

Tip 2 Diabetes Mellitus ve Alzheimer Hastalığı Ortak Tedavi Edilebilir Mi?

Beril KADIOĞLU¹, Turgay ÇELİK¹

1. Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD, İstanbul

Sorumlu yazar: Prof. Dr. Turgay Çelik

email: turgaycelik06@gmail.com

20

Tip 2 Diabetes Mellitus ve Alzheimer Hastalığı ortak tedavi edilebilir mi?

Amaç: Klinik, biyokimyasal ve görüntüleme araştırmaları, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)'de yüksek glikoz düzeylerinin, Alzheimer Hastalığı'ndaki (AH) bilişsel işlev bozukluğuyla ilişkili olabileceğini göstermiştir. İki hastalık arasında obezite, dislipidemi, insülin direnci ve sedanter yaşam alışkanlıkları ortak risk ve etiyolojik faktörler olarak tanımlanmıştır. Bu durumda, yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik ajanların kullanılması ile bu iki hastalığın ilerlemesi önenebilir veya geciktirilebilir. T2DM tedavisinde kullanılan başta insülin, Metformin, Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptörler (PPAR) agonistleri, Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör agonistleri ve Dipeptidil Peptidaz-4 inhibitörleri gibi farmakolojik ajanların, AH'de ortaya çıkan bilişsel bozukluklar üzerine koruyucu etkiler gösterdikleri gözlenmiştir.

Sonuç: Bu derlemede, iki hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde ortak mekanizmalar ve tedavi stratejileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnsülin Rezistansı, Alzheimer Hastalığı

Are Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease Treatable Together?

Aim: Clinical, biochemical and imaging studies have shown that high glucose levels in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) may be related to cognitive dysfunction in Alzheimer's Disease (AD). Obesity, dyslipidemia, insulin resistance, and sedentary lifestyle habits were defined as common risk factors and etiological factors. In this case, the lifestyle changes and the use of pharmacological agents can prevent or delay the progression of these two diseases. Pharmacologic agents that are used in T2DM treatment such as Insulin, Metformin, Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) agonists, Glucagon-like Peptide-1 Receptor agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors have been shown to have protective effects on the cognitive disorders occurring in AD

Conclusion: In this review, common mechanisms and treatment strategies are reviewed in the prevention and treatment of two diseases.

Keywords: Insuline Resistance, Alzheimer Disease

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Alzheimer Hastalığı için ön belirti olabilir mi?

Alzheimer hastalığı (AH) ve Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) yaşlanma ile ilişkili hastalıklardır ve biri diğerinin gelişme riskini arttırmaktadır. Epidemiyolojik, klinik ve biyokimyasal çalışmalar ile görüntüleme çalışmaları, diyabet hastalığında yüksek glikoz düzeylerinin, AH'deki bilişsel işlev bozukluğuyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu iki hastalık arasında obezite, dislipidemi, insülin direnci ve sedanter yaşam alışkanlıkları ortak risk ve etiyolojik faktörler olarak tanımlanmıştır. Bu durumda, yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik ajanların kullanılması ile bu iki hastalığın yıkıcı ilerlemesinin, önlenilebileceği veya geciktirilebileceği düşünülmeye başlanmıştır. Diyabet hastalığının tedavisinde kullanılan başta insülin, metformin, Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptörler (PPAR) agonistleri, Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör agonistleri ve Dipeptidil Peptidaz-4 inhibitörleri gibi farmakolojik ajanların AH'de ortaya çıkan bilişsel bozukluklarda koruyucu etki gösterdikleri bulunmuştur. Düşük kalorili diyet gibi yaşam tarzı değişiklikleri de AH'de gelişen bilişsel bozukluklarda koruyucu bir etki göstermiştir (1).

AH ve T2DM üzerine Epidemiyolojik Araştırmalar

Epidemiyolojik çalışmalar, demans hastalığı ile diyabet hastalığı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Hisayama (1995) ve ark.ları, AH'nin rölatif riskini, 2.18 (%95 CI: 0.97-4.9), vasküler demansın rölatif riskini, 2.77 (%95 CI: 2.59-2.97) olarak bildirmişlerdir (1). Aynı çalışma grubu daha sonra yaptıkları çalışmada, AH'nin rölatif riski (RR), 2.05 (%95 CI: 1.18-3.57), vasküler demansın rölatif riski, 1.82 (%95 CI: 0.89-3.71) (2) olarak bildirmişlerdir (2). Rochester Çalışması, AH riskinde RR değerini, erkeklerde, 2.27 (%95 CI: 1.55-3.31) ve kadınlarda 1.37 (%95 CI: 0.94-2.01) (3) olarak ortaya koymuştur. Diğer önemli bir çalışma olan Rotterdam Çalışmasında, AH için RR değerinin 1.9 (%95 CI: 1.2.-3.1) olarak göstermiştir (4).

