

YAŞLILARDA DİYABET: DİYABETİN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Prof. Dr. Zeynep Cantürk

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve

Metabolizma Bilim dalı

- Diyabet, retina, deri, böbrek, küçük ve büyük damarlar, merkezi ve periferik sinirler de dahil olmak üzere, vücutta her organa zarar verebilen sistemik bir hastalık olup obezite ve ilerleyen yaşla birlikte sıklığı artmaktadır.
- Klasik mikro ve makrovasküler hastalıkları önlemeye ve tedaviye yönelik yaklaşımlar iyileştikçe bu hastalıkla yaşam süresi uzamaktadır.

- Bu eğilim T2DM' in mevcut tedavi stratejileri ile hedef alınmayan yeni komplikasyonlarının ortaya çıkabileceği anlamına gelmektedir.
- Bilişsel bozulma ve demans bu yeni komplikasyonlara örnektir.
- Son yıllarda diyabet ile bilişsel bozukluklar arasındaki ilişki önemli ölçüde daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır.
- Ayrıca, Alzheimer hastalığı ve vasküler demans riskinin, özellikle tip 2 diyabette arttığını gösteren çalışmalar vardır.

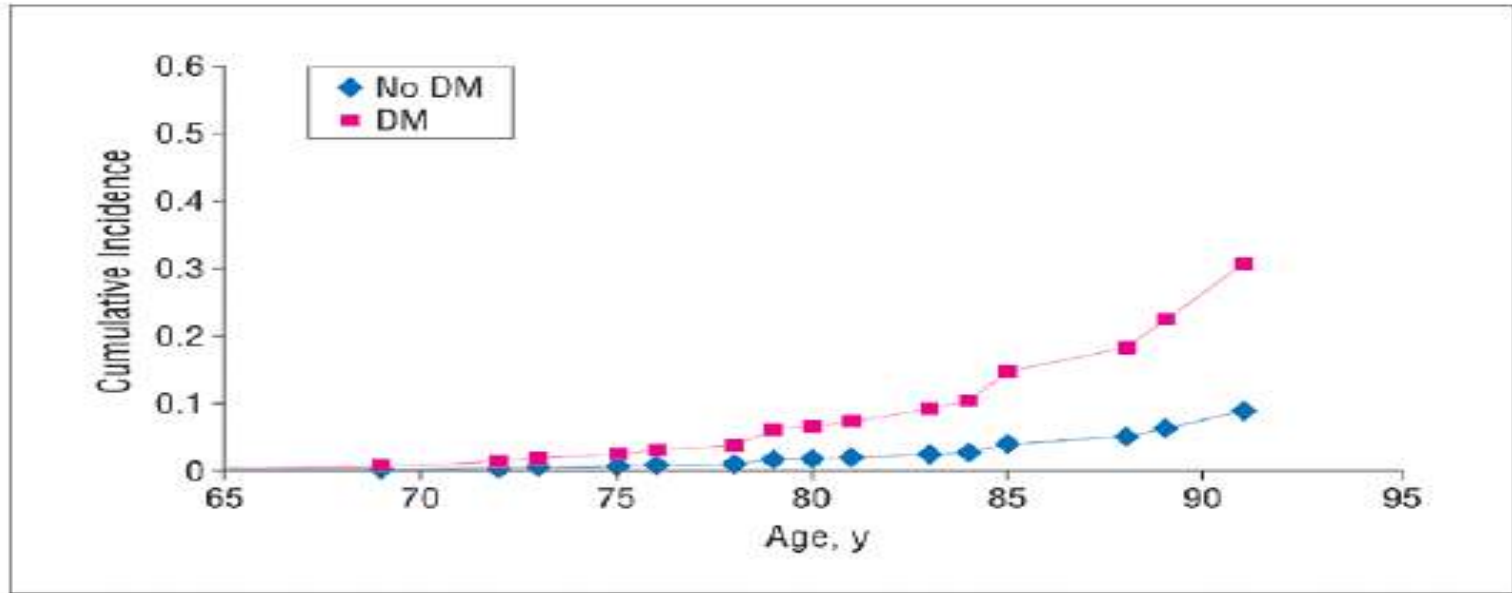
Diabet Demans Riskini Artırır

	Relative Risk Associated with Diabetes	95% Confidence Interval
All Dementia	1.47	[1.25, 1.73]
Alzheimer's Disease	1.39	[1.17, 1.66]
Vascular Dementia	2.38	[1.79, 3.18]

AH da Popülasyon Çalışmaları

	N	Takip	DM ile ilişki
• Religious Order Study, 2005	824	6 years	AH riski %65 artmış
Rotterdam study, 2000	6330	2 years	AH riski 2 kat artmış
Rochester Study, 2001	1455	15 years	AH riski Kadınlarda % 37 Erkeklerde 2 kat artış

Diyabet ve AH Riski: Framingham Çalışması Sonuçları



Cumulative incidence of Alzheimer disease in low-risk group: comparison of persons with and without diabetes mellitus (DM), adjusted for age and sex.

Arch Neurol. 2006;63:1551-1555

- Bilişsel bozukluğu olan hastaların taraması için, çeşitli **nöropsikolojik değerlendirme yöntemlerinden** yararlanılabilir.
- **Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE)** yönelim, bellek, hesaplama, sözel yetenek ve yapısal problemler dahil olmak üzere **global olarak bilişsel fonksiyonları değerlendirmeye yarayan** bir ölçektir.
- Tam puan 30 dur, 23-24 üzerinden bir cut-off noktası demans taraması için kullanılır.

- Yapılan alıřmalarda MMSE analizi ile **AH da zaman oryantasyonu ve hatırlama** puanları dūřuk bulunurken, **diyabetiklerde** spesifik olarak **dikkat ve hesaplama problemleri** görülmüřtür.
- MMSE deęerlendirilmesinin yapıldıęı 65 yař zeri Japon diyabetik yařlılarda biliřsel skorların dūřtę,75 yař üzerinde bu dūřřn daha belirgin olduęu gösterilmiřtir.

- T2DM de etkilenen alanlar arasında, **bilişsel hız** diyabetle ilişkili bilişsel gerilemenin erken teşhisini sağlayabilir.
- Sayı sembol yerine koyma testi (DSST), görece kolay yapılabilir bir bilişsel hız testidir.

Rey Auditory Verbal Learning Test

Suit	Suit
Clover	Clover
Plums	Plums
Plane	Plane
Paprika	Paprika
Drill	Drill
Melon	Melon
Nutmeg	Nutmeg
Ginger	Ginger
Cardigan	Cardigan
Scarf	Scarf
Apron	Apron
Grape	Grape

Digit Symbol Substitution Test

1	2	3	4	5	6	7	8	9
-	-	-	-	-	-	-	-	-

3	1	2	4	2	0	2	4	3	5	2	5	1

5	6	1	4	1	5	4	2	7	8	3	5	2	8	5	4

1	2	1	1	3	2	0	2	7	3	5	1	2	7

Stroop Test

yellow red

yellow red

yellow blue

yellow yellow

red red



Mini Mental State Examination

Subtraction by 7
 What season are we in
 Where are we now

- DM olan veya olmayan hastalarda klinik olarak demans tanısı, genellikle ‘‘Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı III’’ (revize) kriterleri esas alınarak konulur.
- Aşağıdakilerden en az biri ile hafıza bozukluğu demans tanısı için gereklidir:
 - soyut düşünme, muhakeme, iş ya da sosyal faaliyetleri engelleyen yüksek kortikal fonksiyon bozuklukları ve kişilik değişiklikleri.
- Diyabetik olmayanlarda olduğu gibi diyabetik hastalarda da demansın başlıca nedeni AH dır.
- Diyabetiklerde sık görülen serebrovasküler hastalık ta AH üzerine olumsuz etkiye sahiptir.

Tip 1 diyabette olumsuz etkilendiđi tespit edilmiř bilişsel alanlar

- **Bilgi iřlem fonks yavařlama ***
- **Psikomotor yetenek***
- **Dikkat ***
- Bellek
- Öğrenme
- Problem çözme
- Motor hız
- Kelime hazinesi
- Genel zeka
- Visuoconstruction *
- Görsel algı
- Somatosensori muayene
- Motor gücü
- **Zihinsel esneklik ***
- Yürütme, yönetme fonksiyonu

Tip 2 diyabette olumsuz etkilendiđi tespit edilmiř bilişsel alanlar

- **Bellek ***
 - Sözel bellek
 - Görsel hafıza
 - Çalışma belleği
 - Hemen hatırlama
 - Gecikmeli hatırlama
- **Psikomotor hız ***
- **Yürütme fonksiyonu ***
- İşleme hızı
- Karmařık motor fonksiyon
- Sözel akıcılık
- Dikkat
- Depresyon

- Tip 2 diyabet ve demans arasındaki ilişkiyi destekleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.
- Ancak, T2DM'in bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi, diyabetin metabolik karmaşıklığını yansıtır bir biçimde multifaktöryeldir.

