

Diyabet ve Nörolojik Hastalıklar

Elif Ünal, Onur Akan, Serap Üçler

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

ÖZ

Diabetes mellitus hâlen dünyada oldukça sık görülen bir hastalık olup, hastaların günlük yaşamlarını olumsuz etkilemektedir. Diyabetin periferik sinir hastalıkları, inme ve demans gibi nörolojik hastalıklarla da ilişkisi bilinmektedir. Bunların arasında en sık görülen hastalık periferik sinir hastalığı olup, kötü diyabetik kontrolün oluşum riskini artırdığı ve hastaların eğitimi ile önenebileceği bildirilmiştir. Diyabetli hastalarda vasküler demans Alzheimer hastalığından daha sık görülmekte ve bu nedenle serebrovasküler hastalıkların diyabetteki kognitif yıkımla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Diyabetin beyni etkileme mekanizmaları net olarak ortaya konmamakla birlikte, damar yapısının etkilenmesi, insülin rezistansı, glukoz toksisitesi, oksidatif stres, glikolizasyon son ürünlerinin birikimi, hipoglisemik epizodlar ve amiloid metabolizmasındaki değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Bu makalenin amacı, diyabetin nörolojik komplikasyonlarını tanımlamak ve bu komplikasyonların önlenmesinde hasta eğitimi, iyi diyabet kontrolünün sağlanması ve erken tanının önemini vurgulamaktır.

Anahtar kelimeler: diyabet, diyabetik polinöropati, demans

ABSTRACT

Effects of Diabetes Mellitus on Neurological Disorders

Diabetes mellitus is one of the most common diseases in the world having unfavorable effects on the patients. It is associated with a number of neurological conditions including peripheral nerve disorders, stroke and dementia. Peripheral nerve disorders are the most common complications of diabetes mellitus. Poor diabetic control increases the risk of neuropathy which can be prevented by education of patients. The association between DM and dementia appears to be stronger for vascular cognitive impairment than for Alzheimer's disease, suggesting cerebrovascular disease may be an important factor in cognitive impairment in DM. Although the exact mechanisms by which DM affects the brain remain unclear, changes to brain vasculature, disturbances of cerebral insulin signaling, insulin resistance, glucose toxicity, oxidative stress, accumulation of advanced glycation end products, hypoglycemic episodes, and alterations in amyloid metabolism may all be involved.

The objective of this paper is to describe the neurological complications of diabetes mellitus and emphasize the importance of patient education in good diabetic control and early diagnosis in preventing these complications.

Keywords: diabetes, diabetic polyneuropathy, dementia

GİRİŞ

Diyabetes mellitus hâlen dünyada oldukça sık görülen bir hastalık olup, hastaların günlük yaşamlarını olumsuz etkilemekte ve özellikle obezitenin çok görüldüğü ülkelerde ciddi ekonomik yük olmaya devam etmektedir. Diyabetin dünyada 246 milyon insanı etkilediği ve bu hastalardan yaklaşık 20-30 milyonunun semptomatik diyabetik polinöropati ile etkilendiği tahmin edilmektedir. Obesite oranlarındaki artış ve bununla ilişkili tip 2 diyabet prevalansının da artışı düşünüldüğünde bu sayının 2030'da ikiye katlanması beklenmektedir. Tip 1 diyabeti olan genç hastalarda diyabetin kötü kontrolü sonucu hastalığın başlangıcından itibaren birkaç ay içinde polinöropati ortaya

çıkabilir. Yapılan çalışmalar intens diyabet kontrolünün klinik nöropati prevalansını %60-69 oranında azalttığını göstermektedir. Bu nedenle erken tanı oldukça önem kazanmaktadır⁽¹⁻³⁾.

PERİFERAL NÖROPATİ

Periferik nöropati diyabetin en sık görülen ciddi bir komplikasyonudur. Bu nöropati formu, ağrı, trofik değişiklikler ve otonomik disfonksiyon için yüksek risk taşır. Günümüzde diyabetik nöropati için etkili bir tedavi yoktur ve iyi glisemik kontrol yalnızca diyabetli hastalarda nöropatinin oluşma riskini minimize eder. Diyabetik nöropati ortaya çıktığında, ayaklarda duyu kaybı tespit edilebilir ve distal trofik

Alındığı Tarih: 05.05.2015

Kabul Tarihi: 15.07.2015

Yazışma adresi: Dr. Elif Ünal, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Okmeydanı-İstanbul

e-posta: elifunalmd@yahoo.com

komplikasyonların önlenmesi hakkında hasta eğitimi gereklidir ⁽¹⁾.