AH ve T2DM üzerine Araştırmalar

Kesitsel çalışmalarda, hipergliseminin bilişsel bozukluğa yol açtığı yönünde fikir birliği olsa da, uzun süreli çalışmaların sonucunda çelişkili bulgulara ulaşılmıştır (5). Son dönemde, uzun süreli, iki çalışma, AH'nin ve glikoz toleransı gelişiminde veya oluşumunda farklılıkların olabileceğini göstermektedir.

Huzurevinde yaşamını sürdüren yaşlılar üzerinde, yaşlanmanın olası etkilerinin incelendiği, Baltimore çalışmasında, *in vivo* olarak beyin β -Amiloid (β A) miktarı, glukoz intoleransı ve insülin direncini ölçülmüştür. C^{11} -Pittsburgh B bileşiği (C^{11} -PiB) ile işaretlemek suretiyle PET taramasıyla β A'nın (A) *in vivo* olarak görüntülenmesi sağlanmış ve ölçülmeye çalışılmıştır. BA'in, (C^{11} -PiB) ile işaretlenerek yapılan ölçümü, AH'nin erken teşhis edilmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntem, β A yükünün kantitatif olarak analiz edilmesine de olanak sağlamaktadır. PET ile analizlerinde, (C^{11} -PiB)'li β A'lerin, serebral atrofi miktarı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. AH'ye yönelik patolojik belirteçler, daha sonra otopsi ölçümleriyle teyid edilmiştir. 22.1 yıl süre ile takip edilen bir çalışmada, AH'nin beyin belirteçleri ile insülin direnci veya glukoz intoleransı arasında anlamlı bir ilişki varlığı gösterilememiştir (6).

Diğer taraftan, başka bir grup araştırmacının yaptığı çalışmada, diyabet olmayan kişilerde, yüksek glukoz seviyelerinin, demans gelişimi açısından bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir (7). Çalışma, 76 yaş ortalaması olan, 839 erkek ve 1228 kadında 6.8 yıllık bir takip ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda, 574 hastada demans geliştiği gözlenmiştir ve bunlardan sadece 74 tanesi diyabet hastası, diğer 450 tanesi diyabet hastası değildir. Ancak, yüksek glikoz seviyesinin demans gelişimi ile ilişkili olabileceğine işaret etmiştir.

Kronik hiperglisemiler, akut ve tekrarlayan hipoglisemiler, proteinlerin glikozillenmesi, vasküler hastalıklar, endotelial disfonksiyonlar, enflamatuvar yanıtlar, kan beyin bariyerindeki bozukluklar, dislipidemi, insülin direnci, genetik yatkınlıklar, amiloid birikimleri ve depresyon gibi klinik olarak gözlenebilen değişiklikler, diyabet hastalığında çeşitli

patolojik değişikliklere katkıda bulunarak, AH ve demansa sebep olabilirler (8).

AH ve T2DM Üzerine Hiperglisemi Etkisi

Hipergliseminin, bilişsel bozuklukta bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (9, 10). Bu tür risk faktörlerinden kaynaklanan değişikliklerin biyolojik sebepleri olarak, son ürünlerin aşırı glikozillenmesi ve oksidatif stresi takiben oluşan sinir hasarı, kan beyin bariyerine zarar veren ozmotik stres ve toksik maddelerin sızması sonucunda sinirlerin yapısal hasar görmesi sayılmaktadır (5). Kronik hipergliseminin değerlendirildiği glikolizlenmiş hemoglobin gibi glikozillenme reaksiyonlarının, bilişsel işlevlerde bozukluğun gelişmesinde de rolü olduğu ileri sürülmektedir. Bilişsel işlevin değerlendirilmesinde düzenli glikoz takibi yaparak, kan şekerindeki günlük değişimlerinin bilişsel işlevlerle daha çok ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (11). Yemek sonrası glikoz seviyeleri de, oksidatif stres suretiyle bilişsel işlevlerin azalmasına katkıda bulunan bir faktör olabilir (5).

AH ve T2DM Üzerine Hipoglisemi Etkisi

Hipogliseminin, yaşlılarda demansla ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte (12), özenli bir tedavi ile hipoglisemin önlenildiği durumlarda, bilişsel bozuklukların ortadan kalktığını gösteren çalışmalar da vardır (13). Diğer taraftan, hipoglisemi, yaşlılarda aterosklerosis ile birleştiğinde, genellikle geri dönüşü mümkün olmayan organik beyin hasarına yol açar (5).