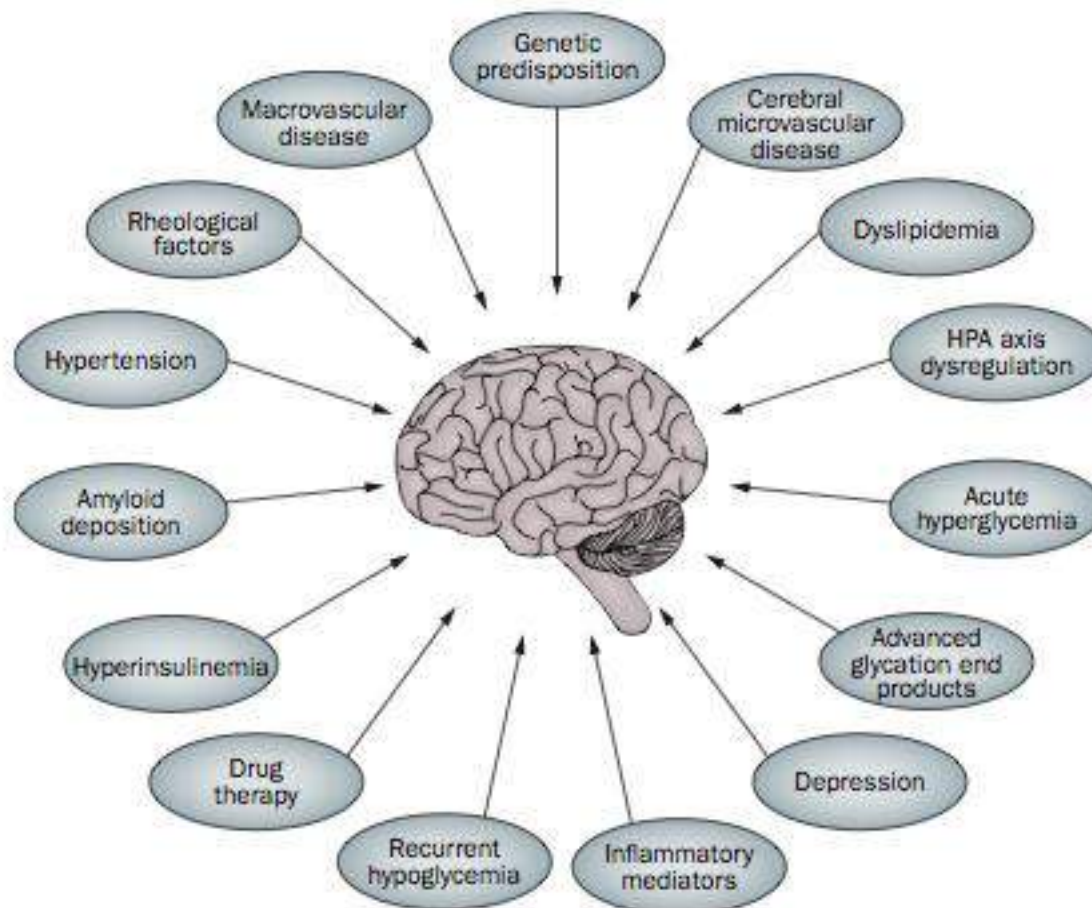
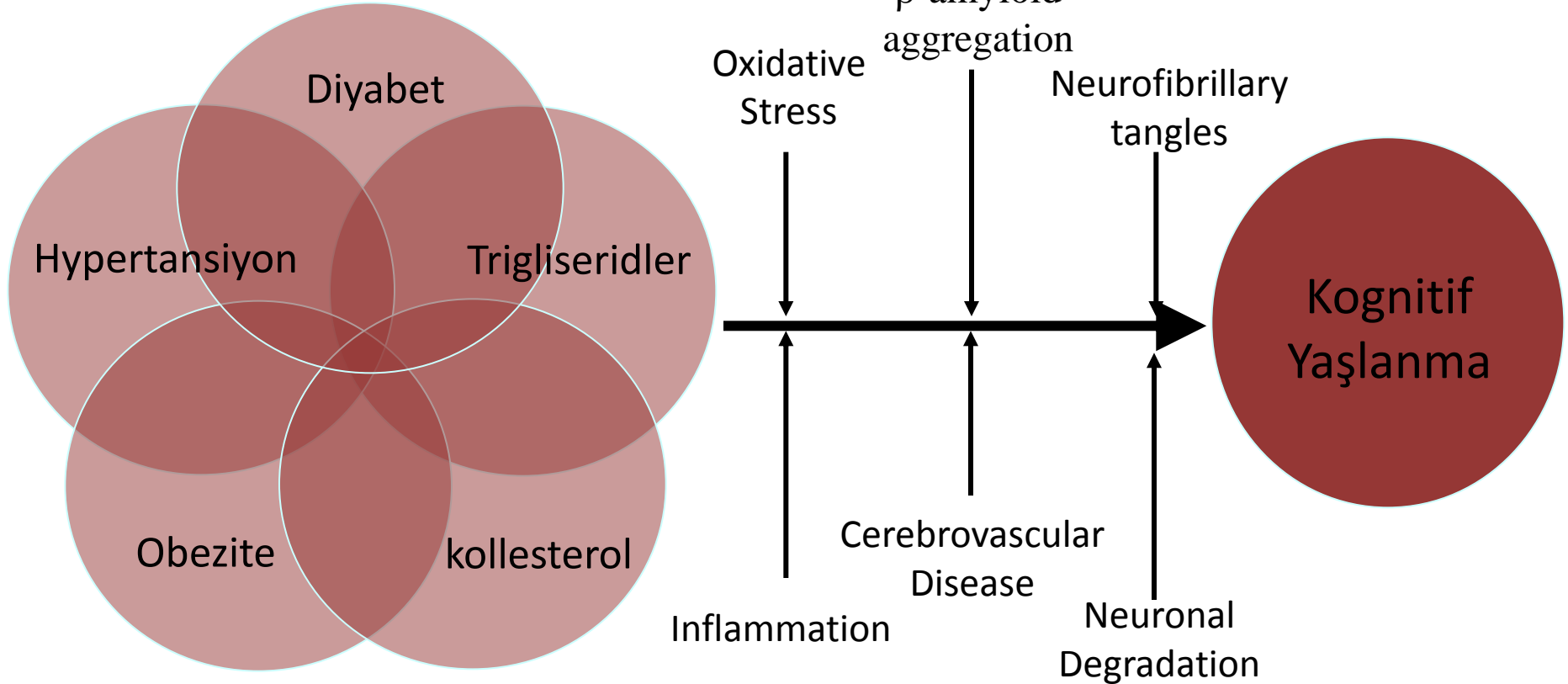


Figure 1 | Potential mediators of cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus.

Kardiyovasküler Risk faktörleri

Metabolik Sendrom



- Diyabetik hastalarda sıklıkla **iskemik beyin lezyonları** vardır
- Yaşlı diyabetik hastalarda asemptomatik serebral infarktların bile bilişsel etkileri vardır.
- Serebral manyetik rezonans görüntülemelerde, sıklıkla yaşlılarda görülen **beyaz cevher hiperintensiteleri** ve **lakünler**, genellikle beynin **küçük damar hastalığının** kanıtı olarak görülmektedir.
- Küçük damar hastalıkları yaşlı diyabetiklerde bilişsel fonksiyonu etkilemektedirler.

- Diyabet, mikrovasküler endotel hücrelerin fonksiyonunu da etkilemektedir.
- Endotel hücre fonksiyonunda bozulma kan-beyin bariyeri işlevinin bozulmasına yol açar, bu durum ise nöroinflamatuvar reaksiyonlara ve nörodejenerasyona neden olabilir.

- Endotel hücreleri, **nöronal, glial ve vasküler bileşenler** arasında hemodinamik bağlama kontrolünde kritik bir rol oynar; bu, "**nörovasküler birim**" dir.
- Nörovasküler birimlerin fonksiyon bozukluğu, diyabetik hastalarda bilişsel fonksiyonlar üzerinde bazı etkilere neden olabilir.
- T2DM dahil vasküler risk faktörlerinin tedavisi ile hafif bilişsel bozukluğun AH na dönüşümünün azaldığı, AH da ise bilişsel kaybın yavaşladığı bildirilmektedir.

Clinical and Subclinical Macrovascular Disease as Predictors of Cognitive Decline in Older Patients With Type 2 Diabetes

The Edinburgh Type 2 Diabetes Study

Başlangıçta bilişsel olarak sağlıklı tip 2 diyabetik yaşlılarda

- **subklinik makrovasküler hastalık belirteçleri** (yüksek natriüretik peptid NT-proBNP düzeyleri ve cIMT artışı dahil) ve
- bunun yanı sıra **inme öyküsünün** varlığı **bilişsel fonksiyonlarda gerileme ile ilişkili** bulunmuştur.

