluk konusunda ileride yapılacak çalışmalar için önerilerimiz; bireylerin birkaç günlük kan şekeri ve kan basıncı ölçümlerinin, sigara alışkanlıklarının, Beden Kitle İndekslerinin ve lipid düşürücü ajan kullanıp kullanmadıklarının bilgilerinin edinilip daha fazla sayıdaki katılımcı üzerinde analizler yapılması olacaktır.

Araştırmamızda belirtilen bu verilerin olmaması ve az sayıdaki örneklem üzerinde yapılan analizler, araştırmanın belli başlı sınırlılıkları olarak sayılmakta iken, iki farklı bilişsel testin aynı anda kullanılıp sonuçlarının birbirleri ile ve GFAP ile karşılaştırılması bilime kazandırdığımız bir yenilik olarak belirtilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization, Global Report on Diabetes. 2023.
2. Baydas G, Canatan H, Turkoglu A. Comparative analysis of the protective effects of melatonin and vitamin E on streptozocin-induced diabetes mellitus. *Journal of pineal research*. 2002;32(4):225-30.
3. Baydas G, Nedzvetskii VS, Tuzcu M, Yasar A, Kirichenko SV. Increase of glial fibrillary acidic protein and S-100B in hippocampus and cortex of diabetic rats: effects of vitamin E. *European journal of pharmacology*. 2003;462(1-3):67-71.
4. Omid G, Karimi SA, Rezvani-Kamran A, Monsef A, Shahidi S, Komaki A. Effect of coenzyme Q10 supplementation on diabetes induced memory deficits in rats. *Metabolic brain disease*. 2019;34:833-40.
5. Literature sempozyum. (Erişim tarihi:18.01.2024). Available from: <https://www.literaturesempozyum.com>
6. Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC geriatrics*. 2015;15:1-9.
7. Saczynski JS, Inouye SK, Guess J, Jones RN, Fong TG, Nemeth E, et al. The Montreal cognitive assessment: creating a crosswalk with the mini-mental state examination. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(11):2370-4.
8. Bergeron D, Flynn K, Verret L, Poulin S, Bouchard RW, Bocti C, et al. Multicenter validation of an MMSE-Mo CA conversion table. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(5):1067-72.
9. Murden RA, McRae TD, Kaner S, Bucknam ME. Mini-Mental State Exam scores vary with education in blacks and whites. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1991;39(2):149-55.
10. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4):695-9.
11. Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *International journal of geriatric psychiatry*. 2018;33(2):379-88.
12. World Health Organization, The top 10 causes of death. (Erişim tarihi: 22.01.2024). Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
13. Diabetesatlas, (Erişim tarihi: 22.01.2024). Available from: <https://diabetesatlas.org/> (Erişim tarihi: 22.01.2024)
14. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'de diyabet programı 2015-2020, (Erişim tarihi: 22.01.2024). Available from: https://extranet.who.int/ncdccs/Data/TUR_D1_T%C3%BCrkiye%20Diyabet%20Program%C4%B1%202015-2020.pdf

15. Sosyal Güvenlik Kurumu Bakış Açısıyla Diyabet, Ankara, 2013.
16. Federation ID. IDF diabetes atlas ninth. Dunia: Idf. 2019;9:168.
17. Yalçın ME, Yetkin İL. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022.
18. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022.
19. Fan W, Zheng H, Wei N, Nathan DM. Estimating HbA1c from timed self-monitored blood glucose values. Diabetes Research and Clinical Practice. 2018;141:56-61.
20. Wenzlau JM, Moua O, Sarkar SA, Yu L, Rewers M, Eisenbarth GS, et al. SIC30A8 is a major target of humoral autoimmunity in type 1 diabetes and a predictive marker in prediabetes. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008;1150(1):256-9.
21. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, Hood KK, Laffel LM, Weinzimer SA, et al. Type 1 diabetes in children and adolescents: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes care. 2018;41(9):2026.