Patofizyoloji

Diyabetik polinöropati sinir lifi yıkımı ve tamiri arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkar. Sinir hasarı oluşum süreci daha çok otonomik ve distal duysal lifleri etkilemektedir. Metabolik faktörlerin yanı sıra iskemik faktörler ve inflamasyonun da diyabetik nöropati gelişiminde etkisi bulunmaktadır. Metabolik faktörler daha çok uzun vadede etki gösterirken iskemik sinir hasarı üzerine binen inflamasyon fokal nöropatinin ağır formlarında önem kazanmaktadır. Küçük damarların kalınlaşması ve hyalinizasyonu endonöral oksijenizasyonda azalma ile iskele de rol almaktadır. Nöropati oluşumundaki olası mekanizmalar oksidatif stres, nonenzimatik glikazisasyon, polyol ve hekzozaminin yolları, protein kinaz c yolağı, poly (ADP-riboz) polimeraz, nörotrofik faktörlerin azalması ve iyon kanallarındaki değişiklikler ile santral eksituar mekanizmalar olarak bilinmektedir. Bu patogenetik faktörlerin nöropati gelişiminde sinerjistik olarak rol aldıkları kabul edilmektedir ^(2,3).

Diyabetik nöropatinin formları anatomik dağılıma göre (proksimal ya da distal, simetrik- asimetrik, fokal-multifokal-diffüz), klinik gidişe göre (akut-subakut-kronik), karakteristik özelliklerine göre (ağrılı-ağrısız, duysal, motor veya otonomik) ya da patofizyolojik olarak sınıflanabilir ⁽²⁾.

DİYABETİK NÖROPATİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

KRONİK DİSTAL SENSORİMOTOR SİMETRİK POLİNÖROPATİ

Diyabetik polinöropatinin en sık görülen formu kronik, distal (uzunluğa bağımlı) simetrik polinöropatidir ve diyabetik polinöropatisi olan hastaların %75'inde görülmektedir. Uzunluk bağımlı distal polinöropatinin başlangıç semptomları uyuşma, ayaklarda yanma, batma ve elektrik çarpmasıdır. Semptomlar geceleri daha belirgindir ve yanma kontakt ile daha şiddetlenir. Duysal nöropati tamamen sessiz olup, detaylı ayak muayenesi, ağrısız travma ya da yanıklar veya Charcot eklemi ve plantar ülser gibi trofik değişikliklerin belirlenmesi ile tanı koyulabilir. Bu paternde be-

lirti ve bulguların uzun sinir uçlarını önce etkileyerek alt ekstremitte distallerinden başlar ve giderek proksimallere ilerler ve sıklıkla diz seviyesini geçtikten sonra üst ekstremitte distallerini etkiler. Kısa duysal aksonlar daha sonra etkilenirler ve bunların etkilenmesi ile nöropati daha proksimallerde ve interkostal sinirlerin distal duysal sinir liflerinin etkilenmesiyle gövde ön yüzünde görülür. Nadiren trigeminal sinirin de etkilenmesi ile yakınmalar baş bölgesine yayılır. Progresyon önlenmezse ağrı, ısı gibi neredeyse tüm duysal modalitelerin kaybolduğu gözlenir. Vibrasyon ve eklem pozisyon duygusu ise ender olarak etkilenmektedir ve daha çok kalın lif nöropatisini düşündürür. Bu dağılım şekline uzunluk bağımlı patern adı verilir. Bu nöropati progresyonu diyabete özgün bir özellik olmayıp alkolik ve amiloid nöropatilerde de görülebilmektedir. Bazı hastalarda duysal kayba bağılı olarak zaafiyet ve ataksi başlıca semptomlar olarak dikkati çeker ^(1,2).