ORIGINAL ARTICLE

Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: Pooled logistic analysis of a 6-year observation in the Japanese elderly diabetes intervention trial

Hiroyuki Umegaki,¹ Satoshi Iimuro,² Tomohiro Shinozaki,² Atsushi Araki,³ Takashi Sakurai,^{4,5} Katsuya Iijima,^{6,7} Yasuo Ohashi,² Hideki Ito³ and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group*

Table 3 Results of multiple pooled logistic regression analysis

	Model 1			Model 2			Model 3		
	Odds ratio	95% CI	P-value	Odds ratio	95% CI	P-value	Odds ratio	95% CI	P-value
HbA1c	2.14	0.91-5.02	<u>0.08</u>	1.96	0.74-5.17	0.18	1.85	0.70-4.88	0.22
HDL-C	0.32	0.13-0.79	<u>0.01</u>	0.31	0.11-0.90	<u>0.03</u>	0.29	0.12-0.73	<u><0.01</u>
SBP	1.55	0.84-2.87	0.16				1.16	0.40-3.41	0.78
DBP				5.28	1.79-15.62	<u><0.01</u>	4.64	1.17-18.35	<u>0.03</u>
TC							1.13	0.69-1.84	0.63
TG							1.00	0.88-1.14	0.96

DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycated hemoglobin A1c; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride.

Glisemik Kontrol

- **Hiperglisemi**
- Hiperglisemi, akut ve kronik mekanizmalar ile kognitif fonksiyonların azalmasına neden olabilir.
- Kan glikoz konsantrasyonundaki akut değişikliklerin bölgesel serebral kan akışını değiştirebileceği ve aynı zamanda **serebral nöronlarda ozmotik değişikliklere** neden olabileceği düşünölmektedir.
- Yine hiperglisemi **oksidatif stresi** tetikleyerek ve **AGE oluşumunu** artırarak nöronal hasara neden olabilir.
- AGE ler beyinde bulunan doğal immün hücreler olan mikrogliaları da reaktif eder.

Glisemik Kontrol

- Kronik hiperglisemi, başta retina, sinir ve böbrek olmak üzere mikrovasküler değişiklikler ile ilişkilidir.
- **Retinal mikrovasküler anormallikler kognitif bozukluk ve demans ile ilişkilidir ve bu yüzden bu mikrovasküler değişiklikler serebral mikrovasküler hastalığın bir vekil belirteci olabilir.**
- Edinburgh Tip 2 Diyabet çalışmasında (ET2DS), erkeklerde diyabetik retinopati şiddetinin bilişsel fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Glisemik Kontrol

- Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) ve sonraki EDIC çalışmasında ortalama HbA1c konsantrasyon artışı ile tip 1 diyabetli bireylerde 18 yıllık bir süre zarfında motor hız ve psikomotor verimlilikte ılımlı azalmalar olduğu gözlenmiştir.
- Accord-MIND çalışmasında Tip 2 DM lular da HbA1c düzeyleri ile bilişsel işlev arasında benzer bir ilişki olduğunu gösterilmiştir.

Glisemik Kontrol

- **Hipoglisemi**
- Ciddi hipogliseminin bilişsel işlevlere potansiyel zararlı etkisi her zaman endişe konusu oluşturmaktadır.
- T1DM lularda ciddi hipoglisemiler T2DM lulara göre daha sık görülmektedir.
- T1DM lularda yapılan kesitsel çalışmalarda tekrarlayan ciddi hipoglisemilere maruziyetin bilişsel fonksiyonları azalttığı gösterilmiştir.
- Ancak DCCT-EDIC çalışmasının longitudinal verilerine göre; tekrarlayıcı, ciddi hipoglisemi ile bilişsel azalma arasında belirgin bir bağlantı bulunamamıştır.

Glisemik Kontrol

- **Hipoglisemi**
- T2DM liler ile ilgili bir çalışmada ise hipoglisemisi olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, hipoglisemiye maruz olanlarda demans riskinin kademeli bir artış gösterdiği, üç veya daha fazla hipoglisemi atağına maruz kalanlarda demans riskinin yaklaşık 2 katına çıktığı bildirilmiştir.
- Bu veri **yaşlı tip 2 diyabetli bireylerin beyinlerinin hipoglisemi etkilerine çok hassas** olabileceğini düşündürmektedir.

Whitmer, R. A. JAMA 301, 1565–1572 (2009).

Diabetes Care. 2014 Feb;37(2):507-15

İnflamatuvar Mediatorler

- Kronik inflamasyonun ateroskleroz ve diyabet ile ilişkili olduğu bilinmektedir.
- Kronik inflamasyon ek olarak demansı olan bireylerin beyinlerinde de gösterilmiştir.
- Hayvan çalışmaları, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretiminin nörodejenerasyon ve bilişsel defisitlerle ilişkili olduğunu göstermiştir.
- T2DM'lu bireylerde de dolaşımda inflamatuvar belirteçler artmıştır; buna bağlı olarak , ya **direk etkiyle** (sitokinler kan-beyin bariyerini geçebilir) ya da **vasküler hastalık gelişimini etkileyerek** bilişsel bozukluk gelişimini hızlandırabilirler.

Association Between Raised Inflammatory Markers and Cognitive Decline in Elderly People With Type 2 Diabetes

The Edinburgh Type 2 Diabetes Study

Riccardo E. Marioni,¹ Mark W.J. Strachan,² Rebecca M. Reynolds,³ Gordon D.O. Lowe,⁴ Rory J. Mitchell,¹ F. Gerry R. Fowkes,¹ Brian M. Frier,^{5,6} Amanda J. Lee,⁷ Isabella Butcher,¹ Ann Rumley,⁴ Gordon D. Murray,¹ Ian J. Deary,^{5,8} and Jackie F. Price^{1,5}

- 60-75 y 1006 hasta
- Edinburg Tip 2 DM Çalışması
- Kognitif testler ile inflamasyon markerleri ilişkisi değerlendirildiğinde,
- Yüksek İL-6 ve TNF-a gibi markerler varlığında kognitif fonksiyonların daha kötü olduğu bulunmuştur.

Reolojik Faktörler

- Kanın viskozitesinin artışı beyin de dahil olmak üzere organlara kan akımını etkilemektedir.
- Kanın yapışkanlığının artması ve dolayısıyla, kan damarları içinde akmasına karşı direnç, serebrovasküler hastalıklar ile ilişkilidir.
- Tam kan viskozitesinin başlıca belirleyicileri **hematokrit** ve **plazma viskozitesi** yaşlılarda kognitif performansla ilişkilendirilmektedir.
- Tip 2 DM de yapılan bir kesitsel çalışmada ilerleyen yaşlarda plazma viskozitesi ile bazı bilişsel fonksiyonların ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- Tersine yüksek hematokritin ileri yaşlarda daha iyi bilişsel fonksiyonlarla zayıf ta olsa ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. (U şeklinde ilişki?)
- Bu bulguların prospektif analizlerde konfirme edilmesi gerekmektedir.

HPA Aksın Disregölasyonu

- Çeşitli çalışmalar **tip 2 diyabeti olan hastalarda** HPA aksın aktive olduğunu göstermekte, **HPA aksta santral bir disregölasyonu** işaret etmektedir.
- Diyabetik hastalarda plazma kortizol düzeylerinde artış, metabolik anormallikler, iskemik kalp hastalığı riskinde artış ve retinopati, nöropati ve nefropati gibi diyabet komplikasyonları ile ilişkilidir.
- Giderek artan kanıtlar, HPA aksındaki bu düzensizliğin tip 2 diyabetiklerde bilişsel fonksiyonlarda azalma ve duygudurum bozuklukları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

- **Hipokampus uzun süreli hafızada** anahtar role sahiptir ve glukokortikoidlerin zararlı etkilerine özellikle duyarlıdır.
- HPA aksının düzensizliği, hipokampusun yüksek glukokortikoid seviyelerine kronik olarak maruz kalmasına neden olur.
- Bu durumun **glukokortikoidlerin hipokampal nöronlara zararlı etkileri yoluyla yaşa bağlı bilişsel kayıplara** katkıda bulunduğu düşünülmektedir.
- Hayvan çalışmalarında ve insanlarda yapılan çalışmalarda endojen veya egzojen glukokortikoid artışının affektif, bilişsel ve psikotik bozukluklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Morning Cortisol Levels and Cognitive Abilities in People With Type 2 Diabetes