22. Liu L, Li X, Xiang Y, Huang G, Lin J, Yang L, et al. Latent autoimmune diabetes in adults with low-titer GAD antibodies: similar disease progression with type 2 diabetes: a nationwide, multicenter prospective study (LADA China Study 3). Diabetes care. 2015;38(1):16-21.
23. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non—insulin-dependent onset of disease. Diabetes. 1993;42(2):359-62.
24. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Journal of clinical investigation. 1994;94(5):1714-21.
25. Öztürk FY, Altuntas Y. Gestasyonel diabetes mellitus/gestational diabetes mellitus. Şişli Etfal Hastanesi Tip Bülteni. 2015;49(1):1.
26. Lam CS, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. European heart journal. 2018;39(30):2780-92.
27. American Diabetes Association Professional Practice Committee, American Diabetes Association Professional Practice Committee:. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2024;45(Supplement_1):S17-38.
28. McCall AL, Lieb DC, Gianchandani R, MacMaster H, Maynard GA, Murad MH, et al. Management of individuals with diabetes at high risk for hypoglycemia: An endocrine society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2023;108(3):529-62.
29. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(5):1845-59.
30. Uluslararası Hipoglisemi Çalışma Grubu. Amerikan Diyabet Derneği ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği'nin Ortak Görüş Beyanı. Diyabet Bakımı 2017; 40:155.

31. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, et al. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA1c for type 1 diabetes: a consensus report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF international, the Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the pediatric Endocrine Society, and the T1D exchange. *Diabetes care*. 2017;40(12):1622-30.
32. Amerikan Diyabet Derneği Mesleki Uygulama Komitesi. 6. Glisemik Hedefler ve Hipoglisemi: Diyabette Bakım Standartları-2024. *Diyabet Bakımı* 2024; 47:S111.
33. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(7):1335.
34. Arieff AI, Carroll HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine*. 1972;51(2):73-94.
35. Daugirdas JT, Kronfol NO, Tzamaloukas AH, Ing TS. Hyperosmolar coma: cellular dehydration and the serum sodium concentration. *Annals of internal medicine*. 1989;110(11):855-7.
36. Fulop M, Tannenbaum H, Dreyer N. Ketotic hyperosmolar coma. *The Lancet*. 1973;302(7830):635-9.
37. Rose B, Post T. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders (clinical physiology of acid base & electrolyte disorders). 5th Edition: McGraw-Hill Education. 2001:2001.
38. Barrett EJ, DeFronzo RA. Diabetic ketoacidosis: diagnosis and treatment. *Hospital Practice*. 1984;19(4):89-104.
39. Marliss EB, Ohman Jr JL, Aoki TT, Kozak GP. Altered redox state obscuring ketoacidosis in diabetic patients with lactic acidosis. *New England Journal of Medicine*. 1970;283(18):978-80.
40. Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Annals of Internal Medicine*. 1980;92(2_Part_1):227-37.
41. Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clinical endocrinology*. 2011;74(2):191-6.
42. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-86.
43. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *European journal of clinical investigation*. 2004;34(12):785-96.
44. Akbaba E, Akbaba G. Diyabetik Nefropati'ye Genel Bir Bakış An Overview of Diabetic Nephropathy. 2015.
45. Diabetes and kidney disease. (Erişim tarihi: 22.01.2024). Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/diabetes-and-kidney-disease/>
46. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43(4):817-.

47. Fiçicioğlu C, Aydın A, Haktan M, Kiziltan M. Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *The Turkish journal of pediatrics*. 1994;36(2):97-104.
48. Humphrey LL, Palumbo PJ, Butters MA, Hallett JW, Chu CP, O'Fallon WM, et al. The Contribution of Non—Insulin-Dependent Diabetes to Lower-Extremity Amputation in the Community. *Archives of internal medicine*. 1994;154(8):885-92.
49. Önmez A. Diabetes mellitus' ta mikrovasküler komplikasyonların yönetimi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2017;7(2):117-9.
50. McAllister DA, Read SH, Kerssens J, Livingstone S, McGurnaghan S, Jhund P, et al. Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2018;138(24):2774-86.
51. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59(1):8-13.
52. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes care*. 2018;41(Supplement_1):S86-104.
53. J. Larry Jameson DLK, D.L.L., Anthony S. Fauci, S-tephen L. Hauser, Joseph Loscalzo, Diabetes Mellitus Complications. In: editor. *Harrison's Principle of Internal Medicine: Mc Graw Hill Education*. 2018; 2875-83.
54. Uysal BB. *Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları*. Akademisyen Yayınevi. 2019.
55. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985;61(5):917-25.
56. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes care*. 1994;17(1):30-6.
57. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2018;391(10120):541-51.
58. Diyabet tanı ve tedavi rehberi. (Erişim tarihi: 26.01.2024). Available from: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/2023_diyabet_tani_ve_tedavi_rehberi.pdf
59. Gürvit HI. Demans sendromu. Alzheimer hastalığı ve Alzheimer-dışı demanslar. İçinde: Bahar SZ, Öge EA, editörler. *Nöroloji 1.baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004;367-415
60. Cunningham EL, McGuinness B, Herron B. Dementia. *Ulster Med J*. 2015;84(2):79-87.
61. Rodríguez JG, Gutiérrez GG. Definition and prevalence of mild cognitive impairment. *Revista espanola de geriatria y gerontologia*. 2017;52:3-6.
62. World Health Organization, Dementia. (Erişim tarihi: 26.01.2024). Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
63. Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, Ng CK. Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clinical interventions in aging*. 2015;687-93.

64. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *Jama*. 2014;312(23):2551-61.
65. Çınar N. Alzheimer hastalığında epidemiyoloji ve klinik bulgular. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2012;5(3):1-6.
66. Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2012;8(2):131-68.
67. Larson EB. Risk factors for cognitive decline and dementia. UpToDate, Waltham, MA. 2016.
68. Birliği AP. Ruhsal bozuklukların tanısı ve sayımsal el kitabı. Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı (Çev.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 2013:129-31.
69. American Psychiatric Association DS, American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American psychiatric association; 2013.
70. Yavuz BB. Geriatrik değerlendirme ve testler. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2007;14(1):5-17.
71. Breton A, Casey D, Arnaoutoglou NA. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *International journal of geriatric psychiatry*. 2019;34(2):233-42.
72. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-98.
73. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2015;175(9):1450-8.
74. Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler Jr DJ, Jacobson MW, Dale AM, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Structural neuroimaging in the detection and prognosis of pre-clinical and early AD. *Behavioural neurology*. 2009;21(1-2):3-12.
75. Kim SH, Seo SW, Yoon DS, Chin J, Lee BH, Cheong HK, et al. Comparison of neuropsychological and FDG-PET findings between early-versus late-onset mild cognitive impairment: A five-year longitudinal study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2010;29(3):213-23.
76. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2016;15(7):673-84.
77. Brenner M. Role of GFAP in CNS injuries. *Neuroscience letters*. 2014;565:7-13.
78. Chmielewska N, Szyndler J, Makowska K, Wojtyna D, Maciejak P, Płaźnik A. Looking for novel, brain-derived, peripheral biomarkers of neurological disorders. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2018;52(3):318-25.
79. Liddelow SA, Barres BA. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity*. 2017;46(6):957-67.
80. Mouser PE, Head E, Ha KH, Rohn TT. Caspase-mediated cleavage of glial fibrillary acidic protein within degenerating astrocytes of the Alzheimer's disease brain. *The American journal of pathology*. 2006;168(3):936-46.

81. Wang J, Zou Q, Han R, Li Y, Wang Y. Serum levels of Glial fibrillary acidic protein in Chinese children with autism spectrum disorders. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2017;57:41-5.
82. Steinacker P, Al Shweiki MR, Oeckl P, Graf H, Ludolph AC, Schönfeldt-Lecuona C, et al. Glial fibrillary acidic protein as blood biomarker for differential diagnosis and severity of major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2021;144:54-8.
83. Rosenkranz MA, Dean III DC, Bendlin BB, Jarjour NN, Esnault S, Zetterberg H, et al. Neuroimaging and biomarker evidence of neurodegeneration in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;149(2):589-98.