AH ve T2DM üzerine İnsülinin Etkisi

Öğrenme ve bellek, sadece glikoz düzeyindeki değişimler değil, aynı zamanda insülinin etki biçimi de etkileyebilir. Kan beyin bariyerini geçen insülin, reseptörlerine bağlanır ve bilişsel işlevleri modüle eder. Hipokampus ve serebral korteks gibi bellek ile ilgili beyin bölgelerinde çok sayıda insülin reseptörü bulunmaktadır. Bu işleve ek olarak insülin, β A peptidin hücre dışına salınmasına ve İnsülin Degrade Edici Enzim (IDE) ekspresyonunun artırılmasına destek olur (5). IDE'in, β A peptidi de indirmediği göz önüne alındığında, insülin eksikliği β A peptid birikmesine neden olur. Çalışmalar, hiperinsülinemi ve hipergliseminin, Amiloid Plak oluşumunu artırması, aynı zamanda insülin ve glikozun β A'lerin

uzaklaştırılmasında da rol oynadığını göstermiştir (14).

Beyindeki insülinin kaynağı ve bilişsel işlevlerdeki rolü hakkında çeşitli bilgiler vardır ancak, beyin insüline duyarlıdır, zira glikoz geri alımına katkı sağlamaz. Bununla birlikte, insülinin, besin alımında ve vücudun enerji depolarının sürdürülmesinde rol oynayan bir nöroregülatör peptid olduğu söylenebilir (15). İlginç olarak, insülin, belleğin şekillendirilmesinde ve bilişsel işlevlerin geliştirilmesinde rol oynar. Hipokampus gibi ödül tanıma bölgelerinde ve bellek ile ilgili alanlarda etkisi daha belirgin gözlenmiştir. İnsülinin, periferden gelip kan beyin bariyerini aşarak beyine ulaşmak yerine, glikoz seviyeleri tarafından düzenlenen lokal bir nörotransmitter olarak çalıştığı ve üretildiği görülmektedir.

AH'nin patojenezinde insülinin rolü, ayırt edici bir özelliklerden biri olan β A peptidi *in vitro* olarak modüle etmektedir. Beyindeki düşük insülin seviyelerinin, hücre dışı kompartımanlara β A salınmasını azalttığı kabul edilmektedir. Başka bir ifade ile, merkezi sinir sistemindeki hipoinsülinemi, insülin degrade edici enzim seviyelerini düşürerek β A atılımını veya klirensini azaltmaktadır. Sonuçta, periferik dolaşımdaki kronik hiperinsülinemi varlığı, veya beyinde insülin miktarındaki azalma, β A'nin metabolizma ve itrahının bozulmasına ve arkasından da inflamasyona yol açtığı belirtilmektedir (16,17).

AH ve T2DM Üzerine Mikrovasküler Bozulmanın Etkisi

Diyabet hastalığında, retinopati ve nefropati en sık karşılaşılan patolojilerdir ve bu tür patolojilerin bilişsel bozulma ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (17,18). Göz ve böbreklerdeki küçük damarlar, aynı embriyonik kaynaklardan gelir ve benzer yapısal özellikte dokular olarak gelişirler. Polyol yolağı aktivitesinin artmasına bağlı gelişen myo-inositol bozukluğu gibi bu bölgelerde oluşan hasarlar, serebral korteksin ön lobunda benzer advers reaksiyonlara yol açarak bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açmaktadır (5). Ancak, kanıtları yeterli değildir. Bilindiği gibi, diyabet hastalığında retinopati, mikrovasküler değişikliklerle ilişkilidir. Gözde retina, beynin anatomik (mikrovasküler yatak gibi) fizyolojik (örn., Kan-Beyin Bariyeri) ve gelişimsel olarak birçok özelliği ile benzerlik gösterir. Bu nedenle, retinadaki patolojik

değişikliklerin, beynin patolojik süreçlerinin de habercisi olabileceği düşünülmektedir. AH'da, maküla ve optik sinirde olduğu gibi retina da etkilenir. Makülada patolojik birikimler (depozit), retinal sinirde inceltme, optik diskte belirsizleşme ve mikrovasküler değişiklikler gibi retinadaki patolojik değişikliklerin bilişsel işlev bozukluğu ile de bağlantılı olabileceği, değerlendirildiğinde, AH ile ilişkili olabilir (19). Mikrovasküler değişimler veya patolojiler bilişsel işlev bozulmalarına yol açabilir.