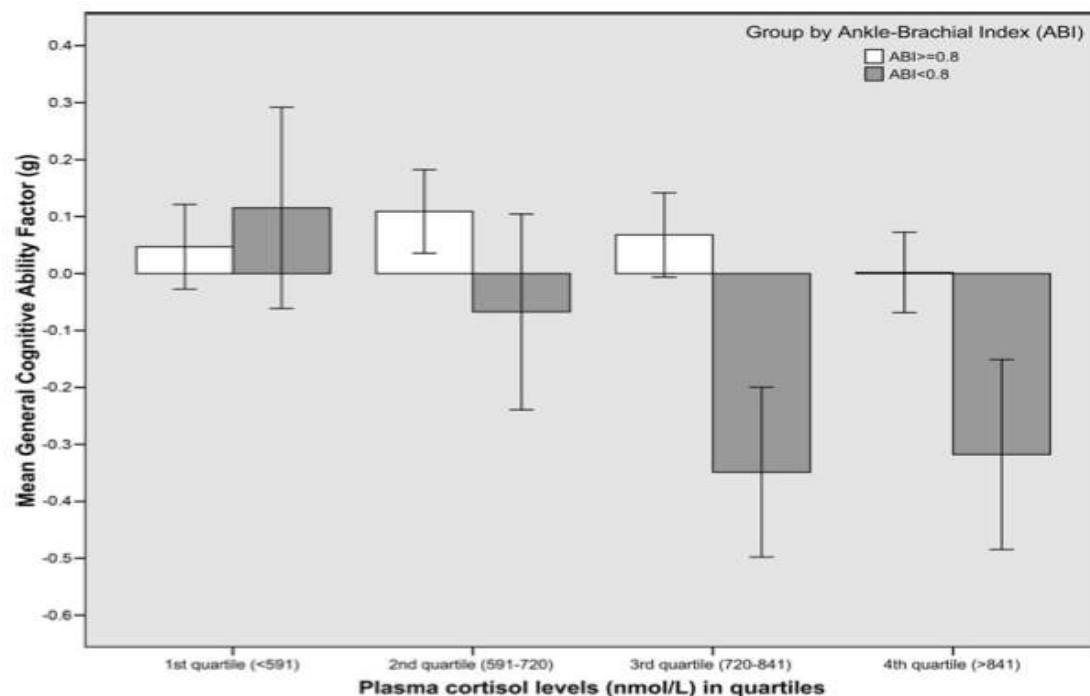
The Edinburgh Type 2 Diabetes Study

REBECCA M. REYNOLDS, PHD¹
 MARK W.J. STRACHAN, MD²
 JAVIER LABAD, MD¹
 AMANDA J. LEE, PHD³
 BRIAN M. FRIER, MD^{4,5}
 F. GERALD FOWKES, PHD⁶
 RORY MITCHELL, PHD⁶

JONATHAN R. SECKL, PHD^{1,5}
 IAN J. DEARY, PHD^{5,7}
 BRIAN R. WALKER, MD¹
 JACKIE F. PRICE, MD^{5,6}
 ON BEHALF OF THE EDINBURGH TYPE 2
 DIABETES STUDY INVESTIGATORS

hypoglycemic episodes have all been implicated as potential causative factors of cognitive decline (3) but are unlikely to explain the entire effect of diabetes on cognition.

Increasing evidence supports a link between elevated plasma glucocorticoids



11 B OH steroid DH 1
İnaktif kortizonu
reaktive eder ve GR
aktivasyonunu artırır.

hipokampus,
prefrontal korteks ve
serebellumda
bulunur.

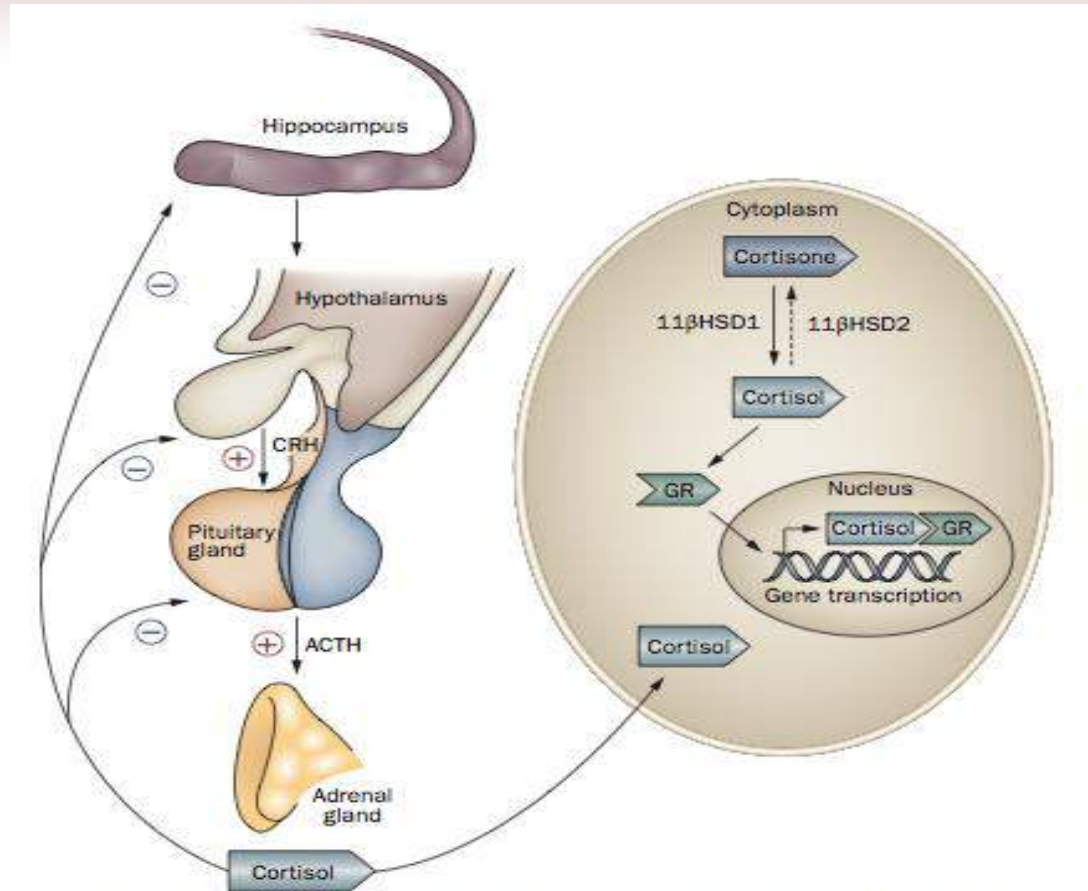


Figure 2 | The hypothalamic–pituitary–adrenal axis. Levels of circulating cortisol are maintained under tight regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in a classic negative feedback loop. Prereceptor metabolism of cortisol is regulated by the enzyme 11β hydroxysteroid dehydrogenase, which interconverts the active hormone cortisol to the inactive metabolite cortisone. Glucocorticoids bind to intracellular receptors, such as the glucocorticoid receptor. Abbreviations: ACTH, adrenocorticotropic hormone; 11βHSD, 11β hydroxysteroid dehydrogenase; CRH, corticotropin releasing hormone; GR, glucocorticoid receptor.

11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase inhibition improves cognitive function in healthy elderly men and type 2 diabetics

Thekkepat C. Sandeep*, Joyce L. W. Yau*, Alasdair M. J. MacLulich[†], June Noble*, Ian J. Deary[‡], Brian R. Walker*, and Jonathan R. Seckl*⁵

*Endocrinology Unit, School of Molecular and Clinical Medicine, University of Edinburgh, Molecular Medicine Centre, Western General Hospital, Edinburgh EH4 2XU, United Kingdom; [†]Geriatric Medicine, University of Edinburgh, Room SU220, The Chancellor's Building, 49 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4SB, United Kingdom; and [‡]School of Psychology, University of Edinburgh, 7 George Square, Edinburgh EH8 9JZ, United Kingdom

Table 2. Influence of carbenoxolone on cognitive function in healthy elderly men and patients with type 2 diabetes

Cognitive domain	Neuropsychological measures	Healthy elderly subjects			Patients with type 2 diabetes		
		Placebo with amiloride mean (SD)	Carbenoxolone with amiloride mean (SD)	<i>P</i>	Placebo with amiloride mean (SD)	Carbenoxolone with amiloride mean (SD)	<i>P</i>
Executive function	Verbal fluency	40.6 (12.4)	44.2 (10.6)	0.006	42.2 (8.4)	42.7 (6.4)	0.48
Memory							
Visual	WM visual reproduction	59.2 (18.2)	66.2 (8.4)	0.28	59.9 (13.3)	60.2 (7.9)	0.94
Verbal	WM logical memory	47.0 (19.2)	53.2 (18.1)	0.13	49.7 (13.8)	49.7 (17.7)	0.78
	Rey AVLT	51.5 (10.5)	53.9 (8.5)	0.47	55.2 (8.0)	58.8 (5.2)	0.005
Nonverbal reasoning	RSPM	45.1 (5.9)	46.3 (8.5)	0.45	44.0 (6.6)	45.4 (8.0)	0.17
Processing speed	DSST	50.7 (7.8)	51.9 (8.5)	0.70	50.3 (6.7)	50.6 (5.5)	0.78

WM, Wechsler Memory Scale-revised; AVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; RSPM, Ravens Standard Progressive Matrices; DSST, Digit Symbol Substitution test. Values in bold indicate a significant difference compared with placebo.