Nörolojik muayenede alt ekstremitte aşil refleksi alınmaz. Çeşitli derecelerde duysal kayıp görülür ve kas zaafı daha çok başparmak ve ayak bileği dorsi fleksiyonunda dikkati çeker. Distal zaaf genellikle hafiftir ve ender olarak görülür.

Sensorimotor nöropati EMG'de hem demiyelinizan hem de aksonal özellikler göstermektedir. En erken ve sensitif bulgular sinir ileti çalışmalarında ileti hızında ve amplitüdde düşme olarak kendini göstermektedir. Nöropati ağırlaştıkça duysal yanıt kaybı görülebilir. Motor ileti çalışmalarında asemptomatik hastalarda bile ileti hızında düşüş saptanabilmektedir ⁽³⁾.

SELEKTİF İNCE LİF NÖROPATİSİ

İnce lif nöropatisi ağrı ve azalmış ısı ve ağrı hissi ile karakterizedir. Ağrı hastalar tarafından yanma, batma, saplanıcı ya da baskı hissi olarak tanımlanır. Hastalar sıklıkla dizestezi yaşarlar. Dizestezi genellikle başparmakta görülür, ancak alt ekstremitte proksimallerine ve üst ekstremitteye de yayılabilir. Motor güç, vibrasyon, propriosepsiyon ve kas gerim refleksleri bu nöropatide korunmuştur. EMG'de siniri letim çalışmaları bu nöropatinin takibinde yararlı olup, tanı açısından yararlı değildir. Sinir ileti çalışmaları anormallikleri kalın liflerin etkilendiği durumlarda ortaya çıkarlar. Otonomik fonksiyonlar ve termal sensitivite ince lif fonksiyonunu test etmede yararlı olabilir ⁽³⁾.

OTONOMİK NÖROPATİ

Otonomik nöropati diyabetik nöropatinin karakteristik özelliklerinden biri olup, yaşamı tehdit edebilir. Kardiyovasküler etkilenme genellikle dinlenme halinde taşikardi ile başlar. Kalp hızı uzun vadede normale dönebilir, ancak değişen fizyolojik değişikliklere verilmesi gereken yanıtlar genellikle sağlamaz. Postural hipotansiyon, yol açabileceği senkop nedeniyle otonom nöropatinin belki de en çok yaşamı etkileyen semptomudur. Postural hipotansiyon diyabetik nöropati tedavisinde kullanılan trisiklik antidepressanlarla ve diyare epizodları ile agreeve olabilir. Kardiyak otonom nöropatinin sessiz miyokardiyal iskemi ve mortalite ile olan güçlü ilişkisi iyi bilinmektedir.

Gastrointestinal sistemde görülen gastroparezi genellikle asemptomatik olup, zaman zaman şişkinlik, ender olarak ise kusma ile kendini gösterebilir. Gastroparezi nedeniyle midede kalan besinler nedeniyle oluşan hipoglisemi atakları glisemik kontrol açısından zorluklar oluşturmaktadır. Diyabetik diyare, geceleri ve yemeklerden sonra görülür ve sulu olması karakteristik özelliğidir. Diyareye fekal inkontinans eşlik edebilir.

Mesane atonisi ve miksiyon sonrası mesanede kalan geniş rezidüel volüm nedeniyle sık idrar yolu infeksiyonları görülebilir. İmpotans erkek hastalarda sıklıkla görülür. Tedavisiz bırakıldığında hipoglisemi katekolamin salınımını bozarak otonomik nöropatiyi komplike hâle getirebilir. Myozis ve azalmış ışık refleksi gibi anormal pupil yanıtları da diyabette sık görülen bulgulardandır ⁽¹⁾.

FOKAL ve MULTİFOKAL NÖROPATİ

Diyabet hastalarında fokal ve multifokal nöropatiler, uzunluk bağımlı diyabetik nöropatiden daha az yaygındır. Bu nöropati formları, genellikle 50 yaştan sonra ve başlıca tip 2 diyabetli hastalarda görülmektedir. Fokal nöropatiler kranial sinir tutulumları, ekstremit ve trunkal nöropatiler ve alt ekstremit proksimal diyabetik nöropatiyi içerir. Diyabetli hastalarda bir veya bir kaç sinir, trunkus, kök veya pleksusta sensorimotor defisit gelişimi enderdir ve nöropatiye neden olan diğer nedenlerin dışlanması için sinir biyopsisi gerekli olabilir.