AH ve T2DM Üzerine İnsülin Direncinin Etkisi

Eksojen ya da endojen insüline bozulmuş biyolojik yanıt oluşması, insülin direnci olarak kabul edilir. İnsülin sinyali, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) ve mitojen aktivasyon protein kinaz (MAPK) içeren karmaşık bir etki mekanizması ile oluşur. MAPK yolağı, metabolik etkiler ile ilişkilidir. İnsülinin MSS'deki etkisi, seçici bir dağılım gösteren bir insülin reseptör proteini ile doğrudan kan beyin bariyerini geçebilmesine bağlıdır (20). Ayrıca, MSS'de, lokal olarak insülin sentezi de mümkündür. MSS'deki insülin reseptörlerin yapısı, fonksiyonu ve boyutları açısından periferik insülin reseptörlerinden farklıdır. Bu reseptörler, olfaktör bulbus, hipotalamus, korteks, beyincik ve hipokampusta yoğun olarak, hem sinir hücrelerinde hem de glial hücrelerde bulunurlar (21).

İnsülinin beyindeki fizyolojik etkileri, periferdeki etkilerinden farklıdır. Deney hayvanı modelinde, kendi etkisine karşı yönde (20), gıda alımını baskılamış, ve glukoz seviyesini yükseltmiştir (22). Beyin, ağırlığı ile kıyaslandığında, diğer dokulara göre metabolik ihtiyaçları nedeniyle daha fazla glikoza gereksinim duyar. Glikoz, glikoz taşıma proteinleri tarafından taşınır, kolaylaştırılmış difüzyon yolu ile beyine ulaşır. Beyinde, insülinin, glikozun beyne taşınmasında veya bazal metabolizma oluşturmasında önemli bir etkisi yoktur (23,24). İnsülin, beyinde glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir katkısı olmasa da, dolaylı olarak nörotransmitter salınması, sinirsel büyüme, tübülün aktivitesi, sinir hücresi ömrü ve sinaptik plastisite gibi işlevleri modüle ederek nöronları etkimde katkısı vardır (21). İnsülin insanlarda, periferik glikoz üzerindeki etkisinde bağımsız

olarak, bilişsel işlevi düzeltir (25). Akut insülinin artması, bilişsel işlevi düzeltmekle birlikte, kronik insülin artışı, stress etkisiyle bilişsel işlevi azaltır (26). Glikozillenmiş proteinler ve inflamatuvar mediatörler de patojenik sürecin ilerlemesinde rol oynar (20).

AH ve T2DM'da Protein Agregasyonu Oluşumu

Protein agregasyonunun, T2DM ile AH arasındaki ortak patojenik faktörlerden birisi olduğu ileri sürülmektedir (27). Biyolojik bir proteinin kendiliğinden bir araya toplanıp patolojik bir varlığa dönüşebilmesini açıklamak için bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Yüksek protein konsantrasyonu, yaşlanma, amino asitlerin mutasyonu veya çevresel faktörler ile değişimi bunlardan bir kaçıdır (27).

AH, sinir hücresi kaybı ile seyreden, nörofibriler yumaklar ve amiloid birikimleri oluşumuyla ilgili bir hastalıktır. β A'ler, β amiloid prokürsör proteininin yanlış bölünmesiyle oluşur ve çökmeleriyle, amiloid plaklar haline dönüşür (27). T2DM hastalarında gözlenen amiloid ise, pankreatik β hücresi adacıklarında oluşan lokalize ve ilerleyici bir amiloid birikimi ile karakterizedir (28). Amiloid peptid pankreasta β hücreleri tarafından salgılanır ve 37 amino asitten oluşur. Her iki hastalıkta ortak bir özellik, amiloid birikimleri gözlenmesidir (29).

AH ve T2DM'da ApoE- ϵ 4 Genin Rolü

Bilindiği gibi, ApoE- ϵ 4 geni AH'nın erken ortaya çıkma riskini arttırmaktadır, ancak diyabetle de ilişkilidir. ApoE- ϵ 4 geni, kolesterol taşıyıcı protein ABCA1'i (ATP-binding cassette 1) modifiye etmesinin yanı sıra, oksidatif strese karşı daha az koruma sağlar ve AH'da görülen kolinerjik işlev bozukluğuna sebep olur. β A birikimi sonucu, atılımlarının azalmasıyla, nörotoksik özellik ön plana çıkar ve kolinerjik sistem bozulur (30). AH ve T2DM için diğer riskler ise, leptin yüksekliği ve uyku düzeni bozukluğudur ve glikozillenmiş protein miktarını artırarak amiloid artışı oluşturmak suretiyle bilişsel işlevde bozukluk oluştururlar (31,32).