Glukokortikoidler ve Depresyon

- Depresyon bilişsel bozukluklar için iyi bilinen bir risk faktörüdür.
- Pek çok çalışmada diyabetiklerde depresyonun sık görüldüğü gösterilmiştir.
- Depresyonlu bireylerde HPA aks regülasyonu bozulmuştur.

Original Investigation

Association of Depression With Accelerated Cognitive Decline Among Patients With Type 2 Diabetes in the ACCORD-MIND Trial

Mark D. Sullivan, MD, PhD; Wayne J. Katon, MD; Laura C. Lovato, MA; Michael E. Miller, PhD; Anne M. Murray, MD; Karen R. Horowitz, MD; R. Nick Bryan, MD; Hertzfel C. Gerstein, MD; Santica Marcovina, MD; Basil E. Akpunonu, MD; Janice Johnson, BA; Jean Francois Yale, MD; Jeff Williamson, MD; Lenore J. Launer, PhD

IMPORTANCE Depression has been identified as a risk factor for dementia among patients with type 2 diabetes mellitus but the cognitive domains and patient groups most affected have not been identified.

[+](#) Author Video Interview
[+](#) Supplemental content at jamapsychiatry.com

- Tip 2 diyabetli hastalarda depresyon tüm tedavi kollarında ve değerlendirilen tüm katılımcı gruplarında, tüm bilişsel alanlarda ciddi gerileme ile ilişkili bulunmuştur.
- Gelecekte depresyon tedavisinin diyabetiklerde bilişsel gerileme riskini azaltıp azaltmayacağı ile ilgili randomize çalışmalar gereklidir.

Hiperinsülinemi

- Beyin içinde bulunan insülinin çoğunlukla, kan-beyin bariyerini geçen , pankreas kökenli insülin olduğu kabul edilmektedir.
- SSS de de novo insülin üretimi ise tartışmalıdır.
- **Beyinde insülinin başlıca etkileri** (olfaktor bulbus ve talamusta bulunan insülin reseptörleri aracılığıyla) **gıda alımının kontrolü** ve hafıza dahil **bilışsel işlevler, üzerindeki etkileri** dir.

Hiperinsülinemi

- **İnsülin** aynı zamanda asetilkolin (ACh) sentezinden sorumlu bir enzim olan **asetilkolin transferaz ekspresyonunu da düzenler**.
- **ACh bilişsel işlevler için kritik bir nörotransmitter** olup, diyabetiklerde bilişsel bozukluklar ile ilişkili olabilir.
- **A β (amiloid beta)** oligomerleri patojenik ligandlar gibi hareket ederek, belirli sinapslara spesifik olarak bağlanan çözünebilir moleküllerdir.
- Son preklinik araştırmalar, merkezi sinir sistemindeki **insülin sinyalinin, (A β) oligomerlerinin sinapslara bağlanmasını önlediğini** göstermiştir.

Hiperinsülinemi

- İnsülinin beyindeki önemli fonksiyonları insülin direnci durumunda bozulur.
- İnsülin direnci ile ilişkili hiperinsülinemide **kan-beyin bariyerinden beyine insülinin transportu azalır**, buna bağlı beyinde insülin seviyeleri azalır.
- İntranasal insülin uygulaması erken AH da bazı faydalar göstermiştir.
- Bu uygulama ile, insülin periferi ve kan-beyin bariyerini atlayarak dakikalar içinde beyin ve beyin omurilik sıvısına ulaşır.
 - (geleneksel aksonal transport yolları boyunca ve olfaktor ve trigeminal perivasküler kanallar boyunca)

Hiperinsülinemi

- Bazı araştırmalar, insülin sinyalizasyonunun, **A β** metabolizması ve tau fosforilasyonuna etkileri nedeniyle AH patolojisi ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir.
- **insülin sinyali**, PI3K/Akt yolunu aktive eder, bu durum glikojen sentaz kinaz-3b (**GSK-3b**) nin inaktivasyonuna neden olur.
- **GSK-3b**, AH daki ana patolojik komponentlerden biri olan tau fosforilasyonunu regüle eder.
- Daha az insülin sinyali GSK-3b aktivitesini de artırabilir bu durum tau proteininin fosforilasyonunu artırır, ve nörofibriler yumakların oluşumuna yol açar.

Hiperinsülinemi

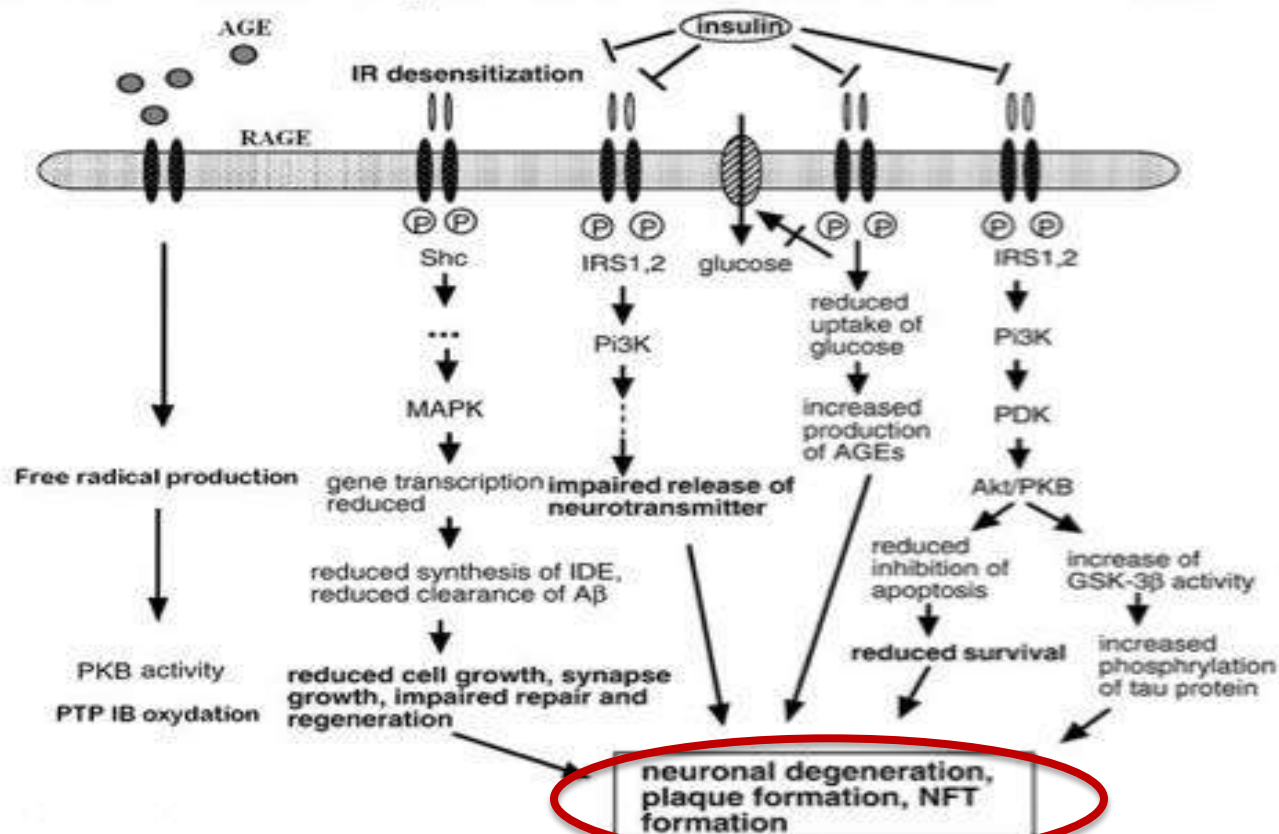
- Azalmış insülin sinyali IDE dahil olmak üzere çeşitli proteinlerin sentezini azaltır. IDE, insülin gibi $A\beta$ yı da degrade eder ve IDE nin miktarında azalma daha fazla amiloid birikimine neden olabilir.
- Bununla beraber, DM olan veya olmayan AH nin patolojik değerlendirme sonuçları oldukça tartışmalıdır.