Kraniyal Nöropati

Akut başlangıçlı 3. ve 6. sinir felçleri genellikle ileri yaşta, glisemi kontrolü kötü olan hastalarda ortaya çıkar. Okulomotor palsi en yaygın görülen kraniyal nöropatidir. Olguların yarısı kadarında göz çevresi ve ardında şiddetli ağrı ile başlar. Bir veya iki gün içinde okulomotor felç gelişir. Diyabetik 3. sinir felcinde genellikle pupilla katılmaz. Aylar içinde spontan ve tam iyileşme gözlenir. Multiple kraniyal sinir felçleri son derece enderdir.

Trunkal Nöropati

Trunkal nöropatiler unilaterale veya bilaterale olabilirler. Temel klinik tablo olan ağrı veya dizestezi ile ani ve hızlı başlayabilir. Ağrı sıklıkla radiküler dağılım gösterir, dokunma ile ve geceleri kötüleşebilir. Abdominal kaslarda güçsüzlük de görülebilir.

Median sinirin tuzaklandığı karpal tünel sendromu dışında ekstremitelerdeki periferik sinirlerin izole tutulumu son derece enderdir. Diyabetik polinöropati tuzak nöropatilerin oluşumunu kolaylaştırabilir ⁽⁴⁾.

Alt Ekstremitelerin Proksimal Diyabetik Nöropatisi

Distal simetrik polinöropatiye oranla daha az görülen bu diyabetik nöropati formu, akut veya subakut, gürültülü ve sıklıkla asimmetrik başlangıcı ile dikkati çeker. Daha çok beşinci de kadın üstündeki erkek hastalarda ve kilo kaybı ile birlikte görülür. Bu sendrom ilk olarak Bruns tarafından 1890'da tanımlanmıştır. Hastalık genellikle bir alt ekstremitede, başlıca kalça ve uyluk üzerinde şiddetli ağrı ile başlar. Hastalar kuadriseps ve iliopsoas kaslarındaki güçsüzlük nedeniyle yürümekte ve merdiven çıkmada zorlanırlar. Hastalığın erken döneminde kuadriseps kas güçsüzlüğü ve atrofisine bağlı patellar refleks kaybolur. Çoğu olgu bir kaç hafta veya ay içinde progrese ve sonra stabilize olur, ardından ağrı, spontan olarak bazen aniden azalır (glisemik kontrol gözetilmeksizin). Uzun vadeli prognoz iyidir. Sinir iletim incelemeleri genellikle distal simetrik nöropatiyi yansıtan bulgular verir. İğne elektromiyografisinde semptomatik ekstremitenin lezyona uğramış radikals-pleksus segmentlerinden innervasyon alan kaslarında ve paraspinal kaslarda yoğun parsiyel denervasyon-reinnervasyonu gösteren bulgular saptanır. BOS proteini genellikle artmıştır ^(1,4).

Multifokal Diyabetik Nöropati

Diyabetli hastaların küçük bir oranında multifokal diyabetik nöropati gözlemlenir. Birkaç hafta veya aylar içerisinde kökler, alt ekstremitte, gövde ve üst ekstremitte sinirlerinde ardışık tutulum olabilir, bazen relapsing bir seyir görülebilir. Alt ekstremitelerin distal kısımları her zaman bilateral veya unilateral olarak tutulur ve çoğu hastada proksimal defisit de olabilir. Trunkal ve üst ekstremitte sinirleri daha az yaygınlıkta etkilenir ⁽¹⁾.

DIYABETİK NÖROPATİ TEDAVİSİ

Önleyici Tedavi

Diyabetik nöropatinin önlenmesi ve komplikasyonlarının engellenmesi en iyi stratejidir. Optimum glisemik kontrol, periferik nöropati gelişimini azaltır fakat artmış hipoglisemi riski taşır. Pankreas transplantasyonu nöropatiyi stabilize edebilir, ancak henüz rutinde uygulanmamaktadır ⁽¹⁾.