AH ve T2DM'da IGF-1 Etkisi

Deneyisel araştırmalar, insülinin yanı sıra IGF eksikliğinin, yaşa bağlı beyin atrofisine yol

açabileceğine ve bilişsel işlev bozukluğa neden olabileceğini göstermiştir (34). İnsülin ve IGF, beynin yapısal protein içeriğini korur. Bunların yerine konmasıyla, beynin protein kaybı, hücre dejenerasyonunu ve miyelin kaybı önlenir. Bu nedenle, DH ve AH'de birlikte gözlenen insülin ve IGF eksikliği, bu hastalıkların patojenezinde rol oynayabilir ve bu yaklaşımın terapötik amaçlı kullanılabileceği değerlendirilmektedir (34).

AH ve T2DM'da Kolinerjik Sistemin Rolü

Asetilkolinesteraz (AChE) ve Butirikolinesteraz (BChE), enzimleri esteraz enzim ailesine aittir (35) ve de insülin direnci, kardiyovasküler hastalık, obezite ve dislipidemi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (31). Coğrafi bölgeye bağlı toplumlarda bu enzimlerin aktivitesi değişmekte, ancak sağlık üzerine olumsuz etkileri gözlenmemektedir (36,37). Diğer taraftan, BChE, AH ve frontotemporal demansa karşı (38), koruyucu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (39, 40).

BChE'nin T2DM ve AH ile ilişkisini ortaya koymak için farklı hipotezler öne sürülmüştür (28,31). Demans hastası bireylerin beyinlerindeki plaklarda ve nörofibriller yumaklarda, yüksek seviyelerde BChE içerdiği tespit edilmiş ve amiloid oluşumunu da yavaşlattığı gözlenmiştir (41). Aynı şekilde, T2DMli hastalarda BChE, insülin direncini modifiye edebilir veya pankreasın β hücrelerindeki amiloid birikimini değiştirebilmektedir. Diğer taraftan, BChE, amilin ile etkileşime girdiği ve amil fibrilin oluşumunu zayıflattığı gösterilmiştir. Pankreas β hücre hatlarına BChE uygulandığında, amilin sitotoksitesine karşı koruma özelliği göstermiştir (41). BChE, T2DM'li hastalarda metabolik sendromun ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. T2DM'li hastaların çoğunda, β hücrelerine bitişik, adacık amiloid plaklar (Islet Amyloid Peptide, IAP) oluşturarak hücre dışı depozitler halinde görülmektedir. İnsülin direnci geliştiğinde, IAP seviyelerinde artış gözlenmektedir. Parasempatik sistemdeki zayıflama ise, sempatik sinir sistemi ile arasındaki dengenin bozulmasına, bu da metabolik sendromun oluşmasında rol oynayabilmektedir. BChE aktivitesinde artma, asetilkolin hidrolizini artırmak suretiyle, vagal aktivitenin azalmasına yol açmaktadır (42). Metabolik sendromlu hastalarda BChE

düzeyleri, T2DM'li ve normal gruba kıyasla yüksek bulunmuştur. BChE'in amilin ile etkileşimi, hem amilin fibrili hem de oligomer oluşumunu azaltmış ve bu azalmayla, hücre hatlarında β hücrelerin amilin kaynaklı sitotoksiteden koruyabileceği gösterilmiştir (41). Deneysel hayvan çalışmalarında, streptozotosinin neden olduğu diyabet sonucu, BChE aktivitesinde artma, süperoksit dismutazda azalma ve aktif veya çalışan bellekte bozulma oluşturduğu gözlenmiştir (43). Sonuçta BChE, T2DM ve AH'li hastalarda hem biyobelirteç olarak kullanımı, hem de (44) bu hastalıkların tedavisinde terapötik hedeflerden biri olarak kullanılabileceği değerlendirilmektedir (28). Bilindiği gibi, AH tedavisinde, mevcut ilaçlar BChE düzeylerini değiştirerek etki ederler. Bu özellikler, farklı BChE aktivitesi gösteren genlere sahip bireylerin, T2DM ve AH'ye karşı yatkınlıkları veya korunmaları yönünden değerlendirilmek için yapılacak araştırmalar değerli olabilir (35).

AH ve T2DM'da Ortak Tedavi Yaklaşımı Olabilir mi?