A metabolic and functional overview of brain aging linked to neurological disorders

Najma Z. Baquer · Asia Taha · Pardeep Kumar ·
P. McLean · S. M. Cowsik · R. K. Kale ·
R. Singh · Deepak Sharma

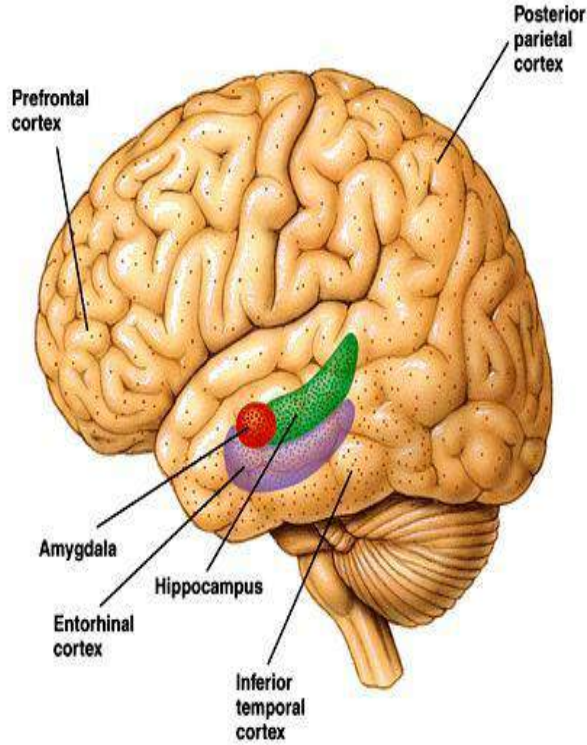
Fig. 6 Alteration in the insulin receptor signal transduction pathways found in aging and Alzheimer's disease showing the diverse roles and functions that insulin receptor plays, showing insulin receptor desensitization effects on neuronal metabolism and on the development of Alzheimer's disease. Figure adapted from Fulop et al. (2003) and Li and Holscher (2007)

Effects of Insulin Receptor Desensitization in Alzheimer's Disease



Tip 3 Diyabet mi?

► Neurofibrillary Tangles and Amyloid Plaques



Source: Based on Selkoe, *Scientific American*, 1991, 265, 68-78, and Goedert, *Trends in Neurosciences*, 1993, 16, 460-465.

- AH, ilerlerken frontal korteks, hipokampus ve hipotalamus gibi etkilenen tüm alanlarda İnsülin ve IGF I önemli ölçüde düşer.
- Normal beyin insülin seviyelerinden daha düşük,
- Alzheimer hastalığı ile ilişkili gibi görünen “Tip 3 diyabet”

Enhanced Risk for Alzheimer Disease in Persons With Type 2 Diabetes and APOE ϵ 4

The Cardiovascular Health Study Cognition Study

Fumiko Irie, MD, PhD, MPH; Annette L. Fitzpatrick, PhD; Oscar L. Lopez, MD; Lewis H. Kuller, MD, DrPH; Rita Peila, PhD; Anne B. Newman, MD, MPH; Lenore J. Launer, PhD

Table 2. Risk of Dementia and Subtypes by Diabetes and APOE ϵ 4 Status

Dementia Status	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	
	Model 1 ^a	Model 2 ^b
Total dementia (n=2547) ^c		
Diabetes only	1.42 (1.02-1.97)	1.44 (1.03-2.01)
APOE ϵ 4 only	2.07 (1.66-2.60)	2.06 (1.65-2.58)
Both	3.32 (2.06-5.33)	3.24 (2.00-5.25)
AD (n= 2343) ^{c,d}		
Diabetes only	1.45 (0.89-2.37)	1.62 (0.98-2.67)
APOE ϵ 4 only	2.61 (1.93-3.54)	2.50 (1.84-3.40)
Both	4.53 (2.47-8.30)	4.99 (2.70-9.20)
Mixed AD (n=2268) ^{c,d}		
Diabetes only	1.81 (1.05-3.10)	1.75 (1.00-3.04)
APOE ϵ 4 only	2.37 (1.59-3.53)	2.35 (1.57-3.52)
Both	4.83 (2.07-11.29)	4.23 (1.76-10.14)
VaD (n=2194) ^{c,e}		
Diabetes only	0.96 (0.38-2.41)	0.80 (0.30-2.09)
APOE ϵ 4 only	0.95 (0.47-1.95)	1.02 (0.51-2.06)
Both	1.11 (0.15-8.15)	0.64 (0.08-4.92)

2547 olgu

> 65 yaş,

8 yıl takip

411 demans tanısı



Association of cognitive dysfunction with hippocampal atrophy in elderly Japanese people with type 2 diabetes

Kumi Hayashi^a, Soichi Kurioka^{a,*}, Toru Yamaguchi^a, Miwa Morita^a, Ippei Kanazawa^a, Hirofumi Takase^a, Akihiko Wada^b, Hajime Kitagaki^b, Atsushi Nagai^c, Hirokazu Bokura^c, Shuhei Yamaguchi^c, Toshitsugu Sugimoto^a

	Non-diabetic subjects	Patients with type 2 diabetes	<i>p</i>
N	53	61	
Age (years)	74 ± 5	74 ± 7	0.62
Sex (M/F)	25/28	34/27	0.36
Height (cm)	156.3 ± 9.9	154.4 ± 8.4	0.29
Weight (kg)	57.3 ± 11.3	55.2 ± 9.8	0.28
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 3.3	23.2 ± 4.0	0.80
FPG (mg/dl)	96 ± 10	160 ± 46	<0.01
HbA1c (%)	5.7 ± 0.3	9.5 ± 2.1	<0.01

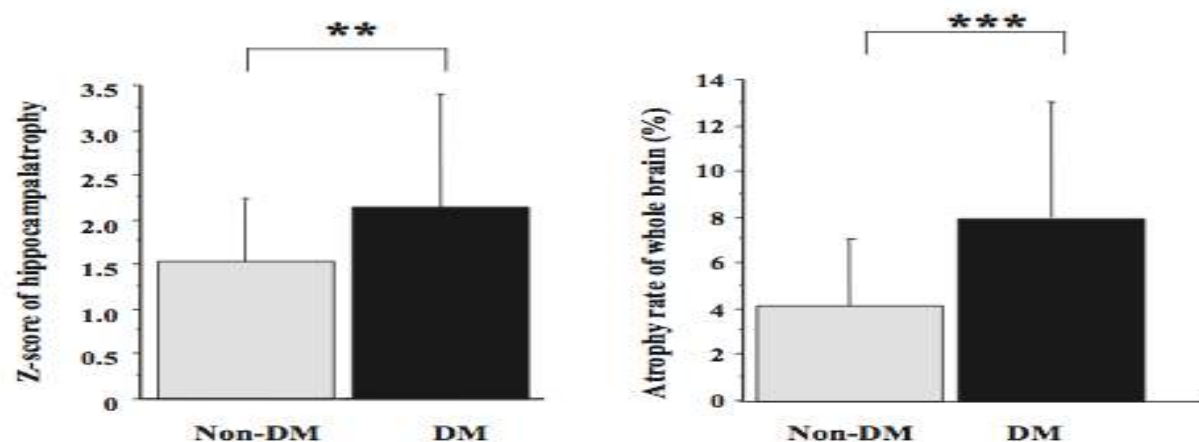


Fig. 1 – Comparison of hippocampal and brain atrophies on MRI between non-diabetic controls and patients with type 2 diabetes. Patients with type 2 diabetes showed significantly increased hippocampal and whole brain atrophy (2.13 ± 1.18 vs. 1.52 ± 0.73 , $**p = 0.0017$, $7.91 \pm 4.91\%$ vs. $4.17 \pm 2.97\%$, $***p < 0.0001$, respectively).



REVIEW ARTICLE

Cognitive dysfunction: An emerging concept of a new diabetic complication in the elderly

