



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BAKIRKÖY DR SADI KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE**  
**ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Yıldız Okuturlar

**DİYABETİK HASTALARDA KOGNİTİF**  
**FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emre Çakır**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nazmiye Özlem Harmanakaya Kaptanoğulları**

**İSTANBUL-2018**

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitim süresince her türlü desteği benden esirgemeyen, her ne olursa olsun yanımda olan, kişiliği ve bilgisi ile örnek aldığım hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Özlem HARMANKAYA KAPTANOĞULLARI'na,*

*Eğitim sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini benden eksik etmeyen SBÜ İç Hastalıkları Kliniği Ana Bilim Başkanı Prof. Dr. Abdülbağı KUMBASAR'a*

*Eğitim süresince mesleki gelişimime katkıda bulunan, İç Hastalıkları Kliniği Eğitim sorumlusu Doç. Dr. Yıldız OKUTURLAR'a, eğitim görevlisi Mehmet HURŞİTOĞLU'na ve üzerimde emeği geçen burada saymadığım tüm hocalarıma,*

*Uzmanlık eğitimim sürecinde her konuda bilgi ve deneyimlerini eksik etmeyen Uzmanlarıma,*

*Tez hastalarımı toplamama yardımcı olan Dr.Sogol SADRİ, Dr. Kubilay KARABOYUN, Dr. Gamze GÜLÇİÇEK, Dr. Gamze ERGÜN, Dr. Tunahan ŞAHİN'e,*

*Dört yıl boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,*

*Mesleki yaşamım boyunca bana her türlü desteği veren eşim Fidan ÇAKIR'a,*

*Ve burada saymadığım, üzerimde emeği olan herkese teşekkürlerimi sunarım...*

*Dr. Emre Çakır*

*İstanbul - 2018*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
KISALTMALAR .....	vii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	ix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. DİABETES MELLİTUS .....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Tanı ve Sınıflama .....	2
2.1.3. Epidemiyoloji .....	4
2.1.4. Etyopatogenez .....	5
2.2. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI .....	5
2.2.1. Diyabetin akut komplikasyonları .....	5
2.2.1.1. Hipoglisemi.....	5
2.2.1.2. Hiperglisemi.....	6
2.2.2. Diyabetin kronik komplikasyonları .....	6
2.2.2.1. Diyabetin kronik komplikasyonlarının patogenezi.....	6
2.3. DİYABETİN KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ.....	7
2.3.1. Tip 2 Diyabette Nörokognitif Bozukluğa Yol Açan Etkenler .....	8
2.3.1.1. Hiperglisemi.....	8

2.3.1.2.	Hipoglisemi.....	9
2.3.1.3.	Vasküler risk faktörleri .....	9
2.3.1.4.	Sosyodemografik özellikler .....	10
2.3.1.5.	Hiperinsülinemi ve insülin direnci.....	10
<b>3.</b>	<b>MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>12</b>
<b>4.</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>14</b>
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>19</b>
<b>6.</b>	<b>SONUÇ .....</b>	<b>22</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>23</b>

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.....	3
Tablo 2. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	3
Tablo 3. Eğitimsizler İçin Mini Mental Test.....	13
Tablo 4. Diyabetik ve kontrol grubunun demografik ve Laboratuvar verileri.....	14
Tablo 5. Diyabet ve kontrol grubunun HbA1c ve yaş ortalamaları .....	15
Tablo 6 Diyabete göre kognitif fonksiyon derecesinin karşılaştırılması .....	15
Tablo 7. Tüm hastaların MMSE'ye göre karşılaştırması .....	16
Tablo 8. Yaş grupları arasında MMSE düzeyi için ikili karşılaştırmalar .....	17
Tablo 9. Diyabetik Hastalarda Kognitif Fonksiyonların Karşılaştırılması .....	18

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Yaşa Özel Tip2 DM Sıklığı ..... 4



## KISALTMALAR

MMSE	: Mini mental test
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi
DKA	: Diyabetik ketasidoz
OAD	: Oral antidiabetik
AGE	: İleri glikolizasyon Ürünleri
VCI	: Vasküler kognitif bozukluk
DM	: Diyabetes Mellitus
VaD	: Vasküler Demans
KH	: Karbonhidrat
MAPT	: Mikrotübüle bağlı protein tau
Tip1 DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
Tip2 DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Diyabet kognitif yetersizlik ve demans için bağımsız bir risk faktörüdür. Biz çalışmamızda diyabet ve kontrol grubunda kognitif fonksiyonları Mini Mental Test(MMSE) ile inceledik ve diabetik hastalarda kognitif durumun yaş, cinsiyet, diyabetin süresi, insülin kullanımı ve HbA1c düzeyiyle olan ilişkisini araştırdık.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamıza Ocak 2017- Eylül 2017 tarihleri arasında Diyabet ve Genel Dahiliye polikliniğimize başvuran 50 -70 yaş arası diyabet tanısı konulan 50 hasta alındı. Benzer yaş ve demografik özelliklere sahip diyabet tanısı dışlanan 50 hasta da kontrol grubuna alındı. Her iki gruba da MMSE uygulandı. Diyabetik grupta kognitif fonksiyonların yaş, cinsiyet, diyabetin süresi, insülin kullanımı ve HbA1c ile ilişkisi araştırıldı.

**Bulgular:** Diyabetik hastalarda MMSE skoru kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır( $p<0,001$ ). Ayrıca diyabetik hastalardaki kognitif yetmezliğin diyabetin süresi ve HbA1c düzeyiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Yaş, cinsiyet ve insülin kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Sonuç:** Diyabet potansiyel birçok mekanizmayla kognitif yetmezlik ve demans için risk faktörüdür. Rutin pratiğimizde diyabetik hastalarda kognitif yetmezlik ve demans için tarama yapılmamaktadır; ancak erken dönemde kognitif yetmezliği saptanırsa medikal tedavi ve kognitif egzersizlerle kognitif yetmezliğin demansa ilerlemesini engellenebilir.

## ABSTRACT

**Introduction and Aims:** Diabetes is an independent risk factor for cognitive impairment and dementia. In our study, we investigated cognitive functions in the diabetes and control group with Mini Mental State Examination (MMSE). We analyzed the association of cognitive status with age, sex, duration of diabetes, insulin use and HbA1c in diabetic patients.

**Materials and Methods:** Fifty patients with diabetes diagnosed between the ages of 50 and 70 who applied to our Diabetes and General Internal Medicine Clinics between January 2017 and September 2017 were included. Fifty patients with non-diabetes diagnosed with similar age and demographic characteristics were included in the control group. MMSE was applied to both groups. In the diabetic group, cognitive functions were investigated in relation with age, gender, duration of diabetes, insulin usage and HbA1c.

**Results:** The MMSE score in diabetic patients was lower than the control group ( $p < 0.05$ ). In addition, cognitive impairment in diabetic patients was associated with duration of diabetes and HbA1c level. There wasn't significant difference was found between cognitive impairment and age, sex, insulin use.