T2DM ve AH'da ortak patogenezin anlaşılması, her iki durumun önlenmesinde ve tedavisinde faydalı olabilir. Ancak kanıtlar, gelecekte tedaviden ziyade, AH'ye bağlı bilişsel işlev azalmasını gidermeye yöneliktir (46). Metforminin, Adenozin Monofosfat ile aktive olan Protein Kinaz (AMPK) üzerine etkisinin yanı sıra, Glukagon Benzeri Peptid-1'in (GBP-1) salınımını artırarak da inkretin sistemini etkilediği yakın zamanda gösterilmiştir (47). GBP-1 ve Glikoza Bağımlı İnsülinotropik Peptid (GIP) reseptörlerinin beyinde eksprese edilmesi ve bu reseptörlerin doğrudan aktivasyonu, AH'yi tedavi etmekte yeni bir yaklaşım olabilir (48). Metformin, Eksenatid ve Liraglutid gibi GBP-1 mimetikler ve Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptörler γ Agonistler (PPAR γ) gibi diabetes mellitus tedavisinde kullanılan ilaçların, AH'nin önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir fayda sağlayabileceği değerlendirilmektedir (49,50).

İnsülin direnci sendromunda görülen artmış serum insülin düzeyleri ve azalmış periferik insülin aktiviteleri, yaşa bağlı bilişsel bozukluk ve Sporadik AH ile ilişkilidir ve beyindeki insülin sinyalizasyon sisteminde bir bozukluk olduğu ve muhtemelen demans nedenlerinden biri olduğu değerlendirilmektedir.

STZ ile oluşturulmuş deneysel AH modelinde, kurkumin IGF-1 düzeylerini önemli ölçüde arttırmış, nöronal kaybın derecesini azaltmış ve STZ'nin neden olduğu bilişsel bozukluğu azaltılmıştır (51).

Craft ve arkadaşlarının intranasal insülin uygulamasının amnestik hafif bilişsel bozukluğu veya AH olan erişkinlerde biliş, fonksiyon ve serebral glikoz metabolizması üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre 20 IU insülin ile tedavinin gecikmiş hafızayı ($P < .05$) ve her iki doz insülin ile tedavinin ise (20 ve 40 IU) hasta bakıcılar tarafından derecelendirilmiş fonksiyonel kabiliyeti koruduğu ($P < .01$) bulunmuştur. Her iki insülin dozu da genç katılımcılar için ADAS-cog skoru ile değerlendirilen genel kognitif fonksiyonları ve AH'li yetişkinler için ADCS-ADL ölçeği ile değerlendirilen fonksiyonel kabiliyetleri ($P < .05$) korumuştur. Bu sonuçlar, amnestik hafif bilişsel bozukluğu olan hastalar ve AH'li hastalar için uzun süreli intranasal insülin tedavisini destekler niteliktedir (52).

Diğer bir gerçek ise, hipergliseminin düzenlenmesinin dışında, konvansiyonel antidiyabetik ajanların, bilişsel aktiviteyi olumlu etkilediği görülmüştür. Metformin farklı olarak, sıçanlarda, apoptozu önleyerek, beyni oksidatif strese karşı korumuştur (51). Ancak, metforminin AH'de görülen amiloid peptidlerinin biyogenezinde ve bilişsel bozulma riski nedeniyle yine de dikkatli olmak gerekmektedir (53). Glikoz sistemini modüle eden farmakolojik ajanlar, dünya genelinde birçok pazarda, en çok kullanılan ilaçlar haline gelmiştir. AH modeli transgenik farelerde, sitagliptinin, hipokampusta oluşan APP ve A β birikimini azalttığını göstermiştir, ancak bunun, glukoz seviyelerini düşürerek mi yoksa bağımsız olarak mı yaptığı konusunda henüz bir netlik yoktur (54).

Sonuç olarak, yaşlı popülasyonda T2DM ve AH yaygın olarak görülmekte ve insidansı da her geçen gün artmaktadır. Diğer taraftan, her iki hastalıkta da kronik hiperglisemi, hiperinsülinemi, insülin direnci, akut hipoglisemik epizodlar, mikrovasküler hastalık, fibriler birikim, obezite, dislipidemi, insülin seviye değişikliği, IGF seviye değişikliği, ApoE- ϵ 4 gen ekspresyonu değişikliği, ve farklı biçimde butilkolinesteraz oluşumu gibi ortak patolojik değişiklikler, araştırmacıları ortak