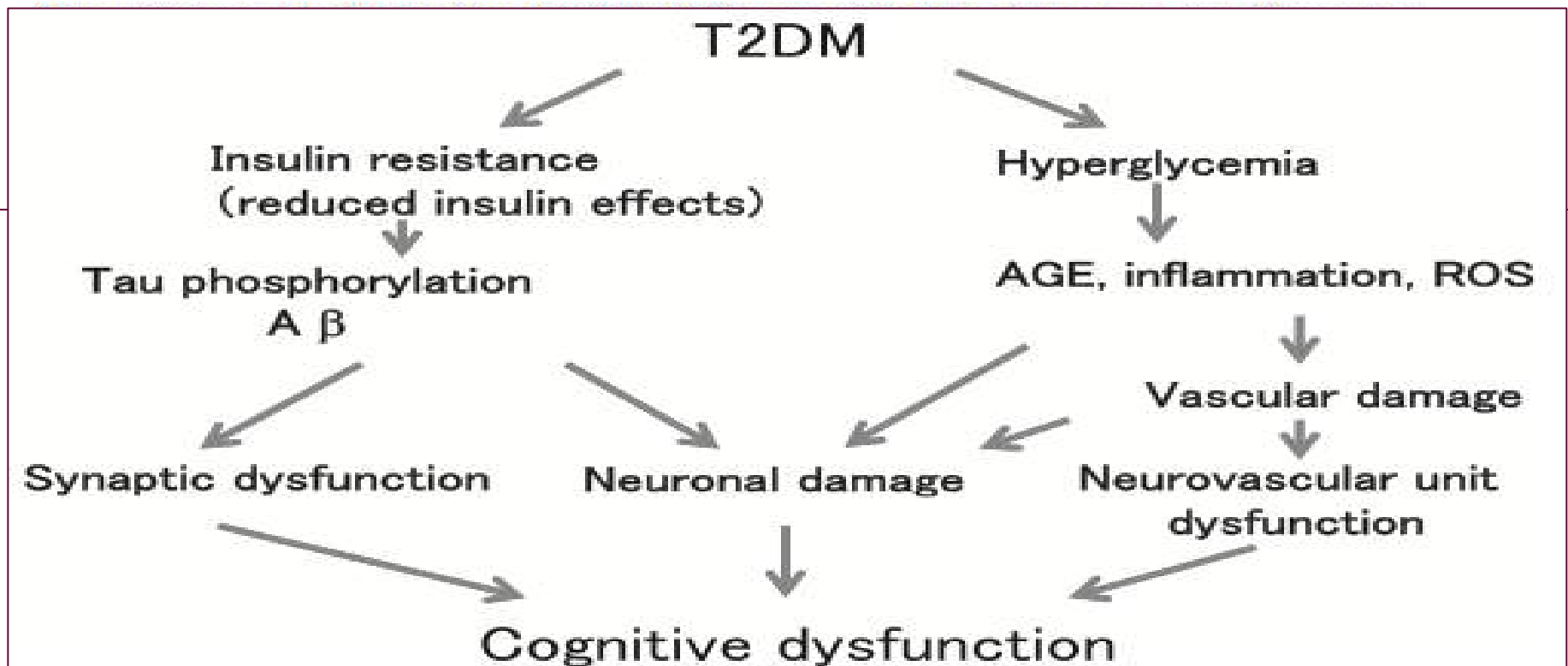


Figure 1 Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM)-associated cognitive dysfunction. Cognitive dysfunction in T2DM is a new diabetic complication in the elderly.

Effects of randomization to intensive glucose lowering on brain structure and function in type 2 diabetes ACCORD Memory in Diabetes Study

Lenore J Launer, PhD, Michael E Miller, PhD, Jeff D Williamson, MD, Ron M Lazar, PhD, Hertzell C Gerstein, MD, Ann M Murray, MD, Mark Sullivan, MD, Karen R Horowitz, MD, Jingzhong Ding, PhD, Santica Marcovina, PhD, Laura C Lovato, MS, James Lovato, MS, Karen L Margolis, MD, Patrick O'Connor, MD, Edward W Lipkin, MD, Joy Hirsh, MD, L Coker, PhD, Joseph Maldjian, MD, Jeffrey L Sunshine, MD, Charles Truitt, MD, Christos Davatzikos, PhD, and R Nick Bryan, MD for ACCORD MIND Investigators

- TBV de önemli farklılıklar intensif tedaviyi desteklese de bilişsel sonuçlar farklı değildi).
- Diğer olumsuz ACCORD sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde beyin üzerine diyabetin zararlı etkilerini önlemek üzere intensif tedavi önerilmemektedir.

ACCORD-MIND

- Uzun süredir T2D olan kişiler için, aşağıdaki tedavi hedefleri altında tedavi ile bilişsel fonksiyonların korunduğuna dair hiçbir inandırıcı kanıt yoktur:
 - Hb A1c < 7.3
 - SKB < 135 mmHg
 - fibrat tedavisi
- Yoğun glisemik kontrol (Hb A1c < 6.3) beyin hacmini korumakta ancak ama bilişsel fonksiyonlara hiçbir etkisi yok



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Diabetes and Its Complications

journal homepage: WWW.JDCJOURNAL.COM

Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in ACCORD-MIND^{☆,☆☆}

Table 4Summary (mean \pm SD) of medication use and cognition change at 20/40-month visits.

Time-varying characteristic	20-month visit		40-month visit	
	Standard glycemia	Intensive glycemia (N = 1352)	Standard glycemia (N = 1332)	Intensive glycemia (N = 1297)
Rosiglitazone use (person-years)	0.62 \pm 0.72 (N = 1413)	1.29 \pm 0.58 (N = 1366)	1.20 \pm 1.32 (N = 1326)	2.29 \pm 1.11 (N = 1286)
Insulin use (average dose/kg)	0.23 \pm 0.35 (N = 1413)	0.32 \pm 0.38 (N = 1366)	0.26 \pm 0.37 (N = 1345)	0.37 \pm 0.40 (N = 1310)
DSST change (FU-BL)	-1.6 \pm 7.97 (N = 1395)	-1.1 \pm 8.26 (n = 1352)	-2.0 \pm 8.54 (N = 1332)	-1.6 \pm 7.63 (N = 1297)

In summary, we found that rosiglitazone exposure but not insulin use was associated with greater decline in DSST performance over 40 months in ACCORD-MIND participants randomized to the intensive but not the standard glycemia group. However, since subjects were not randomized to rosiglitazone therapy we cannot exclude the presence of variables that could confound our result. We conclude that drugs in this class do not appear to be of benefit in preventing cognitive decline in patients with type 2 diabetes.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis

Kerry Hunter¹ and Christian Hölscher^{1,2*}

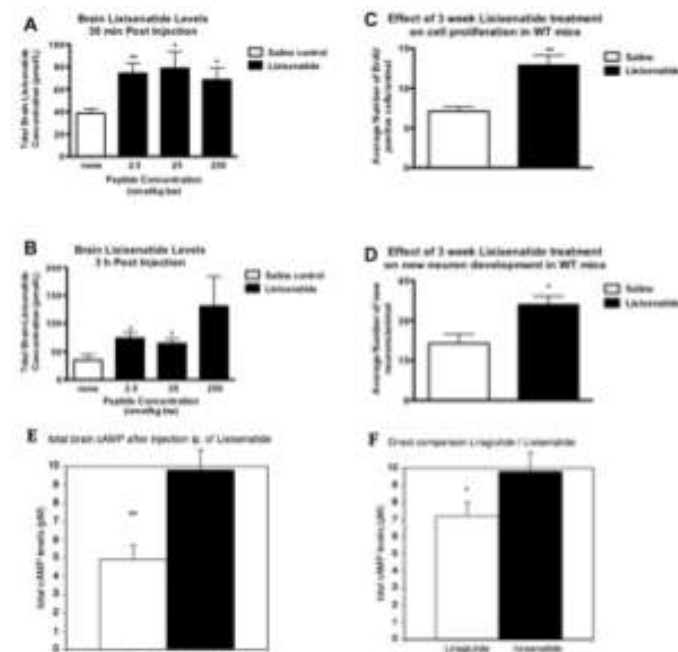
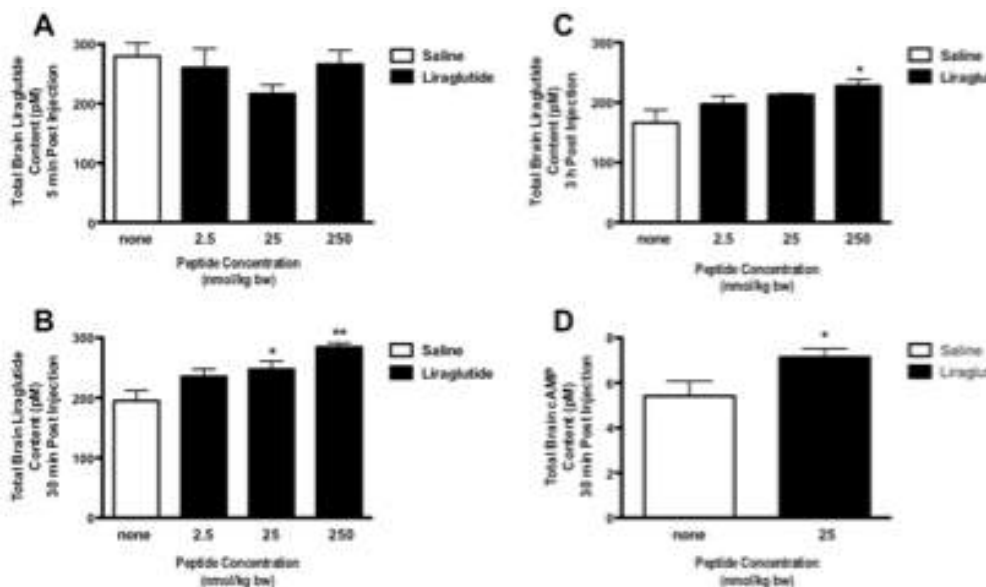
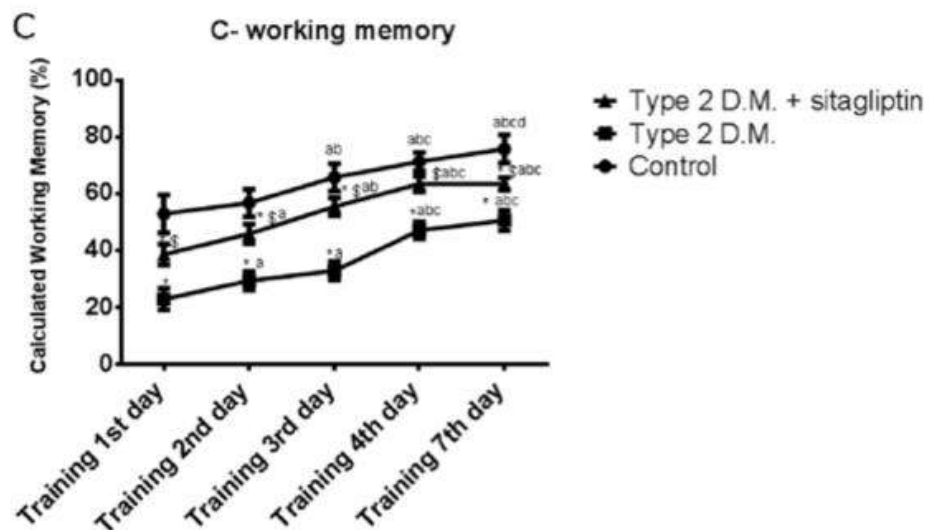