84. Herrmann H, Aebi U. Intermediate filament assembly: fibrillogenesis is driven by decisive dimer-dimer interactions. *Current opinion in structural biology*. 1998;8(2):177-85.
85. Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, Blennow K, Cappa S, Chiotis K, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *The Lancet Neurology*. 2017;16(8):661-76.
86. Caselli RJ. Current issues in the diagnosis and management of dementia. In *Seminars in neurology* 2003 (Vol. 23, No. 03, pp. 231-240). Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. 2003.
87. Morris JC. Dementia update 2003. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2003 Oct 1;17(4):245-58.
88. Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Rissanen S, Vatanen A, Viramo P, Sulkava R. Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74(6):720.
89. Clarfield AM. The reversible dementias: do they reverse?. *Annals of internal medicine*. 1988 Sep 15;109(6):476-86.
90. White H. Weight change in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 1998; 2:110.
91. Lauque S, Arnaud-Battandier F, Gillette S, Plaze JM, Andrieu S, Cantet C, et al. Improvement of weight and fat-free mass with oral nutritional supplementation in patients with Alzheimer's disease at risk of malnutrition: a prospective randomized study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(10):1702-7.
92. Hanson LC, Ersek M, Gilliam R, Carey TS. Oral feeding options for people with dementia: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(3):463-72.
93. Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJ, Forbes S. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane database of systematic reviews*. 2015(4).
94. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003;290(15):2015-22.
95. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, Reynish E, Thomas D, Andrieu S, et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: A 1-year randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(2):158-65.

96. Pitkälä KH, Pöysti MM, Laakkonen ML, Tilvis RS, Savikko N, Kautiainen H, et al. Effects of the Finnish Alzheimer disease exercise trial (FINALEX): a randomized controlled trial. *JAMA internal medicine*. 2013;173(10):894-901.
97. Graff MJ, Adang EM, Vernooij-Dassen MJ, Dekker J, Jönsson L, Thijssen M, et al. Community occupational therapy for older patients with dementia and their care givers: cost effectiveness study. *Bmj*. 2008;336(7636):134-8.
98. Woods B, Rai HK, Elliott E, Aguirre E, Orrell M, Spector A. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane database of systematic reviews*. 2023;(1).
99. Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Darby AL. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1997;58(5):212-7.
100. Mendez MF. Frontotemporal dementia: therapeutic interventions. *Dementia in Clinical Practice*. 2009;24:168-78.
101. Pijnenburg YA, Sampson EL, Harvey RJ, Fox NC, Rossor MN. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *International journal of geriatric psychiatry*. 2003;18(1):67-72.
102. Chow TW, Mendez MF. Goals in symptomatic pharmacologic management of frontotemporal lobar degeneration. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*. 2002;17(5):267-72.
103. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Griggio S, Bava A. Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: a 24-month follow-up of 68 patients. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*. 2003;18(4):205-14.
104. Fellgiebel A, Müller MJ, Hiemke C, Bartenstein P, Schreckenberger M. Clinical improvement in a case of frontotemporal dementia under aripiprazole treatment corresponds to partial recovery of disturbed frontal glucose metabolism. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2007;8(2):123-6.
105. Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: managing safety concerns. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(9):900-6.
106. Goforth HW, Konopka L, Primeau M, Ruth A, O'Donnell K, Patel R, et al. Quantitative electroencephalography in frontotemporal dementia with methylphenidate response: a case study. *Clinical EEG and neuroscience*. 2004;35(2):108-11.
107. Huey ED, Garcia C, Wassermann EM, Tierney MC, Grafman J. Stimulant treatment of frontotemporal dementia in 8 patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69(12):1981.
108. Eğitimsizler için mini mental test. (Erişim tarihi: 27.01.2024). Available from: <https://www.ftronline.com/egitimsizler-icin-mini-mental-test/>
108. Luchsinger JA, Zetterberg H. Tracking the potential involvement of metabolic disease in Alzheimer's disease—Biomarkers and beyond. *International Review of Neurobiology*. 2020;154:51-77.

109. Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, Fisher SJ. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2009;297(1):E194-201.
110. Eğitimsizler için mini mental test. Available from: <https://www.ftronline.com/egitimsizler-icin-mini-mental-test/> (Erişim tarihi: 24.01.2024)
111. Daviglus ML, Plassman BL, Pirzada A, Bell CC, Bowen PE, Burke JR, et al. Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science. *Archives of neurology*. 2011;68(9):1185-90.
112. McCrimmon RJ. *Lancet*. 2012;379(9833):2291-9
113. Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(2):108-14.
114. Montreal bilişsel değerlendirme. (Erişim tarihi: 25.01.2024). Available from: <https://www.ftronline.com/montreal-bilissel-degerlendirme/>
115. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocrine reviews*. 2008;29(4):494-511.
116. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurología (English Edition)*. 2017;32(8):523-32.
117. Carone M, Asgharian M, Jewell NP. Estimating the lifetime risk of dementia in the Canadian elderly population using cross-sectional cohort survival data. *Journal of the American Statistical Association*. 2014;109(505):24-35.
118. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. *Annals of neurology*. 2010;67(1):114-21.
119. Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990–2010: a systematic review and analysis. *The Lancet*. 2013;381(9882):2016-23.
120. Mercy L, Hodges JR, Dawson K, Barker RA, Brayne C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology*. 2008;71(19):1496-9.
121. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *Journal of diabetes investigation*. 2013;4(6):640-50.
122. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, et al. Glucose levels and risk of dementia. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(6):540-8.
123. Van Elderen SG, De Roos A, De Craen AJ, Westendorp RG, Blauw GJ, Jukema JW, et al. Progression of brain atrophy and cognitive decline in diabetes mellitus: a 3-year follow-up. *Neurology*. 2010;75(11):997-1002.

124. Wolffenbuttel BH, Wouters HJ, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The many faces of cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Mayo clinic proceedings: innovations, quality & outcomes*. 2019;3(2):200-14.
125. Agnoletti D, Zhang Y, Czernichow S, Galan P, Hercberg S, Safar ME, et al. Fortification of vitamin B12 to flour and the metabolic response. In *Flour and breads and their fortification in health and disease prevention*. Academic Press. 2011: 437-449.
126. Vogel T, Dali-Youcef N, Kaltenbach G, Andres E. Homocysteine, vitamin B12, folate and cognitive functions: a systematic and critical review of the literature. *International journal of clinical practice*. 2009;63(7):1061-7.
127. Smith AD, Smith SM, De Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PloS one*. 2010;5(9):e12244.
128. Chan A, Remington R, Kotyla E, Lepore A, Zemianek J, Shea TB. A vitamin/nutriceutical formulation improves memory and cognitive performance in community-dwelling adults without dementia. *The journal of nutrition, health & aging*. 2010;14:224-30.
129. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, E. Nichols T, Smith SM, et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(23):9523-8.
130. Blasko I, Hinterberger M, Kemmler G, Jungwirth S, Krampla W, Leitha T, et al. Conversion from mild cognitive impairment to dementia: influence of folic acid and vitamin B12 use in the VITA cohort. *The journal of nutrition, health & aging*. 2012;16:687-94.
131. Hogervorst E, Kassam S, Kridawati A, Soni M, Xin X, Shifu X, et al. Nutrition research in cognitive impairment/dementia, with a focus on soya and folate. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2017;76(4):437-42.
132. Haupt M, Kurz A. Reversibility of dementia in hypothyroidism. *Zeitschrift fur die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*. 1993;48(12):609-13.
133. Kinuya S, Michigishi T, Tonami N, Aburano T, Tsuji S, Hashimoto T. Reversible cerebral hypoperfusion observed with Tc-99m HMPAO SPECT in reversible dementia caused by hypothyroidism. *Clinical nuclear medicine*. 1999;24(9):666-8.
134. Constant EL, De Volder AG, Ivanoiu A, Bol A, Labar D, Seghers A, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(8):3864-70.