sebeplerle ilişkilendirilmeye başlanmıştır. Bu iki hastalık yaşla birbirlerinin görülme sıklığını artırması, bu hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde benzer koruyucu ve terapötik ajanların kullanılabilirliğini göstermektedir. Dolayısıyla, diyabet tedavisinde kullanılan metformin, kurkumin ve bazal insülin gibi ilaçların AH üzerinde olumlu etkileri klinikte daha çok değerlendirilmeye başlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiya K, Kawano H, Ueda K. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995; 45: 1161-1168.
2. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 2011; 77: 1126-1134.
3. Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, Palumbo PJ. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 301-308.
4. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53: 1937-1942.
5. Kawamura T, Umemura T, Hotta N. Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? *J Diabetes Investig* 2012; 3: 413-423.
6. Thambisetty M, Jeffrey Metter E, Yang A, Dolan H, Marano C, Zonderman AB, Troncoso JC, Zhou Y, Wong DF, Ferrucci L, Egan J, Resnick SM, O'Brien RJ. Glucose intolerance, insulin resistance, and pathological features of Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1167-1172.
7. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, Haneuse S, Craft S, Montine TJ, Kahn SE, McCormick W, McCurry SM, Bowen JD, Larson EB. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 2013; 369: 540-548.
8. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012; 379: 2291-2299.
9. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, Coker LH, Murray A, Sullivan MD, Marcovina SM, Launer LJ. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORDMIND) trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 221-226.

10. Umegaki H, Kawamura T, Mogi N, Umemura T, Kanai A, Sano T. Glucose control levels, ischaemic brain lesions, and hyperinsulinaemia were associated with cognitive dysfunction in diabetic elderly. *Age Ageing* 2008; 37: 458-461.
11. Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, et al. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010; 33: 2169-2174.
12. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565-1572.
13. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al. Longterm effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356: 1842-1852.
14. Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, Sekita A, Suzuki SO, Kanba S, Kiyohara Y, Iwaki T. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology* 2010; 75: 764-770.
15. Gray SM, Meijer RI, Barrett EJ. Insulin regulates brain function, but how does it get there? *Diabetes* 2014; 63: 3992-3997.
16. Craft S. The role of insulin dysregulation in aging and Alzheimer's disease. In: Craft S, Christen Y, editors. *Diabetes, Insulin and Alzheimer's Disease*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010: 109-127.
17. Ding J, Strachan MW, Reynolds RM, et al. Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes* 2010; 59: 2883-2889.
18. de Bresser J, Reijmer YD, van den Berg E, et al. Microvascular determinants of cognitive decline and brain volume change in elderly patients with type 2 diabetes. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30: 381-386.
19. Ikram MK, Cheung CY, Wong TY, Chen CP. Retinal pathology as biomarker for cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 917-922.
20. Neumann KF, Rojo L, Navarrete LP, Fariás G, Reyes P, Maccioni RB. Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links & clinical implications. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 438-447.
21. Banks WA. The source of cerebral insulin. *Eur J Pharmacol* 2004; 490: 5-12.
22. Florant GL, Singer L, Scheurink AJ, Park CR, Richardson RD, Woods SC. Intraventricular insulin reduces food intake and body weight of marmosets during the summer feeding period. *Physiol Behav* 1991; 49: 335-338.
23. Marfaing P, Penicaud L, Broer Y, Mraovitch S, Calando Y, Picon L. Effects of hyperinsulinemia on local cerebral insulin binding and glucose utilization in normoglycemic awake rats. *Neurosci Lett* 1990; 115: 279-285.
24. Hasselbalch SG, Knudsen GM, Videbaek C, et al. No effect of insulin on glucose bloodbrain barrier transport and cerebral metabolism in humans. *Diabetes* 1999; 48: 1915-1921.
25. Kern W, Born J, Schreiber H, Fehm HL. Central nervous system effects of intranasally administered insulin during euglycemia in men. *Diabetes* 1999; 48: 557-563.
26. Schäfer M, Erdö SL. Development of glutamate neurotoxicity in cortical cultures: induction of vulnerability by insulin. *Brain Res Dev Brain Res* 1991; 62: 293-296.
27. Di Carlo M, Pasquale Picone P, Carrotta R, Giacomazza D, Biagio S. Alzheimer's disease and type 2 diabetes: different pathologies and same features. In: Zimering M, editor. *Topics in the prevention, treatment and complications of type 2 diabetes*. Croatia: INTECH Open Access Publisher, 2011 [DOI: 10.5772/23490].
28. Sridhar GR, Thota H, Allam AR, Suresh Babu C, Siva Prasad A, Divakar Ch. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: the cholinesterase connection? *Lipids Health Dis* 2006; 5: 28.
29. Xu S. Aggregation drives "misfolding" in protein amyloid fiber formation. *Amyloid* 2007; 14: 119-131.
30. Akter K, Lanza EA, Martin SA, Myronyuk N, Rua M, Raffa RB. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 365-376.
31. Sridhar GR, Rao AA, Srinivas K, Nirmala G, Lakshmi G, Suryanarayana D, Rao PV, Kaladhar DG, Kumar SV, Devi TU, Nitesh T, Hanuman T. Butyrylcholinesterase in metabolic syndrome. *Med Hypotheses* 2010; 75: 648-651.
32. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, Fujiki N, Nishino S, Holtzman DM. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* 2009; 326: 1005-1007.
33. Blasco G, Puig J, Daunis-I-Estadella J, et al. Brain iron overload, insulin resistance, and cognitive performance in obese subjects: a preliminary MRI case-control study. *Diabetes Care* 2014; 37: 3076-3083.
34. Serbedžija P, Ishii DN. Insulin and insulin-like growth factor prevent brain atrophy and cognitive impairment in diabetic rats. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: S601-S610.
35. Sridhar GR, Nirmala G, Apparao A, et al. Serum butyrylcholinesterase in type 2 diabetes mellitus: a biochemical and bioinformatics approach. *Lipids Health Dis* 2005; 4: 18.
36. Sridhar GR, Nirmala G. Inborn errors in lipid metabolism. In: *Lipid disorders*. Tripathy BB, Das S, editors. Association of Physicians of India. Mumbai: API College of Physicians, 2002: 59-80.
37. Manoharan I, Boopathy R, Darvesh S, Lockridge O. A medical health report on individuals with silent butyrylcholinesterase in the Vysya community of India. *Clin Chim Acta* 2007; 378: 128-135.
38. Diamant S, Podoly E, Friedler A, Ligumsky H, Livnah O, Soreq H. Butyrylcholinesterase attenuates amyloid