Diyabetik bir hastanın kronik ayak yaraları, çoğu kez farkedilmeyen ağrısız travmalar, vasküler yetersizlik ve sekonder infeksiyonların ortak sonucudur. Bunların önlenmesi tedavisinden kolay olduğundan, diyabetik nöropatisi olan hastaların muayeneleri kendileri tarafından sıklıkla tekrarlanmalıdır. Gelişen yaraların derhal uygun şekilde tedavi edilmesi, gangren nedeniyle ekstremitte kaybının ve sepsis gibi sistemik komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir ⁽⁴⁾.

Semptomatik Tedavi

Diyabetik nöropatinin ağrı, otonom bozukluklar ve duyu kaybı gibisemptomlarına yönelik tedaviler özel bir önem taşır. Uzunluğa bağımlı diyabetik nöropati ve fokal nöropatilerde ağrının kontrolü zor olabilir. Karbamazepin, fenitoin, klonazepam, ve parasetamol kodein fosfat kombinasyonu kullanılabilir. İmipramin ve amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlar sıklıkla etkilidir. Trisiklik antidepresanlar postural hipotansiyonu agra ve edebilir. Son zamanlarda uygulanan duloksetin ve pregabalin tedavisi de faydalıdır ⁽¹⁾.

Postural hipotansiyon semptomatik ise tedavi edilmesi gereklidir. Bunun için florohidrokortizon ve midodrine kullanılabilir. Ancak hipertansiyon riski

taşıdıkları göz önünde bulundurulmalıdır ⁽¹⁾.

Fokal ve Multifokal Diyabetik Nöropati Tedavisi

Proksimal diyabetik nöropati sıklıkla çok ağrılıdır ve ağrı konvansiyonel tedavilere çoğu zaman dirençlidir. Böyle olgularda glisemik kontrolün düzenlenmesi ile birlikte, birkaç hafta veya ay boyunca kortikosteroid tedavisi verilebilir. Fokal diyabetik nöropatilerin spontan prognozunun iyi olabileceği unutulmamalıdır ⁽¹⁾.

DIYABETİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ KOMPLİKASYONLARI

Serebrovasküler Hastalıklar

İnme diyabetli olmayanlara kıyasla diyabetli hastalarda 2-6 kat daha sık görülmektedir ve diyabet nedeniyle gelişen ölümlerin yaklaşık %25'inde rol oynamaktadır. Diyabetin metabolik anormallikleri var olan inmeyi de olumsuz yönde etkilemektedir. Diyabetli hastalarda iskemik inme hemorajik inmeden daha çok görülmektedir. Diyabette atriyal fibrilasyon riskinin %40 arttığı da bildirilmiştir ⁽⁵⁻⁸⁾.

Diyabetteki yüksek inme riskinin varlığı çeşitli hemodinamik ve metabolik komponentlerin arasındaki kompleks ilişkilere bağlıdır. İnsülin rezistansı, santal obesite, bozulmuş glukoz intoleransı ve hiperinsülinemi gibi metabolik sendrom komponentleri tek başlarına ve birlikte inmede artmış risk ile ilişkilidir. Diyabetik mikroanjyopati komplikasyonları da inme patogeneğinde periferik direnci arttırmaları ve aterosleroza neden olmaları nedeniyle önemli role sahiptir. Hemoglobin A1C (Hmg A1C) yüksekliği ve postprandial hipergliseminin inme için risk faktörleri olduğu ve inme oranlarını iki kat arttırdığı kabul edilmektedir ^(5,6,8).

Diyabetli hastalarda akut iskemik inme sonrası ilk 3 ay mortalitede diyabeti olmayanlara oranla belirgin bir artış gözlenmeyip inme sonrası ilk 1 yıl içinde mortalite oranlarının arttığı görülmektedir. Bu hastalarda rekürren inme riski de artış gösterir. Diyabet aynı zamanda inme sonrası uzun dönemde artmış fonksiyonel defisit oranları ile de ilişkilidir ⁽⁸⁾.

Sıkı glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları önlediği bilinmektedir, ancak makrovasküler

hastalık ve inme riskleri üzerindeki etkileri net değildir. İnmenin önlenmesinde sıkı glisemik kontrolle standart glisemik kontrolü karşılaştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunların çoğunda sıkı glisemik kontrolün kardiyovasküler sonuçları ve inme riskini azaltmadığı bildirilmiştir. Sıkı glisemik kontrolde aynı zamanda hipoglisemi riskinin de arttığı görülmüştür. Bu nedenle glukoz kontrolünü sağlarken hastanın yaşı, komorbiditeleri ve hipoglisemi riski göz önüne alınmalıdır ^(6,8).

Akut iskemik inme sonrası hastaların %39-40'ında hiperglisemi görülür. Bu hastaların büyük kısmında daha önceye ait diyabet öyküsü yoktur. Bazı hastalarda hiperglisemi önceden bulunan ancak tanısı konmamış diyabetin belirtici iken, çoğu hastada ise akut stres yanıtı olarak görülür ve stres hiperglisemisi adı verilir. Bu tür hiperglisemide taburculuk sonrası glukoz seviyeleri normale döner. Bu nedenle hastaneye başvuru sırasında ölçülen yüksek glukoz seviyesi ile stres hiperglisemi ve diyabet ayrımı yapılmadığından bu konuda HbA1c düzeyleri tanı konmamış diyabetli hastaları ayırt etmede yarar sağlar. Stres hiperglisemi çoğu kez akut dönem sonrası normale döner. Stres hiperglisemisinin nedeni hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın aktivasyonu, glukokortikoid seviyelerinin artışı ve sempatik sistem aktivasyonudur ⁽⁸⁾.

Normoglisemiklerle kıyaslandığında başvuru sırasında hiperglisemik olan hastaların hastanede yatış sırasında ve 30 gün sonrasındaki mortalite riskleri yüksektir. Bu risk kötü prognoz açısından diğer belirteçlerden bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir. Hiperglisemi ve kötü prognoz arasındaki bu ilişki daha çok geniş enfarkt alanı olan hastalarda geçerlidir. Laküner enfarktı olan hastalarda orta düzeyde hiperglisemi daha çok iyi prognozla ilişki bulunmuştur ⁽⁸⁾.

Diyabetik ortam dendiğinde düşük grade'li inflamasyon, endotel disfonksiyonu, hiperkoagülabilité, dislipidemi ve insülin rezistansı akla gelmektedir. Bu faktörlerle makrovasküler komplikasyonların patogenezi hakkında yeni hipotezler geliştirilmeye başlanmıştır. Hipergliseminin vasküler yapı ve fonksiyonlarını nasıl etkilediğine dair 4 farklı hipotez geliştirilmiştir ⁽⁶⁾.

1. Artan oksidatif stres ve serbest radikal hasarı
2. Glikolizasyon son ürünlerinin oluşumu
3. Glukozun aldoz redüktaz yolağına girmesi
4. Protein kinaz C izoenzimlerinden bir ya da birkaçının aktivasyonu

Hiperglisemi ile reaktif oksijen metabolitleri (ROM) oluşumu ve insüline dirençli durum hücrelere toksiktir. Süperoksit anyonları gibi ROM'ler nitrik oksiti (NO) toksik peroksinitrit iyonları oluşturarak ve endotel kaynaklı NO'un kullanılabilirliğini azaltır. Bu şekilde endotel aracılı vazodilatasyonun azalmasına, trombosit aktivasyonunun artmasına ve vasküler düz kaslarının proliferasyon ve migrasyonuna neden olur. ROM'ler aynı zamanda oksidasyonu da arttırarak damar duvarında LDL birikimini kolaylaştırır. Fazla glukoz nedeniyle damar duvarında çeşitli protein ve lipoproteinlerin non enzimatik glikolizasyonu ile LDL 'nin hücre içine alımını ve oksidasyonunu arttıran ateroskleroz sürecini hızlandırır ve köpük hücre oluşumuna neden olur ⁽⁶⁾.

2014 AHA Guideline'ında akut serebrovasküler olay sonrası tüm hastalarda açlık glukoz seviyesi, OGTT ya da HmgA1C ile diyabet taramasının önerilmektedir ⁽⁹⁾. Yapılan çalışmalar başvuru ve hastanede yatış sırasında tespit edilen hipergliseminin kötü klinik sonuçlar ve daha büyük enfarkt volümü ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Akut dönemde glukozun agresif şekilde insülin tedavisi ile düşürülmesinin güvenli olduğuna dair pilot çalışmalar bulunmaktadır. Ancak glukoz seviyelerinin belli seviyelerde tutulmasının sonuçlar üzerinde olumlu etkisi olup olmadığı konusu henüz netleşmemiştir. Agresif hiperglisemi tedavisinin en büyük yan etkisi hipoglisemidir. Bu nedenle akut iskemik inmede stres hiperglisemi ile diyabetin ayırıcı tanısının yapılması, hiperglisemitedavsinin yapılması, ancak tedavi sırasında rekürren hipoglisemilere dikkat edilmesi gerekmektedir. Amerikan Diyabet Birliği'nin önerisi tüm yatan hastalarda glukoz seviyelerinin 140-180 mg/dL arasında tutulmasıdır ^(6,8).

Demans

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. Artan prevelans ve birçok sistemi etkilemesi nedeniyle diyabet de önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir ⁽¹⁰⁾.

Birçok epidemiyolojik çalışmada diyabetli hastaların kognitif bozulma ve demans açısından risk altında oldukları bildirilmiştir. Ancak, çalışmalarda hastaların mikst tip nörodejeneratif ve vasküler patolojileri olması nedeniyle demans alt tipleri net olarak ortaya konamamış ve bu nedenle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle diyabet ve demans arasındaki gerçek bağlantı hâlen tartışmalıdır ve kognitif gerileme etkenleri henüz net olarak anlaşılammıştır. Toplum bazlı yapılan bazı çalışmalarda, diyabet ile demans oluşumu arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Yapılmış olan 18 çalışmanın incelendiği bir meta analizde diyabetin demansın tüm türlerini ortalama 1.7 kat arttırdığı gösterilmiştir ⁽¹¹⁾. Demansın alt tiplerine bakıldığında ise diyabetin hem Alzheimer hastalığı hem de vasküler demans açısından belirgin bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Bazı olgu kontrol çalışmaları ise Tip 2 diyabet ile alzheimer hastalığı arasında negatif bir ilişkiyi savunarak yüksek glukoz seviyelerinin beyinde olası bir koruyucu etkisi olduğunu savunmuşlardır ⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Alzheimer hastalığında erken dönemde Kranial MR’da hipokampus, amigdala ve medial temporal lobda değişiklikler gözlenmektedir. Kranial MR’da hipokampal ve amigdala volümündeki azalma Alzheimer nöropatolojisinin derecesi açısından bize önemli bilgiler sağlamaktadır. Rotterdam çalışmasında diyabetli hastaların Kranial MR’larında hipokampus ve amigdala volümlerinin diyabeti olmayan hastalara göre azaldığı gösterilmiştir. Diyabete bağlı faktörler ve Alzheimer hastalığı nöropatolojisi arasındaki ilişki yapılan patolojik çalışmalarla da ortaya konmuştur. Hisayama’nın yaptığı çalışmada 2 saatlik OGTT sonrası nöritik plakların arttığını ve bu ilişkinin APOEε4 alel taşıyıcılarında daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında hiperinsülinemi ve insülin

rezistansının özellikle APOEε4 alel taşıyıcılarında Alzheimer hastalığındaki nöropatolojileri kötüleştirildiği düşünülebilir.

Diyabet ve demans arasındaki ilişkinin mekanizması henüz net olarak ortaya konamamıştır. Ancak diyabetle ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri, glukoztoksisitesi, 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 multüfaktöryel olduğu düşünülebilir ⁽¹²⁾.

Hiperglisemi hafıza ve dikkat açısından kötüleşmeye neden olabilir. Kronik hiperglisemi kognitif bozukluğa ve sinaptikplastisitede patolojilere neden olabilir. Glukoztoksisitesi ile oksidatif stres ve glikolizasyon son ürünleri birikimi gerçekleşir ve vasküler hasar oluşumu sonrası beyinde nörodejenerasyon başlar. Ancak, sıkı glisemik kontrolün kognitif bozukluğun önlenmesindeki yeri hâlen tartışmalıdır ^(14,15).

Yapılan çalışmalar Tip 2 Diyabet’i olan hastalarda gelişen hipogliseminin de kognitif yıkımda etkili olduğunu bildirmiştir. 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 ⁽¹⁶⁾.

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi kısmen vasküler hastalığa bağlı olarak kognitif bozulma ile ilişkilidir. İnsülin ve insülin reseptörlerinin eksitator ve inhibitör postsinaptik reseptörler aktivitesinin modifikasyonu ve özel sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla kognitif performansta önemli role sahip oldukları konusunda kanıtlar mevcuttur. Hipokampus ve korteks de dahil olmak üzere beyinin birçok yerinde insülin reseptörleri mevcuttur. Uzun süreli hiperinsülineminin kan beyin bariyerin ve beyindeki insülin reseptörlerinin sayısındaki azalmaya bağlı olarak insülin cevabını bozduğu ve BOS ve beyin dokularına insülin geçişini inhibe ettiği bulunmuştur. Bu değişiklikler öğrenme ve hafıza oluşumunda defektler yaratmaktadır. Alzheimer hastalarında sağlıklı bireylerle kıyaslandığında beyin insülin sensitivitesinde bozulma tespit edilmiştir. İnsülin yıkım enzimi hem insülini hem de amiloidi yıkar. Yüksek plazma insülin seviyeleri durumunda

yıkım enzimleri yarışacağından amiloid beta protein yıkımı azalır ve amiloid birikimi provoke olur^(16,17).

Demansın patofizyolojik bulgularının semptomlardan çok daha önce ortaya çıkması nedeniyle başta diyabet olmak üzere buna neden olabilecek risk faktörlerinin erken dönemde kontrol altına alınması yararlı olabilir.

Sonuç olarak, diyabet sinir sistemini de etkileyen ciddi komplikasyonları olan ve sık görülen bir hastalıktır. Komplikasyonların önlenmesinde erken tanı ve tedavinin önemi büyüktür.

KAYNAKLAR

1. Said G. Diabetic neuropathy-A Review. *Nat Clin Prac Neurol* 2007;3:331-340. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneuro0504>
2. Albers JW. Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Emerging Treatments and Subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:473. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-014-0473-5>
3. Charnogursky G. Neurological Complications of diabetes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:457. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-014-0457-5>
4. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı, birinci baskı. bölüm 2. 2013;535-540.
5. Zarko S. Aminoff M. Neurology and General Medicine. 4. baskı (395-405).
6. Idris I, Thomson GA, Sharma JC. Diabetes mellitus and stroke. *Int J Clin Pract* 2006;60(1):48-56. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1368-5031.2006.00682.x>
7. Rohit R. Das, MD, Seshadri S. Diabetes and Stroke. *DM Current Cardiovascular Risk Reports* 2009;3:35-41.
8. Merel JA, Biessels GJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke, *Lancet Neurol* 2012;11:261-271. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70005-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70005-4)
9. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR. Guidelines for the Prevention of Stroke in patients with stroke and Transient Ischemic Attack. DOI:10.1161/STR.000000000000002
10. 29. World Health Organization and Alzheimer's Disease International. Dementia. A public health priority. Available at: http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/. Accessed 18 Aug 2013.
11. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70284-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2)
12. Ninomiya T. Diabetes mellitus and dementia: *Curr Diab Rep* 2014;14:487. <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-014-0487-z>
13. Stewart R. Cardiovascular factors in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:143-147. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.65.2.143>
14. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (accordmind): a randomized dopen-labels sub study. *Lancet Neurol* 2011;10:969-972. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70188-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70188-0)
15. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 2009;52:2328-2336. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1484-7>
16. Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol* 2001;177:125-134. [http://dx.doi.org/10.1016/S0303-7207\(01\)00455-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0303-7207(01)00455-5)
17. Neumann KF, Rojo L, et al. Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links and clinical implications. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:438-447. <http://dx.doi.org/10.2174/156720508785908919>