**Conclusion:** Diabetes is a risk factor for cognitive impairment and dementia with many possible mechanisms. In the routine, there is no screening for cognitive impairment and dementia in diabetic patients; but if we detect early cognitive impairment, we can prevent cognitive impairment progression to dementia with medical treatment and cognitive exercises.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet majör sağlık sorunudur. Diyabetli hasta sayısı 1980 yılında 108 milyon iken 2014 yılında 422 milyona ulaşmıştır(1). Diyabetin periferik sinir sistemine olan etkileri açıkça saptanmış olmasına rağmen santral sinir sistemine etkisi tam olarak açıklanamamıştır(2). Tip 2 Diyabetes Mellitus(Tip 2 DM) yaşlı hastalarda hızlanmış kognitif bozulma, hafif kognitif yetmezlik, Alzheimer ve vasküler demansı içeren artmış demans riskiyle ilişkilidir(3). Diyabetin kognitif fonksiyon üzerindeki ılımlı etkisi bile önemli halk sağlığı sonuçları taşır(4).

Diyabet kognitif yetmezlikte risk faktörü olmasına rağmen; diyabetik hastalarda rutin poliklinik pratiğinde kognitif fonksiyonlar incelenmemektedir. Klinikte demans erken saptanırsa diyabeti kontrol ederek ve kognitif egzersizlerle demans önlenabilir.

MMSE(Mini Mental Test), Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında geliştirilmiştir. MMSE dünyada kognitif yetmezliği saptamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu test için herhangi bir ekipmana ihtiyaç duymamaktadır ve kısa bir eğitimle herhangi bir sağlık çalışanı tarafından kolaylıkla uygulanabilir.

Diyabetik hastalarda diyabetin süresi, diyabetin kontrol altında olması mikrovasküler komplikasyonların kognitif bozulma üzerine etkisi çalışmalarda tam olarak gösterilememiştir(5). Biz bu çalışmamızda diyabetik hastalarda ve kontrol grubunda kognitif fonksiyonların karşılaştırılmasını ve diyabetik hastalarda kognitif durumun yaş, cinsiyet, diyabetin süresi, HbA1c düzeyi ve insülin kullanımı ile ilişkisini araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİABETES MELLİTUS

#### 2.1.1. Tanım

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisine karşı hücrel ve metabolizma defektleri nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Hastalığın, akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönemde tedavisi pahalı ve kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) sekellerinden korunmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi şarttır(6).

#### 2.1.2. Tanı ve Sınıflama

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri Tablo-1 de görülmektedir(6).

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır.

Tablo-2’de özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır(6). Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.

**Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri**

	Aşikar DM	İzole IFG <sup>(**)</sup>	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
<b>APG</b> (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
<b>OGTT 2.stPG</b> (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
<b>Rastgele PG</b>	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
<b>A1C<sup>(***)</sup></b>	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

\*\*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile "mg/dl" olarak ölçülür. "Aşikar DM" tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken "İzole IFG", "İzole IGT" ve "IFG + IGT" için her iki kriterin bulunması şarttır. <sup>(\*\*)</sup>2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. <sup>(\*\*\*)</sup>Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glükosillenmiş hemoglobin A<sub>1c</sub>, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

**Tablo 2. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması**

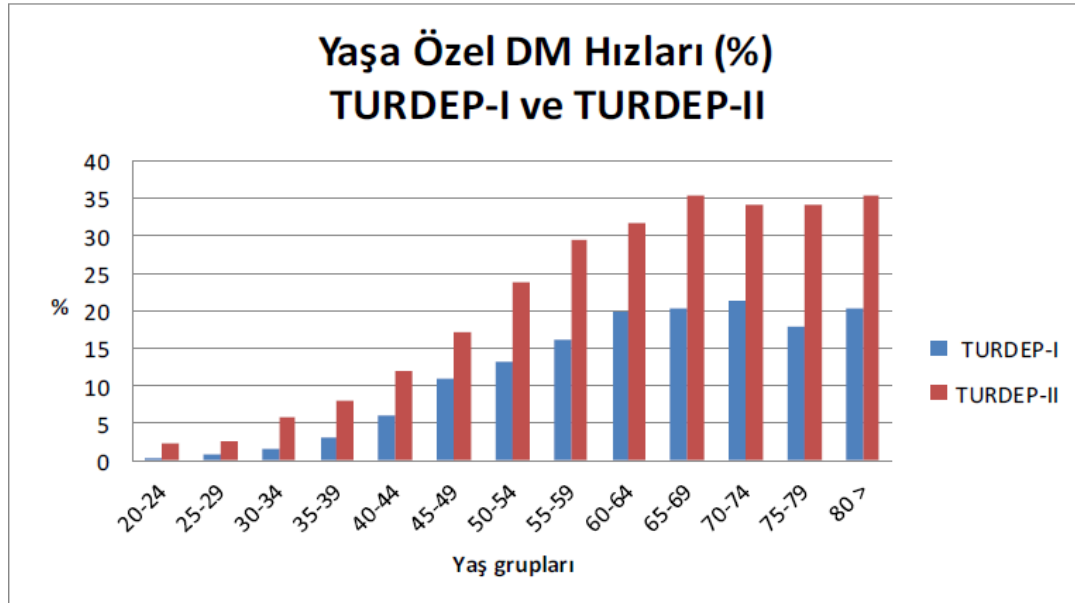
<b>I. Tip 1 diyabet</b> (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β-hücre yıkımı vardır)	
A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
<b>II. Tip 2 diyabet</b> (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
<b>III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)</b> Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.	
<b>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</b>	
<p><b>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1)</li> <li>• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</li> <li>• 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3)</li> <li>• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</li> <li>• 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5)</li> <li>• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</li> <li>• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)</li> <li>• 9. Kromozom, CEL (MODY8)</li> <li>• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</li> <li>• 11. Kromozom, INS (MODY10)</li> <li>• 8. Kromozom, BLK (MODY11)</li> <li>• Mitokondriyal DNA</li> <li>• 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leprechaunism</li> <li>• Lipoatrofik diyabet</li> <li>• Rabson-Mendenhall sendromu</li> <li>• Tip A insülin direnci</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrokalkülöz pankreatopati</li> <li>• Hemokromatoz</li> <li>• Kistik fibroz</li> <li>• Neoplazi</li> <li>• Pankreatit</li> <li>• Travma/pankreatektomi</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>D. Endokrinopatiler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akromegali</li> <li>• Aldosteronoma</li> <li>• Cushing sendromu</li> <li>• Feokromositoma</li> <li>• Glukagonoma</li> <li>• Hipertiroidi</li> <li>• Somatostatinoma</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>	<p><b>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atipik anti-psikotikler</li> <li>• Anti-viral ilaçlar</li> <li>• β-adrenerjik agonistler</li> <li>• Diazoksid</li> <li>• Fenitoin</li> <li>• Glukokortikoidler</li> <li>• α -İnterferon</li> <li>• Nikotinik asit</li> <li>• Pentamidin</li> <li>• Proteaz inhibitörleri</li> <li>• Tiyazid grubu diüretikler</li> <li>• Tiroid hormonu</li> <li>• Vacor</li> <li>• Diğerleri (post transplant diyabet)</li> </ul> <p><b>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-insülin reseptör antikolları</li> <li>• "Stiff-man" sendromu</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>G. Diyabette ilişkili genetik sendromlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alström sendromu</li> <li>• Down sendromu</li> <li>• Friedreich tipi ataksi</li> <li>• Huntington korea</li> <li>• Klüfelter sendromu</li> <li>• Laurence-Moon-Biedl sendromu</li> <li>• Miyotonik distrofi</li> <li>• Porfiria</li> <li>• Prader-Willi sendromu</li> <li>• Turner sendromu</li> <li>• Wolfram (DIDMOAD) sendromu</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>H. Enfeksiyonlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konjenital rubella</li> <li>• Sitomegalovirus</li> <li>• Koksaki B</li> <li>• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</li> </ul>