fibril formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 8628-8633.

39. Lehmann DJ, Johnston C, Smith AD. Synergy between the genes for butyrylcholinesterase K variant and apolipoprotein E4 in late-onset confirmed Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1933-1936.
40. Pohanka M. Butyrylcholinesterase as a biochemical marker. *Bratisl Lek Listy* 2013; 114: 726-734 [PMID: 24329513].
41. Shenhar-Tsarfaty S, Bruck T, Bennett ER, et al. Butyrylcholinesterase interactions with amylin may protect pancreatic cells in metabolic syndrome. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 1747-1756.
42. Rao AA, Siva Reddy C, Sridhar GR, et al. Enhanced butyrylcholinesterase activity may be the common link in triggering low-grade systemic inflammation and decrease in cognitive function in diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Curr Nutr Food Sci* 2008; 4: 213-216 .
43. Rao AA, Sridhar GR, Das UN. Elevated butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase may predict the development of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* 2007; 69: 1272-1276.
44. Sridhar GR. Proteins of the esterase family: patents for some proteins in search of metabolic functions. *Recent Patents on Biomarkers* 2011; 1: 205-212.
45. Kaiser J. The hunt for missing genes. *Science* 2014; 344: 687-689 .
46. Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 131-145.
47. Shemesh E, Rudich A, Harman-Boehm I, Cukierman-Yaffe T. Effect of intranasal insulin on cognitive function: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 366-376.
48. Vardarli I, Arndt E, Deacon CF, Holst JJ, Nauck MA. Effects of sitagliptin and metformin treatment on incretin hormone and insulin secretory responses to oral and "isoglycemic" intravenous glucose. *Diabetes* 2014; 63: 663-674.
49. Strittmatter WJ. Alzheimer's disease: the new promise. *J Clin Invest* 2012; 122: 1191.
50. Işık AT, Çelik T, Ulusoy G, et al. Curcumin ameliorates impaired insulin/IGF signalling and memory deficit in a streptozotocin-treated rat model. *Age (Dordr)*. 2009 Mar; 31(1): 39-49.
51. Vardarli I, Arndt E, Deacon CF, Holst JJ, Nauck MA. Effects of sitagliptin and metformin treatment on incretin hormone and insulin secretory responses to oral and "isoglycemic" intravenous glucose. *Diabetes* 2014; 63: 663-674.
52. Craft S, Baker LD, Montine TJ, et al. Intranasal Insulin Therapy for Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*. 2012;69(1): 29-38.
53. Chen Y, Zhou K, Wang R, et al. Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 3907-3912.
54. Sebastião I, Candeias E, Santos MS, et al. Insulin as a Bridge between Type 2 Diabetes and Alzheimer Disease - How Anti-Diabetics Could be a Solution for
55. Dementia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 110.