135. Smith CD, Ain KB. Brain metabolism in hypothyroidism studied with ³¹P magnetic-resonance spectroscopy. *The Lancet*. 1995;345(8950):619-20.
136. Register CO. Annual Report, Volume 1: Dialysis and Renal Transplantation. Canadian Institute for Health Information, Ottawa. 1999.
137. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes care*. 1992;15(7):815-9.

138. Barzilay JI, Fitzpatrick AL, Luchsinger J, Yasar S, Bernick C, Jenny NS, et al. Albuminuria and dementia in the elderly: a community study. *American journal of kidney diseases*. 2008;52(2):216-26.
139. Joosten H, Izaks GJ, Slaets JP, de Jong PE, Visser ST, Bilo HJ, et al. Association of cognitive function with albuminuria and eGFR in the general population. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2011;6(6):1400.
140. Tseng TJ, Yen YT, Yang YH, Chen YH, Chan TC. Association between the occurrence of albuminuria and the risk of early dementia among older people upon health examination: a community-based cohort study in Taiwan. *Bmj Open*. 2020;10(12):e041664.
141. Yamasaki K, Hata J, Furuta Y, Hirabayashi N, Ohara T, Yoshida D, et al. Association of albuminuria with white matter hyperintensities volume on brain magnetic resonance imaging in elderly Japanese—the Hisayama study—. *Circulation Journal*. 2020;84(6):935-42.
142. Mehta D, Pimentel DA, Núñez MZ, Abduljalil A, Novak V. Subclinical albuminuria is linked to gray matter atrophy in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2014;63(11):1390-7.
143. Wong EY, Herbert J. Raised circulating corticosterone inhibits neuronal differentiation of progenitor cells in the adult hippocampus. *Neuroscience*. 2006;137(1):83-92.
144. Freedman BI, Sink KM, Hugenschmidt CE, Hughes TM, Williamson JD, Whitlow CT, et al. Associations of early kidney disease with brain magnetic resonance imaging and cognitive function in African Americans with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;70(5):627-37.
145. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review. *Current hypertension reports*. 2017;19:1-6.
146. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005;64(2):277-81.
147. Alonso A, Mosley T, Gottesman R, Catellier D, Sharrett AR, Coresh J. Risk of dementia hospitalization associated with cardiovascular risk factors in midlife and older age: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009.
148. Verdelho A, Madureira S, Ferro JM, Basile AM, Chabriat HC, Erkinjuntti T, et al. Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non disabled elderly. The LADIS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007.
149. Skoog I, Nilsson L, Persson G, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *The Lancet*. 1996;347(9009):1141-5.
150. Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Dagli N, Cankurtaran ES, Ariogul S. Are serum lipid and lipoprotein levels related to dementia?. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2005;41(1):31-9.

151. Solfrizzi V, Panza F, D'introno A, Colacicco AM, Capurso C, Basile AM, et al. Lipoprotein (a), apolipoprotein E genotype, and risk of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2002;72(6):732-6.
152. Suryadevara V, Storey SG, Aronow WS, Ahn C. Association of abnormal serum lipids in elderly persons with atherosclerotic vascular disease and dementia, atherosclerotic vascular disease without dementia, dementia without atherosclerotic vascular disease, and no dementia or atherosclerotic vascular disease. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2003;58(9):M859-61.
153. Van Duijn CM, Stijnen T. Risk factors for Alzheimer's disease: overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. *International journal of epidemiology*. 1991;20(Supplement_2):S4-12.
154. Lesser G, Kandiah K, Libow LS, Likourezos A, Breuer B, Marin D, et al. Elevated serum total and LDL cholesterol in very old patients with Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2001;12(2):138-45.
155. Moroney JT, Tang MX, Berglund L, Small S, Merchant C, Bell K, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *Jama*. 1999;282(3):254-60.
156. Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology*. 2007 Mar 6;68(10):751-6.
157. Shepardson NE, S.G., Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Archives of neurology*. 2011;68(10):1239-44.
158. Shepardson NE, S.G., Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. review of epidemiological and preclinical studies. *Arch Neurol* 2011; 68:1239
159. Dufouil C, Richard F, Fievet N, Dartigues JF, Ritchie K, Tzourio C, et al. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. *Neurology*. 2005;64(9):1531-8.
160. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, Wilson PW, Kiel DP, Tocco M, et al. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(9):1053-7.
161. Mielke MM, Zandi PP, Sjögren M, Gustafson D, Östling S, Steen B, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology*. 2005;64(10):1689-95.
162. Folstein M, Anthony JC, Parhad I, Duffy B, Gruenberg EM. The meaning of cognitive impairment in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1985;33(4):228-35.
163. Anthony JC, LeResche L, Niaz U, Von Korff MR, Folstein MF. Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychological medicine*. 1982;12(2):397-408.
164. Kukull WA, Larson EB, Teri L, Bowen J, McCormick W, Pfanschmidt ML. The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *Journal of clinical epidemiology*. 1994;47(9):1061-7.

164. Monsch AU, Foldi NS, Ermini-Fünfschillin DE, Berres M, Taylor KI, Seifritz E, et al. Improving the diagnostic accuracy of the Mini-Mental State Examination. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1995;92(2):145-50.
165. Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, Petersen RC, Kokmen E, Kurland LT, et al. The Mini-Mental State Examination in general medical practice: clinical utility and acceptance. In *Mayo Clinic Proceedings* 1996. Elsevier. 1996;71(9): 829-837.
166. Baydas G, Nedzvetskii VS, Tuzcu M, Yasar A, Kirichenko SV. Increase of glial fibrillary acidic protein and S-100B in hippocampus and cortex of diabetic rats: effects of vitamin E. *European journal of pharmacology*. 2003;462(1-3):67-71.
167. Baydas G, Sonkaya E, Tuzcu M, Yasar A, Donder E. Novel role for gabapentin in neuroprotection of central nervous system in streptozotocine-induced diabetic rats. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2005;26(4):417-22.
168. Colangelo AM, Alberghina L, Papa M. Astroglisis as a therapeutic target for neurodegenerative diseases. *Neuroscience letters*. 2014;565:59-64.
169. Noppe M, Crols R, Andries D, Lowenthal A. Determination in human cerebrospinal fluid of glial fibrillary acidic protein, S-100 and myelin basic protein as indices of non-specific or specific central nervous tissue pathology. *Clinica chimica acta*. 1986;155(2):143-50.
170. Oeckl P, Halbgebauer S, Anderl-Straub S, Steinacker P, Huss AM, Neugebauer H, et al. Glial fibrillary acidic protein in serum is increased in Alzheimer's disease and correlates with cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;67(2):481-8.
171. Fukuyama R, Izumoto T, Fushiki S. The cerebrospinal fluid level of glial fibrillary acidic protein is increased in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease patients and correlates with severity of dementia. *European neurology*. 2001;46(1):35-8.
172. Ishiki A, Kamada M, Kawamura Y, Terao C, Shimoda F, Tomita N, et al. Glial fibrillar acidic protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal lobar degeneration. *Journal of neurochemistry*. 2016;136(2):258-61.
173. Wallin A, Blennow K, Rosengren LE. Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid of patients with dementia. *Dementia*. 1996;7(5):267-72.
174. Noppe M, Crols R, Andries D, Lowenthal A. Determination in human cerebrospinal fluid of glial fibrillary acidic protein, S-100 and myelin basic protein as indices of non-specific or specific central nervous tissue pathology. *Clinica chimica acta*. 1986;155(2):143-50.
175. Jesse S, Steinacker P, Cepek L, Arnim CV, Tumani H, Lehnert S, et al. Glial fibrillary acidic protein and protein S-100B: different concentration pattern of glial proteins in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009;17(3):541-51.
176. Abu-Rumeileh S, Steinacker P, Polisch B, Mammana A, Bartoletti-Stella A, Oeckl P, et al. CSF biomarkers of neuroinflammation in distinct forms and subtypes of neurodegenerative dementia. *Alzheimer's research & therapy*. 2020;12:1-5.