HNF-1α: Hepatosit nükleer faktör-1α, MODY1-10: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10), HNF-4α: Hepatosit nükleer faktör-4α, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1β: Hepatosit nükleer faktör-1β, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virüsü, DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Son 20 yılda tüm dünyada DM(Diabetes Mellitus) prevalansı dramatik olarak artmıştır. DM' ye ölüm raporları içerisinde yer verilemediğinden mortaliteye etkisi olduğundan daha az hesaplanmakta ve gerçek rakamı yansıtmamaktadır. Buna rağmen DM birçok ülkede ölüme neden olan ilk beş hastalık içerisinde yer almaktadır. Diyabetli hasta sayısı 1980 yılında 108 milyon iken 2014 yılında 422 milyona ulaşmıştır. 18 yaş üstü diabet prevalansı 1980 yılında %4.7 iken, 2014 verilerine göre %8.5 dir(1). Şu anda tip 1 ve tip 2 diyabet, dünyada küresel olarak en yaygın görülen bulaşıcı olmayan hastalıklardan biridir. Birçok farklı popülasyonda; sağlıksız beslenme, obezite, fiziksel inaktivite, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı hızla artmaktadır.

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



**Şekil 1. Yaşa Özel Tip2 DM Sıklığı**

TURDEP-I' den yaklaşık 12 yıl sonra aynı merkezlerde gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında diyabet prevalansı %90 artarak %13.7' ye ulaştığı gösterilmiştir(8). Şekil-1 de görüldüğü gibi TURDEP-II' de her yaş grubundaki diyabet sıklığı artmıştır ve TURDEP-II çalışması verilerine göre 40-44 yaş

grubundan itibaren nüfusun en az %10' u diyabetlidir. TURDEP-I' de ise %10'nun üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktaydı. Buna dayanarak Türkiye'de diyabetin 1998 yılına göre yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı düşünülebilir. TURDEP çalışmaları tip 2 diyabetin ülkemiz için büyüyen bir halk sağlığı problemi olduğunu ortaya koymuştur.

#### **2.1.4. Etyopatogenez**

DM' nin tüm tiplerinde temel özellik hiperglisemi olmakla birlikte, hiperglisemiye neden olan fizyopatolojik mekanizmalar farklıdır. Tip 1 DM' nin etyopatogenezinde mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) b-hücre yıkımı söz konusudur(6). Tip 2 DM de ise iki temel fizyopatoloji vardır; insülin direnci ve insülin sekresyonunda azalma. Tip2 DM çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar(6).

## **2.2. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI**

### **2.2.1. Diyabetin akut komplikasyonları**

Diyabetin akut komplikasyonları hipoglisemi ve hiperglisemi komaları (diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz, hiperglisemik nonketotik koma) olarak gruplanabilir(6).

#### **2.2.1.1. Hipoglisemi**

Kan glukoz düzeyinin 50 mg/dL' den düşük olmasıdır. Kan glukozunda düşme sıklıkla insülin kullanan hastalarda insülin tedavisinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Ancak bazı oral antidiyabetik (OAD) ilaçların (en başta sülfonilüre grubu) kullanımı sırasında da hipoglisemi oluşabilir (6).

### 2.2.1.2. Hiperglisemi

Hiperglisemi iki şekilde görülmektedir;

**a) Diyabetik ketoasidoz:** Diyabetik ketoasidoz (DKA) insülin ile insülin karşıtı hormonlar arasındaki dengenin insülin aleyhine bozulması sonucu oluşur. DKA, anyon açığı yüksek hiperglisemi, ketoz ve asidozun birlikte oluşudur. Enfeksiyonlar, stres, araya giren hastalıklar, insülin yetersizliği başlıca hiperglisemi nedenleridir.(9)

**b) Hiperosmolar hiperglisemik durum:** Ketoasidoz olmaksızın, aşırı hiperglisemi, yüksek plazma hiperosmolaritesi, dehidratasyon ile karakterize bir sendromdur(6).

### 2.2.2. Diyabetin kronik komplikasyonları

Diyabetin kronik komplikasyonları birçok organ sistemini etkileyebilir ve diyabetle ilişkili morbidite ve mortalite sebebidir. Kronik komplikasyonlar vasküler ve non vasküler olarak ikiye ayrılır. Vasküler komplikasyonlar da ayrıca mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık) olarak ikiye ayrılır. Nonvasküler komplikasyonlar gastroparezi, seksüel disfonksiyon ve deri değişiklikleri gibi problemlerdir(5).

#### 2.2.2.1. Diyabetin kronik komplikasyonlarının patogenezi

Kronik hiperglisemi diyabetik komplikasyonların gelişmesinde önemli bir etyolojik faktör olmasına rağmen hangi mekanizmayla hücre ve organ disfonksiyonuna yol açtığı bilinmemektedir. 4 farklı hipotez ortaya sunulmuştur: artmış intrasellüler glikasyon son ürünleri, artmış poliol yolağı, protein kinaz c aktivasyonu, artmış hekzozamin yolağı. Bu değişim süreci ile çeşitli hücre gruplarından (endotel, mezengial hücreler, monosit /makrofaj hücreleri vs) birçok mediatörün salınmasına (sitokinler, büyüme faktörleri, vs) neden olur. Mikroçevrede oluşmaya başlayan patofizyolojik süreç birçok sistem ve dokunun içine katıldığı global bir patofizyolojik süreç haline dönüşür. Bu süreçle beraber oksidatif sistemin aktivasyonu sonucu oluşan bileşikler komplikasyonlardan sorumlu olabilir(9).

### 2.3. DİYABETİN KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ

Demans hastaların hafıza, düşünme, davranış ve günlük yaşam aktivitelerini etkileyen bir sendromdur. Demans alt tiplerinden en sık Alzheimer hastalığı görülmekte olup, nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklarla karakterize primer nörodejeneratif bir hastalık olarak kabul edilir. Vasküler demans ise ikinci en sık demans sendromudur ve küçük damar hastalığı ile giden inme ve kronik beyin iskemileri sonrasında görülür. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2012’de demans tanısı hasta sayısı 35.6 milyon iken, bu sayının 2030’da 65.7’ye ve 2050 yılında da 115.4 milyona çıkması öngörülmektedir. Bu nedenle demans önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Diyabet hastalarında kognitif bozukluklar ve demans riskinin arttığı bilinmektedir(5-10-11). Yapılan birçok çalışmada diyabetik hasta popülasyonunda, diyabetik olmayanlara göre demans sıklığı yüksek bulunmuştur(5). Dikkat çekici bir şekilde Tip 2 DM’ de bozulmuş kognitif fonksiyonlar prediyabetik evrede de etkilenmiş olarak bulunmuştur(12-13). Bu durum prediyabetik evrede başlayan glukoz intoleransının kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan birçok çalışmada, diyabet ile demans arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Yapılmış olan 18 çalışmanın incelendiği bir meta analizde diyabetin demansın tüm türlerini ortalama 1.7 kat arttırdığı gösterilmiştir(5). Ayrıca demans ve normal yaşlanmanın arasında kabul edilen hafif kognitif bozukluk insidansı da diyabetlilerde artmıştır (14).

Diyabet için beyin de hedef organlardan birisidir. Diyabet hastalarında iskemik beyin lezyonları artmıştır. Asemptomatik serebral infarktlar bile özellikle yaşlı popülasyonda kognitif fonksiyonları olumsuz etkilemektedir. Tüm diyabet hastalarında inme riski 1.5- 2 kat artmakla birlikte, HbA1c düzeyinde %1’ lik artış, inme riskinde 1.5-2 kat artışla ilişkili olarak saptanmıştır(15).

DM mikrovasküler endotelial hücreleri etkileyerek, kan-beyin bariyerinde bozulmaya yol açmakta ve bu durum nörodejenerasyonla sonuçlanmaktadır(16). Endotel hücrelerinde bozulma kognitif fonksiyonlarda bozulmaya sebebiyet verebilir(17).

Tip1 DM ve Tip2 DM' li bireyler hastalar kognitif fonksiyonlar açısından kıyaslandığında yaş, cins, tahmini IQ eşleştirilmiş gruplarda, T2DM' lilerde daha belirgin kortikal atrofi ve derin ak maddede daha fazla lezyonlar saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada bu hastalarda artmış makrovasküler komplikasyon ve ateroskleroz sıklığı ve oluşumunda daha fazla risk faktörü (hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, obezite ve hipertansiyon) saptanmış olup, mikrovasküler komplikasyonlar daha az sıklıkla görülmüştür(18). Bu da Tip2 DM' de kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın patogenezinde azalmış insülin sensitivitesi ve makrovasküler komplikasyonların da rolü olduğunu düşündürmektedir.

### **2.3.1. Tip 2 Diyabette Nörokognitif Bozukluğa Yol Açan Etkenler**

Diyabet ve demans arasındaki ilişkinin mekanizması henüz net olarak ortaya konamamıştır. Ancak diyabetle ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri, glukoz toksisitesi, insülin rezistansı ve inflamasyon gibi nedenlerin yanı sıra demografik ve sosyoekonomik nedenler ve genetik faktörlerin her iki hastalıkta da farklı patolojik süreçleri tetiklediği düşünüldüğünde bu ilişkinin multifaktöryel olduğu düşünülebilir (19).

#### **2.3.1.1. Hiperglisemi**

Hem tip 1 hem 2 diyabetlilerde hiperglisemi kognitif fonksiyonlarda anormalliklerle ilişkilendirilmiştir. Hiperglisemi osmotik etkilerinden, oksidatif strese ve ileri glikolizasyon ürünleri (AGE) oluşturarak nöronal hasara sebebiyet verebilir.

Proteinler yüksek glukoz konsantrasyonları ile karşılaştıklarında AGE oluşur ve bu AGE' ler moleküler oksijene bir elektron vererek reaktif oksijen molekülü oluşumunu tetikler(20). Bu AGE' ler aynı zamanda endotelin-1 aracılığıyla vazokonstriksiyonu artırarak endotel hasarı yapabilir ve serbest oksijen radikallerini arttırabilir(19).

DM' de serbest oksijen radikallerinin üretiminin artması, antioksidan savunma mekanizmalarının azalması ve lipid peroksidasyonu nedeniyle oksidatif stres artmaktadır(19). Oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve AGE üzerinden DM' ye ait mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır(14).

Tip2 DM hastalarında yapılan çalışmalarda diyabet süresi ve yüksek HbA1c düzeyleri ile kognitif fonksiyonlar arasında ilişki bulunmuştur(21-22). Bu sonuçlar DM ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

### **2.3.1.2. Hipoglisemi**

Akut hipoglisemi diyabet tedavisinin bir yan etkisidir ve hipoglisemi beyin fonksiyonlarının bozulmasına sebebiyet vermektedir. Şiddetli hipoglisemi hipokampus ve serbral korteksde bulunan öğrenme ve hafıza merkezlerinde nöron hasarına yol açabilmektedir(23). Glukoz reperfüzyonu ile aktive olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz hipogliseminin kendisinden bağımsız olarak nöron hasarından sorumlu tutulmuştur(24).

Rekürren hipoglisemi gelişen hastalarda kognitif yıkım oranının 1,5-2 kat arttığı gösterilmiştir. Ağır hipoglisemide nöron ölümü ve trombosit agregasyonu ile birlikte olan fibrinojen oluşumunun kognitif yıkım sürecini hızlandırabileceği de bildirilmiştir (25).

Tip2DM' li yaşlı popülasyonda yapılan bir çalışmada şiddetli hipogliseminin demans riskini arttırdığı saptanmıştır(26).

### **2.3.1.3. Vasküler risk faktörleri**

Vasküler kognitif bozukluk (VCI), vasküler hafif kognitif bozukluktan başlayarak vasküler demans (VaD)' a kadar kognitif yıkım süreçlerinin geniş bir yelpazesini oluşturur. VaD' in doğası karmaşıktır. En yaygın patogenezleri birden fazla büyük damar infarktı, tek stratejik yerleşmiş infarkt, birden fazla bazal ganglion ve beyaz cevher lakünleri veya geniş periventriküler beyaz cevher lezyonlarıdır. Periventriküler beyaz-cevher lezyonları en sık radyolojik prezentasyon formudur(27,28). Demansların beşte birine serebrovasküler patolojilerin ve hastalığın heterojen spektrumlu bir bozukluğu olan damarla ilgili demanslar neden olur(29). VaD Alzheimer Hastalığı' ndan sonra en yaygın ikinci demans bozukluğudur. VaD' ın prevalansı 65-85 yaş arasında katlanarak artar(28). DM' ye VaD geliştirmesinde daha yüksek risk atfedilir(30).

VaD açısından APO e4' ün homozigot taşıyıcıları daha yüksek risk taşırlar (31,32). Gözlemsel çalışmalar, diyabetli hastalarda Alzheimer dışındaki diğer

demans türlerinin görülme sıklığında artış göstermiştir (33,34,35). MAPT (mikrotübüle bağlı protein tau) VaD ile ilişkilendirilmiştir(36). DM, iskemik inme ve küçük damar hastalığı ve VaD gibi bazı koşullar için bir risk faktörüdür(37,38).

DM ile ilişkili risk faktörleri obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve enflamatuvar durumlardır (37,39,40).

Diyabetli hastaların beyinlerinde görülen ak maddede hiperintensite ve subkortikal atrofi gibi değişikliklerin, beyindeki küçük damarlarda oluşan dejenerasyona bağlı olabileceği öne sürülmüştür (41).

#### **2.3.1.4. Sosyodemografik özellikler**

Yaş, cinsiyet, etnik köken, eğitim düzeyi diyabet ve kognitif bozukluklar ile ilişkili durumlardır. Yapılan çalışmalarda 65 yaş üstü diyabetiklerde kognitif bozukluğun daha aşikar olduğunu göstermiştir(42).

Sosyoekonomik durum ve etnik köken diyabet, vasküler hastalık, vasküler risk faktörleri ve demans insidansını etkilemektedir. Özellikle hastaların tedaviye uyumu ve erişimi sosyoekonomik durumla oldukça ilişkilidir(43,44). Son olarak yaşam tarzı örnek olarak; sigara kullanımı, fiziksel aktivite ve diyet de T2 DM için kognitif bozukluk ve demans gelişimi ile ilişkilidir(45,46).

#### **2.3.1.5. Hiperinsülinemi ve insülin direnci**

Diyabetteki obezitenin hiperinsülinemi ve insülin direncinde payı vardır. İnsülin asetilkolin sentezini düzenler ve böylece demansta kognitif işlevleri etkiler. İnsülin direnci insülinin kan beyin bariyerine geçişini azaltarak, beyin dokusundaki rolüne engel olur. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, kısmen vasküler hastalık tarafından aracılık edilen kognitif işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Uzun süreli hiperinsülineminin, kan-beyin bariyeri ve beyindeki insülin reseptörlerinin azalan ekspresyonu ile insüline bozulmuş cevaba neden olması sonucunda beyin omurilik sıvısı ve beyin dokuları içine, insülin taşınmasını inhibe ettiği bulunmuştur(47). Bu değişiklikler, muhtemelen bir nöroglial enerji krizi ile öğrenme ve hafıza oluşumunda eksikliklere neden olur (48,49). Yüksek seviyelerdeki plazma insülini, insülin ve amiloid beta proteininin her ikisini parçalayan insülin indirgeyici enzimi etkiler, doğrudan rekabet yoluyla amiloid beta proteininin bozulmasını sınırlayarak

amiloid birikimini provoke eder(47). Bununla birlikte, beyin-omurilik sıvısındaki düşük insülin düzeyleri ile insülin ve insülin-benzeri büyüme faktörü-1'e yetersiz cevap bu taşıyıcı proteinlerin taşınmasını inhibe eder ve amiloid beta proteininin temizlenmesini azaltır (50).



### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Ocak 2017-Eylül 2017 tarihleri arasında Diyabet ve Genel Dahiliye polikliniğimize başvuran 50 -70 yaş arası diyabet tanısı konulan 50 hasta alındı. Benzer yaş ve demografik özelliklere sahip diabet tanısı dışlanan 50 hasta da kontrol grubuna alındı. Çalışmaya 50 diyabetik ve 50 kontrol grubu olmak üzere 100 hasta alındı. Kontrol grubunu dahiliye polikliniğimize başvuran herhangi bir kronik hastalığı olmayan hastalar oluşturmaktadır. Her iki grup da eğitim seviyesine göre ilkokul ve ortaokul düzeyindeydi.

Mental retardasyon, psikotik bozukluk, duygudurum bozukluğu, demans, deliryum ve diğer amnestik bozukluklardan birine sahip olan, akut serebrovasküler ve nörolojik hastalık, ciddi göz sorunları olan, üst ekstremitelerini kullanamayan, teste oryante olamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. MMSE diyabetik ve nondiyabetik hastalara uygulandı. Her bir hasta için test ortalama 5-10 dakika sürmektedir. MMSE Tablo.3 de gösterilmiştir.

Biz kognitif değerlendirme için; MMSE skoru  $\geq 27$  normal kognitif fonksiyon, 21-26 hafif kognitif yetmezlik, 11-20 orta kognitif yetmezlik,  $\leq 10$  ciddi kognitif yetmezlik kriterini kullandık. Biz bu kritere uyarak hastaları sınıflandırdık.

Diyabetik hastalar yaşa göre 50-56, 57-63, 64-70 olmak üzere 3 gruba; HbA1c düzeyine göre 7 altı , 7-8, 8 üstü olmak üzere 3 gruba ve insulin kullanımına göre de 2 gruba ayrılarak gruplar kendi içlerinde karşılaştırılmıştır.

**İstatistik:** Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır(ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum). Bağımsız ve normal dağılıma uygun olmayan ikiden fazla sürekli değişken arasındaki ilişki Kruskal Wallis testi ile incelenmiştir. Bağımsız ve normal dağılıma uygun olmayan iki sürekli değişken arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Ki-Kare (ya da uygun yerlerde Fisher Exact test) kullanılmıştır. Uygulanan tanı testlerini gücünü incelemek için Duyarlılık, Özgüllük hesaplamaları yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc Statistical Softwareversion

12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

**Tablo 3. Eğitimsizler İçin Mini Mental Test**

## 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 kaçı?	-----	8. Bulduğunuz semtin adı nedir?	-----
4. Hangi gündeyiz?	-----	9. Bulduğunuz bina neresidir?	-----
5. Şu an sabah mı, öğle mi, akşam mı?	-----	10. Bu binada kaçını 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 nesnelere isimleri nelerdir? Hastaya etrafındaki nesnelere 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)			
-----			

Eran T, Dier E, Gungen C et al (1999) Int. Symp. on Neurophys. & Neurophysiol. Ass. of Mezzland Behavioral Disorders

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



[www.wufronline.com](http://www.wufronline.com)

Yazarın ve düzenleme: Dr. Ender Saltık 2016

## 4. BULGULAR

Diyabet ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri Tablo.4 de özetlenmiştir.

Diyabet ve kontrol grubu arasında demografik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Diyabet ve kontrol grubunun kognitif fonksiyon derecesinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,001$ ) [tablo.6]. Diyabetik hastaların MMSE skorları değerlendirildiğinde; 27 hastanın (%54) normal kognitif fonksiyon ( $MMSE \geq 27$ ), 23 hastanın (%46) hafif kognitif yetmezliği ( $MMSE 21-26$ ) olduğu saptanmıştır. Ciddi kognitif yetmezlik diyabetik grupta yoktu. Kontrol grubunun MMSE skorları değerlendirildiğinde; 44 kişinin (%88) normal kognitif fonksiyon ve 6 kişinin (%12) hafif kognitif yetmezliği olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda da ciddi kognitif yetmezlik saptanmamıştır.

**Tablo 4. Diyabetik ve kontrol grubunun demografik ve Laboratuvar verileri**

		kontrol		diabet	
		n	%	n	%
diyabet süresi	1-4yıl	0	,00	13	26,00
	5-9yıl	0	,00	12	24,00
	10yılıüstü	0	,00	25	50,00
tedavi	OAD	0	,00	23	46,00
	İNSULİN	0	,00	27	54,00
hba1c derece	7altı	50	100,00	15	30,61
	7-8	0	,00	11	22,45
	8üstü	0	,00	23	46,94
yaş	50-56	22	44,00	17	34,00
	57-63	18	36,00	17	34,00
	64-70	10	20,00	16	32,00
cinsiyet	kadın	35	70,00	33	66,00
	erkek	15	30,00	17	34,00
eğitim süresi	ilkokul	43	86,00	43	86,00
	ortaokul	7	14,00	7	14,00

**Tablo 5. Diyabet ve kontrol grubunun HbA1c ve yaş ortalamaları**

	kontrol		diyabet	
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
Yas_numeric	58,06	5,51	59,10	6,35
HbA1c	5,64	0,26	8,21	2,26

**Tablo 6 Diyabete göre kognitif fonksiyon derecesinin karşılaştırılması**

	Kognitif Fonksiyon Derecesi		p
	Normal kognitif fonksiyon	Kognitif yetmezlik	
	N (%)	N (%)	
<b>Kontrol</b>	44 (62,0)	6 (20,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diabet</b>	27 (38,0)	23 (79,3)	

Kognitif Fonksiyon Derecesi ile Diyabet arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Fisher's Exact  $p < 0,001$ ). Normal kognitif fonksiyonu olanların çoğunluğunu %62'sini diyabeti olmayanlar oluştururken, kognitif yetmezliği olanların çoğunluğunu %79,3'ünü diyabetikler oluşturmaktadır.

**Tablo 7. Tüm hastaların MMSE'ye göre karşılaştırması**

		Ort. $\pm$ SS	p
<b>Diyabet</b>	<b>Yok</b>	27,8 $\pm$ 1,8	<b>0,006*</b>
	<b>Var</b>	26,4 $\pm$ 3,9	
<b>Diyabet Süresi</b>	<b>1-4yıl</b>	27,7 $\pm$ 2,02	0,058**
	<b>5-9yıl</b>	27,1 $\pm$ 2,02	
	<b>10yılıüstü</b>	25,4 $\pm$ 5,1	
<b>İnsulin Bağımlı</b>	<b>Yok</b>	27,4 $\pm$ 1,7	<b>0,039*</b>
	<b>Var</b>	25,6 $\pm$ 5,1	
<b>Yaş</b>	<b>50-56</b>	27,8 $\pm$ 1,7	<b>0,010**</b>
	<b>57-63</b>	27,4 $\pm$ 2,1	
	<b>64-70</b>	25,7 $\pm$ 5,1	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	27,01 $\pm$ 1,9	0,913*
	<b>Erkek</b>	27,3 $\pm$ 1,9	
<b>Eğitim Düzeyi</b>	<b>ilkokul</b>	27,2 $\pm$ 1,9	0,232*
	<b>ortaokul</b>	26,4 $\pm$ 7,1	

Diyabet e göre MMT dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Mann-Whitney U  $p < 0,05$ ). Diyabetik olmayanlarda MMT ortalaması daha yüksektir.

İnsulin kullanımına göre MMT dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Mann-Whitney U  $p < 0,05$ ). İnsulin kullanmayanlarda MMT ortalaması daha yüksektir.

Yaşa göre MMSE dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Kruskal Wallis  $p < 0,05$ ). Aşağıdaki Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; 50-56 ve 64-70 arasında MMSE dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Mann-Whitney U  $p < 0,016$  Bonferroni düzeltmesi). Yaşa göre MMSE

düzeyleri incelendiğinde 50-56 yaş gurubunda olan olguların 57-63 yaş ve 63-70 yaş gurubunda olan olgulara göre MMSE düzeylerinin daha yüksek olduğu ve 57-63 yaş gurubunda olan olguların MMSE düzeylerinin 64-70 yaş gurubunda olan olgulara göre MMSE düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Diğer bir ifadeyle yaş ilerledikçe MMSE düzeyi düşmektedir. Eğitim düzeyi ve cinsiyet ile MMSE dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

**Tablo 8. Yaş grupları arasında MMSE düzeyi için ikili karşılaştırmalar**

Yaş	p
50-56 vs. 57-63	0,439
50-56 vs. 64-70	<b>0,003</b>
57-63 vs. 64-70	0,027

Diyabetik hastalar yaşa göre 3 yaş grubuna ayrıldı: 50-56 (n:17), 57-63(n:17), 64-70(n:16). 3 yaş grubu ile kognitif fonksiyon derecesi arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Diyabetik hastalar diyabet süresine göre 3 gruba ayrıldı: 1-4 yıl(n:13), 5-9 yıl(n:12), 10 yıl ve üstü(n:25). Diyabet olanlarda kognitif fonksiyon derecesine göre diyabet süresi dağılımlarında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır(p=0,043). Kognitif yetmezliği olanların %69,6'sının diyabet süresi 10 yıl ve üzeri iken kognitif fonksiyonu normal olanlarda bu oran %33,3' tür. Kognitif fonksiyonu normal olanların %37'sinin diyabet süresi 1-4 yıl iken kognitif yetmezliği olanlarda bu oran %13 olarak saptanmıştır. Kognitif fonksiyonu normal olanların %29,6' sının diyabet süresi 5-9 yıl iken kognitif yetmezliği olanların %17,4'ünün diyabet süresi 5-9 yıl olduğu saptanmıştır.

Diyabetik olanlarda kognitif fonksiyon derecesi'ne göre HbA1c dağılımlarında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır(p=0,042). Kognitif fonksiyonu normal olanların %46,2'sinin HbA1c derecesinin 7 altında iken kognitif yetmezliği olanlarda bu oran %13,0' dir. Kognitif yetmezliği olanların %56,5' inin HbA1c derecesinin 8 üstü olduğu ve kognitif fonksiyonları normal olanların %35,5' inin HbA1c derecesinin 8 üstü olduğu saptanmıştır. Kognitif yetmezliği olanların

%30,4'inin HbA1c derecesinin 7-8 olduğu ve normal kognitif fonksiyonu olanlarda bu oranın %15,4 olduğu saptanmıştır.

Cinsiyet ve eğitim düzeyi ile kognitif fonksiyon derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

**Tablo 9. Diyabetik Hastalarda Kognitif Fonksiyonların Karşılaştırılması**

		<b>Kognitif Fonksiyon Derecesi</b>				
		<u>Normal kognitif fonksiyon</u>		<u>Hafif kognitif yetmezlik</u>		<b>p<sup>1</sup></b>
		<b>N (%)</b>		<b>N (%)</b>		
<b>Diyabet Süresi</b>	<b>1-4yıl</b>	10	37,0	3	13,0	<b>0,043</b>
	<b>5-9yıl</b>	8	29,6	4	17,4	
	<b>10 yıl üstü</b>	9	33,3	16	69,6	
<b>İnsulin Bağımlı</b>	<b>Yok</b>	16	59,3	7	30,4	0,052
	<b>Var</b>	11	40,7	16	69,6	
<b>Hba1c Derece</b>	<b>7altı</b>	12	46,2	3	13,0	<b>0,042</b>
	<b>7-8</b>	4	15,4	7	30,4	
	<b>8üstü</b>	10	38,5	13	56,5	
<b>Yaş</b>	<b>50-56</b>	11	40,7	6	26,1	0,100
	<b>57-63</b>	11	40,7	6	26,1	
	<b>64-70</b>	5	18,5	11	47,8	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	18	66,7	15	65,2	1,00
	<b>Erkek</b>	9	33,3	8	34,8	
<b>Hba1c</b>		7,7±2,3		8,8±2,05		<b>0,031</b>

## 5. TARTIŞMA

Demans geriatric popülasyonda görülen yaygın bir problemdir. Her yıl 4.6 milyon yeni demans tanısı konulmaktadır ve her 20 yılda bir demanslı hasta sayısı ikiye katlanarak sıklığının artacağı tahmin edilmektedir. Diyabet potansiyel birçok mekanizmayla kognitif yetmezliği ve demansa dönüşümü arttırabilir. Bunlar; insülin rezistans sendromu, beyindeki insülin hemostaz bozukluğu, hiperinsülinemi, ileri glikozilasyon ürünleri, hiperglisemidir. Herhangi mekanizmayla diyabet her yaş grubunda özellikle de geriatric yaş grubunda demans riskini arttırmaktadır. Diyabet ile ilgili kognitif bozulma sadece vasküler kaynaklı bir bozulmadan kaynaklanmaz aynı zamanda diyabet astositik hücreleri de etkileyerek demansa katkıda bulunabilir(51). Diyabet sadece hafif kognitif yetmezlik için risk faktörü değil aynı zamanda yetmezlikten demansa ilerlemesi için de bir risk faktörüdür. İlerleyen dönemlerde hafif kognitif yetmezliği olan olgular ileri kognitif yetmezliğe ve demansa kadar ilerleyebilirler. Bu progresyonu önceden kestirmek demansı önleme ve tedavi etme açısından önemlidir. Biz bu nedenle 50 -70 yaş arası göreceli olarak genç hasta popülasyonunu inceledik ve diyabetik popülasyonda hafif kognitif yetmezliği de araştırdık.

Biz çalışmamızda diyabetin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini inceledik. Kognitif fonksiyonları değerlendirirken MMSE testini kullandık. Demans tanısı için cut-off değeri bir çok çalışmada 23 olarak belirlenmiştir. Ancak biz çalışmamızda cut-off değeri 27 olarak belirleyerek hafif kognitif yetmezliği de saptamayı amaçladık.

Bizim çalışmamızda diyabet ve kontrol grubunun kognitif fonksiyon derecesinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptadık. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner ve ark. yaptığı çalışma derlemelerinde 10 çalışmanın 7 sinde diyabetik hasta popülasyonunda diyabetik olmayan kontrol grubuna göre Alzheimer ve vasküler demans sıklığının artmış olduğu saptanmıştır(5). Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA ve ark. yaptığı bir başka çalışmada 65 yaş üstü kadın hasta popülasyonuna MMSE, Digital sembol testi, Trial B test uygulamışlar ve sonuç olarak diyabetik popülasyonda üç test skorunun da düşük olduğunu

saptamışlardır(10). Bizim çalışmamızda bu çalışmalarla uyumlu olarak diyabetik popülasyonda MMSE skoru kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır.

Gao Y, Xiao Y, Miao R ve ark yaptığı çalışmada demans ve hafif kognitif yetmezlik hastalarını retrospektif olarak taramışlardır. Bu çalışmada diyabetik hasta popülasyonunda genel popülasyona göre hafif kognitif yetersizlik sıklığı artmış olarak bulunmuştur (52). Bizim çalışmamızda da diyabetik popülasyonda hafif kognitif yetersizlik prevalansı daha sık olarak saptanmıştır.

Crum RM, Anthony JC ve ark yaptığı bir çalışmada MMSE skorlarını eğitim düzeyine göre incelemişlerdir ve MMSE skoru ortalamasını 9 yıl ve üstü eğitim alanlarda 29, 5-8 yıl eğitim alanlarda 26, 0-4 yıl eğitim alanlarda 22 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada eğitim düzeyi ile MMSE skoru arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Eğitim düzeyi arttıkça MMSE skoru yükselmekteydi(53). Biz çalışmamızda ilkokul ve ortaokul seviyesinde hasta seçimi yaptığımızdan dolayı bu etkeni ortadan kaldırmış oluyoruz.

Alencar RC, Cobas RA, Gomes MB' nin yaptığı bir çalışmada diyabetik hasta popülasyonunda MMSE skorlarını diyabetin süresi ile karşılaştırmışlardır ve diyabet süresi ile MMSE skoru arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır(54). Biz çalışmamızda yukarıdaki çalışmayla uyumlu olarak diyabetin süresi ile kognitif yetersizlik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadık.

Alencar RC, Cobas RA, Gomes MB' nin yaptığı bir çalışmada diyabetik hasta popülasyonunda MMSE skorlarıyla HbA1c düzeylerini karşılaştırmışlardır ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır(54). Biz çalışmamızda bu çalışmaya zıt olarak HbA1c düzeyi ile kognitif fonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptadık.

Maggi S, Limongi F, Noale M. ve ark ve Okereke OI, Kang JH, Cook NR ve ark 'nın yaptığı bir başka çalışmada HbA1c seviyesi ile kognitif fonksiyonlar arasında bizim çalışmamızla uyumlu olarak istatistiksel anlamlı bir fark saptanmıştır(21-22). HbA1c düzeyi ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki yeni çalışmalarla desteklenmedikçe henüz tartışmalıdır.

Okereke OI, Kang JH, Cook NR ve ark yaptığı çalışmada Tip2 DM' li hastalarda kognitif fonksiyonları MMSE testi gibi kognitif fonksiyonları ölçen TICS (Telephone Interview for Cognitive Status) testi ve sözel bellek testi ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada cinsler arasında bizim çalışmamızla uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(22).

Maggi S, Limongi F, Noale M ve ark yaptığı derleme çalışmasında yaşlı popülasyonda kognitif bozukluk kadınlarda daha sık saptanmış olup, bu da diyabetik erkeklerin mortalitesinin daha yüksek olmasına bağlanmıştır( 21).

MMSE uygulanması demansı erken dönemde saptayabilir. Erken dönemde demans tespit edilen hastalarda komorbid durumları tedavi ederek ve kognitif egzersizlerle demans önlenabilir.

Çalışmamızın en büyük artısı eğitim seviyesi, yaş gibi MMSE skoruna etki edebilecek etkenler açısından homojen olmasıydı.

MMSE kognitif fonksiyonları tek başına yeterli bir şekilde değerlendirmesine rağmen Montreal bilişsel değerlendirme testi, Weschler hafıza testi, iz sürme testi, saat çizme testi gibi kognitif fonksiyonları değerlendiren birçok test vardır. Çalışmamızın kısıtlamalarından birisi kognitif fonksiyonları ölçmede sadece MMSE testini kullanmamızdır. Çalışmamızda demansa sebep olabilecek metabolik bozukluklar ve beyin yapısal anomalileri ekarte edilmemiştir. Vitamin B12 ölçümü, lipid profili, TSH, BT ve MRI eklenerek tasarlanan çalışmalar demansa sebep olabilecek sekonder sebepleri ekarte edebilir.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak diyabet kognitif yetmezlik için bağımsız bir risk faktörüdür. Rutin pratikte diyabetik hastalar kognitif fonksiyonlar için değerlendirilmemektedir. Diyabetik hastalardaki hafif kognitif yetmezliği erken evrede saptanabilirse ve tedavi edilirse hafif kognitif yetmezliğin demansa ilerlemesi engellenebilir.



## 7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization ;Diabetes
2. Arvanitakis Z, Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, Bennett DA. Diabetes and its function in different cognitive systems in older individuals without dementia. *Diabetes Care*. 2006; 29(3): 560-65.
3. Velayudhan L, Poppe M, Archer N, Proitsi P, Brown RG, et al., The risk of developing dementia in people with diabetes and mild cognitive impairment. *Br J Psychiatry*. 2010; 196(1): 36-40.
4. Whitmer RA. Type 2 diabetes and the risk of cognitive impairment and dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007; 7(5): 373-80.
5. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006; 5:64-74.
6. TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu; 6. Baskı, Bayt Bilimsel Araştırmalar, Ankara. 2013.
7. Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi(TURDEP)-1
8. Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi(TURDEP)-2
9. Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition ;Endocrinology (p 2275-2310)
10. Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA, Rolka DB, Blackwell TL, Narayan KM, Cummings SR. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*. 2000; 160:174-80.

11. Reijmer YD, Van Den Berg E, Ruis C, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; 26:507-19.
12. Messier C, Tsiakas M, Gagnon M, Desrochers A. Effect of age and glucoregulation on cognitive performance. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010; 32:809-21.
13. Reijmer YD, Van Den Berg E, Ruis C, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; 26:507-19.
14. Zhao X, Tan Y, Bao J et al. Clinical observation on relationship between insulin resistance and mild cognitive impairment. *Stroke Nerv Dis.* 2009;16:155–8.
15. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 2070–80
16. Strachan MWJ, Deary IJ, Ewing FME, Frier BM. Is type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus associated with an increased risk of cognitive dysfunction? *Diabetes Care.* 1997; 20: 438–45
17. Gold SM, Dziobek I, Sweat V et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007; 50: 711–19.
18. Brands AMA, Biessels GJ, Kappelle LJ et al. Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 23: 343–50.
19. 12. Ninomiya T. Diabetes mellitus and dementia: *Curr Diab Rep* 2014;14:487.
20. Gillery P, Monboisse J, Maquart F, Borel J. Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes & Metabolism.* 1988; 14 (1): 25.

21. Maggi S, Limongi F, Noale M et al. Diabetes as a risk factor for cognitive decline in older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009; 27: 24–33.
22. Okereke OI, Kang JH, Cook NR, et al. Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in two large cohorts of community dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56: 1028– 1036.
23. Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, Fisher SJ. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297:194-201
24. Suh SW, Gum ET, Hamby AM, Chan PH, Swanson RA. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest*. 2007;117:910-8.
25. . Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;177:125-134.
26. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009; 301:1565-72.
27. Hyer L, Damon J, Nizam Z. Vascular cognitive impairment: perspective and review. *The Journal of Psychiatry* 2007;35(3):325-64.
28. Özbabalık D, Arslantaş D, Elmacı NT [Internet]. The epidemiology of vascular dementia [cited 2015 Dec 20]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/geriatrics/the-epidemiology-of-vascular-dementia>.
29. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(9):2672-713.
30. Ninomiya T. Diabetes mellitus and dementia. *Curr Diab Rep* 2014;14(5):487.

31. Nilsson K, Gustafson L, Nornholm M, Hultberg B. Plasma homocysteine, apolipoprotein E status and vascular disease in elderly patients with mental illness. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(1):129-35
32. Chuang YF, Hayden KM, Norton MC, Tschanz J, Breitner JC, Welsh-Bohmer KA, et al. Association between APOE epsilon4 allele and vascular dementia: The Cache County study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29(3):248-53.
33. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig* 2013;4(6):640-50.
34. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies. The Honolulu-Asia Aging study. *Diabetes* 2002;51(4):1256-62.
35. Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, Solomon A, Tuomilehto J, Winblad B, et al. Diabetes, Alzheimer 5 Euras J Fam Med 2016;5(1):1-8 disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology* 2010;75(13):1195-202.
36. Ning M, Zhang Z, Chen Z, Zhao T, Zhang D, Zhou D, et al .Genetic evidence that vascular dementia is related to Alzheimer's disease: genetic association between tau polymorphism and vascular dementia in the Chinese population. *Age Ageing* 2011;40(1):125-8.
37. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 2013;80(4):844-66.
38. Mankovsky BN, Ziegler D. Stroke in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(4):268-87.
39. Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-

American elderly men. the Honolulu-Asia Aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(10):2255-60.

40. 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.
41. Akisaki T, Sakurai T, Takata T, Umegaki H, Araki A, Mizuno S, Tanaka S, Ohashi Y, Iguchi A, Yokono K, Ito H. Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22:376-84.
42. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 184–190.
43. Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H, Kasl SV. Socioeconomic status and type 2 diabetes in African American and non-Hispanic White women and men: Evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Public Health.* 2001; 91: 76– 83.
44. Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S et al. Clinical and socioeconomic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19: 45–53
45. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology.* 1999; 52: 78–84.
46. Singh-Manoux A, Hillsdon M, Brunner E, Marmot M. Effects of physical activity on cognitive functioning in middle age: evidence from the whitehall II prospective Cohort study. *Am J Public Health.* 2005; 95: 2252–2258.

47. Neumann KF, Rojo L, Navarrete LP, Farias G, Reyes P, Maccioni RB. Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links & clinical implications. *Curr Alzheimer Res* 2008;5(5):438-47.
48. Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol* 2001;177(1-2):125-34.
49. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein e genotype. *Neurology* 1998;50(1):164-8.
50. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004;3(3):169-78.
51. Mogi M, Horiuchi M. Neurovascular coupling in cognitive impairment associated with diabetes mellitus
52. Gao Y, Xiao Y, Miao R, Zhao J, Cui M, Huang G, Fei M. The prevalence of mild cognitive impairment with type 2 diabetes mellitus among elderly people in China: A cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016 Jan-Feb;62:138-42
53. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination on the basis of the age and the educational level. *JAMA*. 1993; 269(18): 2386-91.
54. Alencar RC, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of the cognitive status in patients with type 2 diabetes through the Mini Mental Status Examination: a cross sectional study. *Diabetol Metab Syndr*. 2010; 2:10.