Figure 1 At 5 min post- i.p. injection, there was no significant increase of liraglutide in the brains of mice (A). There was an increase in liraglutide levels in the brains of mice injected with 25 or 250 nmol/kg bw at 30 min (B) and only those injected with the highest dose at 3 h post-injection (C). Brain levels of cAMP were increased 30 min post injection with 25 nmol/kg bw i.p. * = $p < 0.05$. Values are the mean \pm S.E.M.

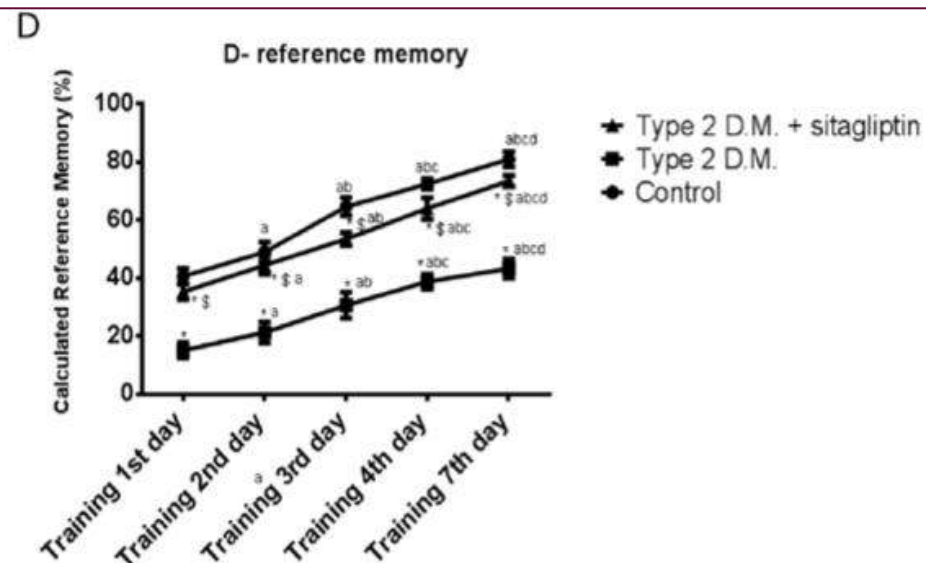
H.F. SAKR

EFFECT OF SITAGLIPTIN ON THE WORKING MEMORY AND REFERENCE MEMORY IN TYPE 2 DIABETIC SPRAGUE-DAWLEY RATS: POSSIBLE ROLE OF ADIPONECTIN RECEPTORS 1

Medical Physiology Department, Faculty of Medicine, Mansoura University, Egypt
 and Medical Physiology Department, College of Medicine, King Khalid University, Saudi Arabia



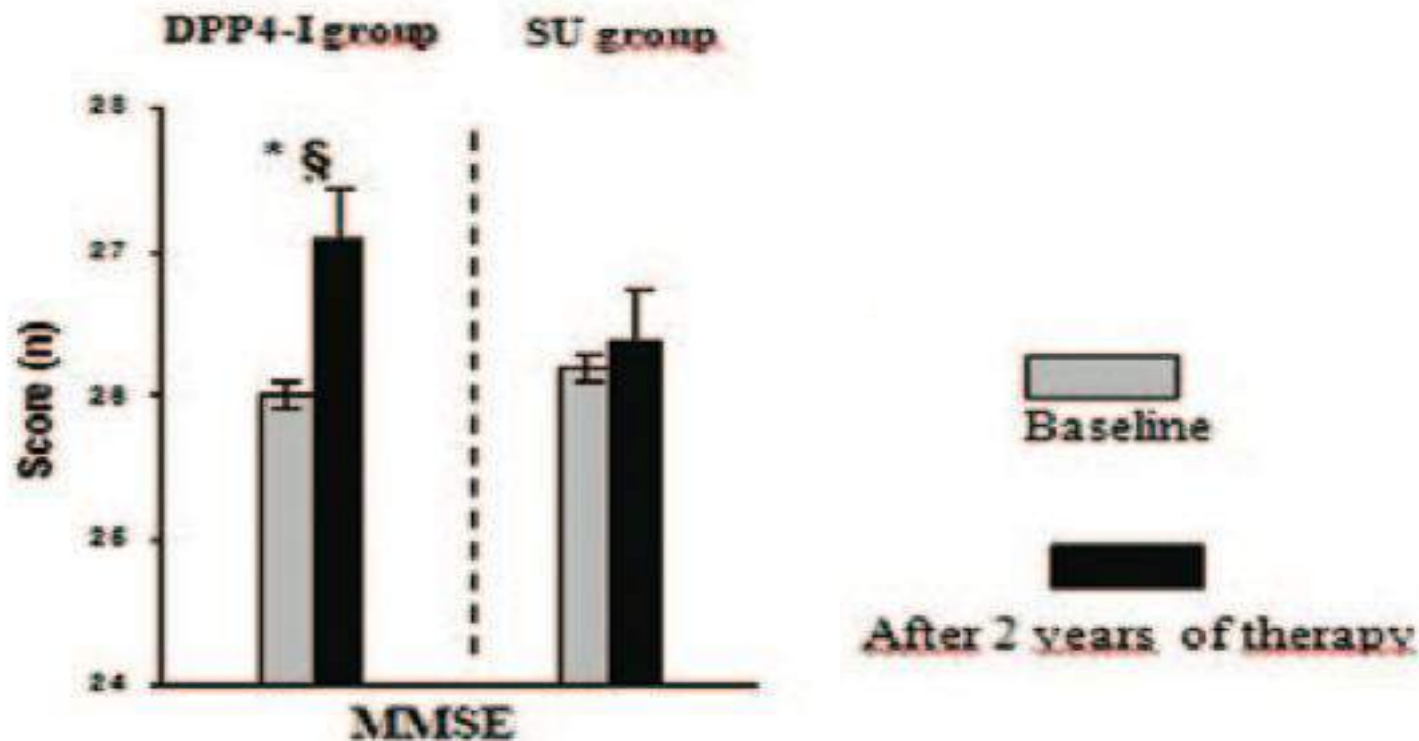
ANOVA table	SS	DF	MS	F (DFn, DFd)	P value
Interaction	494.7	8	61.83	F (8, 165) = 4.059	P = 0.0002
Row Factor	16377	4	4094	F (4, 165) = 268.7	P < 0.0001
Column Factor	23663	2	11832	F (2, 165) = 776.6	P < 0.0001
Residual	2514	165	15.23		



ANOVA table	SS	DF	MS	F (DFn, DFd)	P value
Interaction	733.5	8	91.69	F (8, 165) = 10.30	P < 0.0001
Row Factor	30127	4	7532	F (4, 165) = 846.0	P < 0.0001
Column Factor	33006	2	16503	F (2, 165) = 1854	P < 0.0001
Residual	1469	165	8.903		

Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Have Protective Effect on Cognitive Impairment in Aged Diabetic Patients With Mild Cognitive Impairment

Maria Rosaria Rizzo, Michelangela Barbieri, Virginia Boccardi, Edith Angellotti, Raffaele Marfella, and Giuseppe Paolisso



* $p < 0.05$ = baseline vs 2 years of therapy;
§ $p < 0.05$ = DPP4-I group vs SU group after 2 years of therapy

Sonuç Olarak...

- Tip 2 diabet demans riskinde 1,5-2,5 misli artış ile ilişkilidir
- Tip 2 diyabet hastalarının bilişsel işlev bozukluğunun etyolojisi multifaktöryeldir.
- Diyabetle yaşam süresi arttıkça lipidlerin, böbrek fonksiyonu, ayak ve göz sağlığının takibinin yanında bilişsel fonksiyonların da izlenmesi gerekebilir
- Diyabet eğitiminin ve tedavisinin bilişsel bozukluğu olan yaşlılara adapte edilmesi gerekmektedir.



İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER