DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/healthsci.2022-94043

Alzheimer Hastalığı-Tip 3 Diyabet: Geleneksel Derleme

Alzheimer Disease-Type 3 Diabetes: Traditional Review

Bilge TEKİN[a], Funda ELMACIOĞLU[b], Mutlu Tuçe ÜLKER[b]

[a]İstinye Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik ABD, İstanbul, Türkiye
[b]İstinye Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar, 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunlarındadır. Yaşlanan nüfusla birlikte artan diyabet ve Alzheimer hastalığı prevalansı bu 2 hastalığın bağlantılı olup olmadığını akıllara getirmektedir. Aslında farklı hastalıklarmış gibi değerlendirilen bu 2 hastalık ortak patolojilere sahiptir. Oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, periferik ve santral inflamasyon Alzheimer hastalığının etkenlerindendir. İnsülin direncinin demans ve Alzheimer hastalığının patolojisinde rol oynadığı kanıtlanmıştır. Diyabet hastalığında gözlenen insülin eksikliği veya insülin inaktivitesi, bozulmuş glukoz metabolizması ve bunlara bağlı olarak oluşan oksidatif stres hücre hasarına neden olmaktadır. Kanda yüksek seviyelerde bulunan glukozun hücre glikozilasyonuna neden olmasıyla beyinde meydana gelen hücre hasarları ve glikozilasyonu, amiloid plaklarının oluşması, tau proteininin hatalı fosforilasyonu sonucu oluşan nörofibrillerin birikmesi ile Alzheimer hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Beyinde birikmiş beta amiloid plakları ve hiperfosforilasyonlu tau proteinleri, nöron içinde ve nöronlar arasındaki iletilerin engellenmesine neden olmaktadır. İnsülin eksikliği ya da insülin inaktivitesine bağlı olarak beyinde enerji eksikliği de meydana gelmektedir. Bundan dolayı Alzheimer hastalığı için kullanılan "Tip 3 diyabet" terimi ortaya çıkmıştır. "Alzheimer hastalığı Tip 3 diyabet midir?" sorusu henüz netlik kazanmamış olmakla birlikte, yapılan birçok çalışma bunu desteklemektedir. Bu 2 hastalığın bağlantılı olması, diyabet ve Alzheimer hastalığında beyinde gözlenen insülin ve glukoz metabolizmasındaki bozukluklar ile ilişkilendirilir. Bu derlemede, Alzheimer hastalığı ve diyabet arasındaki ilişkinin kanıtlar doğrultusunda gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı; diabetes mellitus, noninsüline bağımlı, 2; diyabetik nöropatiler

ABSTRACT Noncommunicable chronic diseases are among the most important health problems of the 21st century. Increasing diabetes and Alzheimer's disease prevalence with the aging population suggests whether these 2 diseases are related. In fact, these 2 diseases, which are considered as different diseases, have common pathologies. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, peripheral and central inflammation are the causes of Alzheimer's disease. It has been proven that insulin resistance plays a role in the pathology of dementia and Alzheimer's disease. Insulin deficiency or insulin inactivity observed in diabetes causes impaired glucose metabolism and related oxidative stress cell damage. Alzheimer's disease occurs as a result of cell damage and glycolysis, the formation of amyloid plaques, and the accumulation of neurofibrils caused by improper phosphorylation of the tau protein due to the high levels of glucose in the blood causing cell glycolysis. Beta amyloid plaques and hyperphosphorylated tau proteins accumulated in the brain cause inhibition of transmissions within and between neurons. There is also a lack of energy in the brain due to insulin deficiency or insulin inactivity. That is why it came up with the term "Type 3 diabetes" used for Azheimer's disease. "Is Alzheimer's disease Type 3 diabetes?" although the question has not been clarified yet, many studies support this. The association of these 2 diseases is associated with disorders in insulin and glucose metablysis observed in the brain in diabetes and Alzheimer's disease. In this review, it is aimed to review the relationship between Alzheimer's disease and diabetes in line with the evidence.

Keywords: Alzheimer disease; diabetes mellitus, noninsulin-dependent, 2; diabetic neuropathies

"Tip 3 diabetes mellitus (DM)" olarak da adlandırılan Alzheimer hastalığı (AH), bu hastalıkta görülen insülin sinyal bozukluğu ile ilişkilidir. Tip 2 DM'nin AH gelişimini 2 ile 5 kat artırdığı yönünde kanıtlar mevcuttur. Tip 3 DM, 2 patoloji arasındaki ortak bağlantıları ve birbirini etkileyen kritik süreçleri kapsamaktadır.[1,2]

Yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, diyabetli bireylerin diyabet olmayanlara göre AH riskinin daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır.[3] Diyabet ve AH'de yaşlanma, oksidatif stres, inflamasyon, enerji metabolizması bozukluğu, insülin yetersizliği veya insülin direnci etkilidir.[4] İnsülin direncinin, DM sınıflamalarından Tip 2 DM'de ve or-

Correspondence: Bilge TEKİN
İstinye Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik ABD, İstanbul, Türkiye
E-mail: bilgetkn@hotmail.com

Peer review under responsibility of Turkiye Klinikleri Journal of Health Sciences.

Received: 02 Nov 2022 ***Received in revised form:*** 27 Dec 2022 ***Accepted:*** 02 Jan 2023 ***Available online:*** 10 Jan 2023

2536-4391 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ganlardaki komplikasyonların gelişmesinde etkili olduğu kabul edilmektedir. İnsülin direncine eşlik eden metabolik değişiklikler; karaciğer, kas, yağ dokusunu ve beyin işlevlerini etkilemektedir.[5] Tip 2 DM, glukoz metabolizmasındaki bozukluk ve insülin aktivitesindeki defekt amiloid kaskad arasındaki bağlantı AH gelişme riskini artırmaktadır. Yaşın en kritik faktör olduğu bu hastalıkta, bireyler, günlük hayattaki işlevlerini zamanla yerine getirememeye başlamakta, bilişsel işlev ve hafıza kaybı gibi semptomlar oluşmaktadır. Beyinde oluşan hücre içi plaklar, hipokampustaki hücre kayıpları ve asetilkolin düzeyindeki azalma, bu hastalıkta klinikte ortaya çıkan fizyolojik değişikliklerdir. Bu hastalarda özellikle bilişsel işlevin gerçekleştiği beyin bölgesinde ciddi bir glukoz metabolizması bozukluğu görülmektedir. Sedanter yaşam, zengin karbonhidrat, doymamış yağ asitleri (omega 6) ve yetersiz antioksidan alımı beyinde oksidatif strese neden olmaktadır ve buna bağlı olarak Tip 2 DM'yi bu hastalık ile ilişkilendiren ciddi bilişsel işlev kaybıyla sonuçlanmaktadır.[6,7] Nüfusa dayalı yapılan birçok çalışmada (Rotterdam çalışması, Japonya'daki Hisayaina eğitimi, Finlandiya'daki Vantaa eğitimi, Stockholm'da yapılan Kungsholmen Projesi, Cache ilçe çalışması ve Framingham çalışması), Tip 2 DM'nin demans, AH ve vasküler demans riskini artırdığı gözlemlenmiştir.[8-15]

AH VE DM

Demans; ilerleyici, hafızayı ve diğer bilişsel yetenekleri etkileyerek kişinin günlük yaşam aktivitelerini sürdürme kabiliyetini engelleyen çeşitli hastalıkları kapsayan bir terim olarak tanımlanmaktadır. Her bireyde farklı bir seyri olmasına rağmen demans olan bireyler, zamanla kendi bakımlarını yapamaz ve bağımlı hâle gelirler. Demansın en yaygın formu AH'dir.[16,17]

Prevalansı en yüksek nörodejeneratif hastalık olan AH'nin günümüzde 50 milyon insanı etkilediği tahmin edilirken, 2050 yılında 3 katına çıkması beklenmektedir. AH'de yaşlanma başlıca risk faktörlerindendir. AH'ye bağlı 75-85 yaşlarındaki ölüm oranı, 55-65 yaşlarından 70 kat ve 45-55 yaşlarından 700 kat daha yüksektir.[18] AH'nin kadın cinsiyet, siyah ırk, apolipoprotein E *(APOE)* geni gibi genetik değiştirilemeyen risk faktörleri vardır. Ayrıca obezite, hipertansiyon, diyabet ve diğer kardiyometabolik hastalıklar; diyet kalitesi, sigara kullanımı, aşırı ve uzun süreli alkol tüketimi, bilişsel, fiziksel ve sosyal inaktivite değiştirilebilir risk faktörlerindendir.[19,20] Bu hastalık, hafıza kaybı, konuşma, problem çözme ve sosyal becerilerde bozulmalar ile karakterizedir. Hastalık ilerledikçe halüsinasyon, depresyon, anksiyete ve çevreye olan ilgisizlik gibi bozukluklar da görülmektedir. AH'nin gelişimi ve ilerlemesi, genellikle hipokampus, frontal, temporal loblar ve limbik sistemde görülen nöronların işlev bozukluğu ve ölümüyle bağlantılıdır. Hastalığın ilerlemesiyle nöron kayıpları neokorteks bölgesine kadar ulaşabilmektedir.[4,7,21] AH'nin beyinde biriken beta amiloid plakları ve hiperfosforilasyonlu tau proteini olmak üzere 2 ana nöropatolojisi bulunmaktadır.[22] Beta amiloid plakları ve hiperfosforilasyonlu tau proteinleri nörodejenerasyon ile ilişkilendirilmesine rağmen aralarındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır.[20] Beta amiloid plakları, beyinde nöronlar arasında birikip plaklar oluşturarak nöronlar arası iletimi engellemektedir.[23] Beyin, bu plakları yabancı madde olarak algılayarak mikroglia hücrelerini aktive etmektedir, bunun sonucunda hücre ölümleri ve nörodejenerasyona yol açan sitokinlerin salınmasıyla inflamatuar yanıt oluşmaktadır.[24] Tau proteinin görevi, nöronal aksonlardaki mikrotübüllere bağlanarak bunların stabilizasyonunu sağlamaktır.[25] Tau proteini hiperfosforile olunca mikrotübüllerden ayrışmaktadır.[25,26] Hiperfosforilasyonlu tau proteini, beynin hafıza ile ilgili bölgelerdeki nöronda birikerek, nöronların taşıma sistemini engellemektedir.[21,23]

Beta amiloid plakları ve tau proteinin hiperfosforileşmesi birbirini tetiklemektedir. Kendiliğinden düzensiz olan beta amiloid plakları oligomerleşme ve birikme eğilimindedir. Bu plaklar, beynin bağışıklık hücreleri olan mikroglialar tarafından fagositoz ve proteoliz yoluyla temizlenmektedir. Beta amiloid plakları ve aşırı fosforilenmiş tau proteinleri, yaşlanmayla azalan otofajiye bağlı olarak artmakta ve birikmektedir. Birikim, başlamasından 10 yıl sonra gözlenmeye başlar ve asemptomatiktir. Yaklaşık 20 yıl sonra sinaptik ve nöronal kayıp ile semptomatik bilişsel düşüş görülmektedir.[27-29]

DM; insülin sekresyonunda, insülin aktivitesinde ya da her ikisindeki defekte bağlı yüksek kan

glukoz düzeyi ile karakterize, kompleks ve kronik bir hastalıktır.[30] Küresel diyabet prevalansının sürekli arttığı; 2019 yılında %9,3'ten (463 milyon kişi) 2030 yılına kadar %10,2'ye (578 milyon) ve 2045 yılına kadar %10,9 (700 milyon) olacağı tahmin edilmektedir.[31] Bu hastalık; retinopati, cinsel bozukluk, nöropati, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Son yıllarda diyabete bağlı ilerleyici bilişsel bozukluklara odaklanılmıştır.[4,32] Orta ve geç yaştaki DM, AH ve vasküler demans ile ilişkilendirilmektedir.[15,20] İnsülin direnci; hiperfosforile tau proteinini, amiloid protein öncüsü ekspresyonunu ve beta amiloid plaklarının oluşumunu ve birikimini artırmaktadır. İnsan ve hayvanlarda yapılan deneysel, yaşlı bireylerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, 'beyin insülin direnci' olarak adlandırılan beyin nöronlarına glukoz alımındaki yetersizlik ve beyin insülin sinyal defekti, bilişsel işlev bozukluğu ve AH'nin ilerlemesinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır.[32,33] Bozulmuş glukoz metabolizması, değişmiş enerji homeostazı ve mitokondriyal disfonksiyon AH'nin etiyolojisinde rol oynamaktadır.[34] Yüksek glukoz seviyesi, diyabeti olmayan bireylerde demans için bir risk faktörü olduğu ve yüksek HbA1c seviyeleri, bilişsel işlev testlerinde daha düşük puanlarla ilişkilendirilmektedir.[35]

BEYİN VE İNSÜLİN

İnsülin beyinde bilişsel işlev ve iştah mekanizmasında görev almaktadır. Pankreastan salınan insülin, kan-beyin bariyerinden geçerek beyne ulaşmakla birlikte, ilk olarak hayvanlarda daha sonra insanlarda yapılan çalışmalarda insülinin beyinde de novo sentezlendiğini göstermektedir. İnsülinin beyinde hipotalamus ve hipokampusta bulunduğu gözlenmiştir ve vücutta meydana gelen insülin direnci, obezite, diyabet, inflamasyon ve AH gibi hastalık durumlarında azaldığı saptanmıştır.[5,36-40] İnsan ve hayvan çalışmalarındaki kanıtlar, beyin insülin direnci veya beyin insülin eksikliğine bağlı beyindeki insülin etkisinin azalmasının, metabolik ve bilişsel bozuklukların (obezite, Tip 2 DM ve AH dâhil olduğu) patolojik bir özelliği olduğunu göstermektedir. Ayrıca beyin insülin sinyalizasyonundaki bozulma, AH'de gözlemlenen beta amiloid plaklarının birikimini ve tau proteinlerinin hiperfosforilasyonunu artırdığı yönündedir.[36,38,41]

İnsülinin bellek üzerine etkisi; beyindeki insülinin bilinen görevlerine ek olarak, santral sinir sisteminde, nöronların olgunlaşması, nöronal sağkalım, nörogenez, sinaptogenez, sinaptik plastisite, nörorejenerasyon, öğrenme ve hafıza gibi beyin işlevlerinde hayati öneme sahiptir.[39,42,43]

İnsülinin beyin enerji sistemindeki rolü; biliş, hafıza, metabolizma ve beyne glukoz alımı insülin tarafından düzenlenmektedir.[44] Beyindeki insülinden bağımsız glukoz taşıyıcı GLUT1 ve GLUT3 nöronlara glukoz alımının temel taşıyıcısıdır. GLUT3'ün dağılımı, hücrelerin enerji ihtiyacına göre değişmektedir. Glukoz temininde temel işi GLUT1 ve GLUT3 yapsa da insülin ile regüle olan GLUT4, beynin farklı hücrelerinde özellikle hafıza ve öğrenme süreçlerine dâhil olan beyin bölgelerinde yüksek oranda bulunmaktadır. İnsüline bağımlı glukoz metabolizması, esas olarak hipokampusta GLUT4 aracılığıyla gerçekleşmektedir. Beyinde GLUT4'ün olduğu kanıtlanmış olsa da insülinin nöronal glukoz metabolizması katkısı henüz netlik kazanmamıştır.[5,36,41,45-47]

Beyinde sinaptik plastisite oluşmasında insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü [insulin-like growth factor (IGF)] sinyal mekanizmaları önemlidir. İnsülin direnci ve IGF I/II eksikliğinde sinaptik ve nöronal plastisitede bozulmalar olmaktadır. Buna bağlı olarak, asetilkolin üretimi azalır ve bilişsel işlev bozulmaktadır. Böylelikle Tip 2 DM ile AH arasında hücresel bir bağlantı ortaya çıkmaktadır.[6]

HİPERGLİSEMİ VE OKSİDATİF STRES

Serebral hücre membranlarının fosfolipidleri, beyin antioksidan enzimlerinin düşük ve pro-oksidan metal iyonlarının yüksek (örneğim Fe^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, Cr^{2+} gibi) ve çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin olması beyni oksidatif strese karşı savunmasız bırakmaktadır.[5] İnsülinde meydana gelen sinyalizasyon bozukluğu sonucu artan reaktif oksijen türleri (ROS) ve mitokondriyal disfonksiyon ile ortaya çıkan enerji homeostazındaki bozukluk, pro-apoptotik ve pro-inflamatuar yolaklar beta amiloid plaklarına neden olmaktadır. Beyindeki glukoz ve insülin arasındaki

denge bozulduğunda, yani glukoz seviyesi arttığında glikasyon son ürünleri [advanced glycation end-product (AGE)] oluşmaktadır.[44] Azalan insülin veya insülin reseptörlerinin bozulmasına bağlı oluşan hipergliseminin ROS ve AGE'lerin artmasıyla oksidatif stres ile nöral hasarın oluşması tetiklenmektedir. Tip 2 DM ile artan ROS'lara karşı süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz antioksidanlarının seviyelerindeki olumsuz değişiklikten kaynaklı AH ve Tip 2 DM görülebilmektedir.[6] DM, hem artmış oksidatif stres hem de demans ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Beynin yoğun enerji gereksinimi, AGE'lerin üretimine bağlı olarak glukozun biyoyararlanımının azalması, diyabetli kişileri oksidatif hasarlara ve bunların bilişsel etkilerine eğilimli hâle getirmektedir.[20] Hipergliseminin, hafif bilişsel bozukluk [mild cognitive impairment (MCI)] veya AH gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olduğu yönünde kanıtlar artmaktadır. Hiperglisemi, beyinde beta amiloid plaklarının birikimini artırmaktadır. Oksidatif stres, nöroinflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyonu şiddetlendirmekte; nöronal bütünlüğü bozmakta ve nörodejenerasyona neden olmaktadır.[47,48] Oksidatif stresin, Tip 2 DM'den kaynaklı AH patolojisinin gelişiminde önemli bir rolü bulunmaktadır. Son araştırmalara göre kronik hiperglisemi, beyin ve birçok organda oksidatif strese neden olmaktadır. Ayrıca antioksidan sistemi etkilemekte ve nöronal hücrelerde ROS üretimini hızlandırmaktadır.[49]

MİTOKONDRİYAL DİSFONKSİYON VE OKSİDATİF STRES

Mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve düşük antioksidan seviyesi AH ve Tip 2 DM'ye eşlik eden önemli patolojik faktörlerdir. Mitokondri hücrede enerji üretimi, sitoplazma Ca^{+2} tamponlamasında, ROS ve apoptoz metabolizmasında; nöronlarda sinaptik plastisiteyi ve nörotransmisyonu sağlamada görevlidir.[50] Mitokondride meydana gelen oksidadif fosforilasyon, aynı zamanda oksidatif strese neden olan ROS'ların üretilmesinde etkilidir. Bozulmuş mitokondriler enerji üretmekten ziyade ROS üretiminde daha etkili hâle gelmeye başlamaktadır.[51] AH'de değişen mitokondriyal yapı, bozulmuş mitokondriyal fonksiyonlar, azalmış mitokondriyal solunum, adenozin trifosfat [adenosine triphosphate (ATP)] üretimindeki azalma ve mitokondri sayısındaki artış ile ilişkili oksidatif strese bağlı olarak artan ROS miktarı, beyinde beta amiloid plakların birikimine neden olmaktadır.[52]

NÖROİNFLAMASYON

Nöroinflamasyon, AH'de etkili olduğu son 30 yıldır var olan bir hipotezdir.[53] AH ve Tip 2 DM'de oluşan vasküler hasar, serebral akışta bozulma ve artmış inflamatuar yanıt kritik noktalardır. AH'de beyinde glukoz, besin ögeleri ve oksijen eksikliğine neden olacak bölgesel kan akışında azalma olduğu saptanmıştır. Tip 2 DM'de insülin direnci ile oluşan oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamatuar yanıta neden olmaktadır. Kronik nöroimmün sistem aktivasyonu geç başlangıçlı AH'de rol almaktadır. Beyinde meydana gelen inflamasyon sonunu beta amiloid plaklar oluşmaktadır.[6,24,54] Nöroinflamasyon, AH'nin başlangıcı ile doğrudan ilişkili olmasa da beta amiloid ve nörofibriller patolojisindeki etkisinden dolayı hastalığın şiddetinin artmasında önemli bir yere sahiptir.[55] Periferik inflamasyon ile AH ve MCI arasında ilişki bildirilmiştir. Periferik inflamasyon, kan-beyin bariyerinden geçerek beyne ulaşabilmekte, santral inflamasyon kan-beyin bariyerine zarar verebilecek kadar şiddetlenebilir ve bu hasardan dolayı bağışıklık hücrelerinin beyne geçişi daha kolay hâle gelmektedir.[56] Ek olarak DM, vasküler inflamasyona bağlı ağır hafıza boşluklarına ve bilişsel bozulmaya neden olarak AH gelişimini uyarmaktadır.[44]

TİP 3 DM (AH)

AH; genetik faktörler dışında, çevresel maruziyetler ve yaşam tazına bağlı olarak gelişmekte ve Tip 3 DM olarak da adlandırılmaktadır. İnsülin direnci; diyabet, obezite ve AH arasındaki ortak bir etken olduğu yönünde ilişki bulunmaktadır. İnsülin direnci, hücresel düzeyde nöroplastisitenin bozulması, hem beynin hem de periferin metabolizmayı düzenleme yeteneğinin azalmasına veya biliş ve ruh hâlinin bozulmasına neden olabilmektedir.[57] Tip 2 DM'deki insülin direnci veya insülin sinyal bozukluğu ile birlikte bozulmuş glukoz metabolizması ve hücre ölümleri arasındaki ilinti, AH'nin Tip 3 DM ile ilişkilendiril-

mesinin temelini oluşturmaktadır. İnsülin sinyalinin bozukluğu kan glukoz düzeyini etkilemekte; aynı zamanda çeşitli dejeneratif süreçlere, nöronal hücre ölümüne veya kaybına neden olmaktadır. Erişkin nöronlar; ATP eksikliği, enerji krizi veya oksidatif stres gibi herhangi bir hücresel strese maruz kaldıklarında nöronal dejenerasyona uğrayarak nöronal hücre ölümüne neden olmaktadır. Tip 3 DM'de beyindeki nöronlar, hafıza ve öğrenme de dâhil olmak üzere temel görevler için bile gerekli olan insüline yanıt veremez hâle gelmektedir.[58,59] İsveç'te 60 yaş üstü 2.749 kişide yapılan nüfusa dayalı kohort çalışmasında; prediyabet ve diyabetin bilişsel gerileme ile olan ilişkisine bakıldığında, diyabet olmayan bireylere göre prediyabet ve diyabetin bilişsel gerilemeyi hızlandırdığı sonucuna ulaşılmıştır.[60] Schneider ve ark., 2017 yılında, 1.713 katılımcıyla yaptıkları kohort çalışmasında, beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), beyin hacmi ile prediyabet, diyabet ve diyabet şiddeti (yüksek HbA1c ve diyabet süresi) arasındaki ilişkinin vasküler patoloji ile ilişkisini incelemişlerdir. Diyabetli katılımcılardan yüksek HbA1c (≥%7) ve uzun süreli (>10 yıl) diyabet olanlarda, daha düşük HbA1c'si olanlara göre toplam beyin hacimleri daha küçük ve serebrovasküler hastalık yükü saptanmıştır. Diyabet tanısı almış ve 10 yıldan uzun süredir diyabet hastası olan katılımcıların AH için spesifik olan hipokampus bölgelerinde diyabet olmayan katılımcılara göre artmış subkortikal mikrohemoraji ve lakün saptanmıştır.[61] 2018 yılında An ve ark. tarafından yapılan "Baltimore Longitudial Study of Aging" otopsi kohort çalışmasında; beyindeki glukoz konsantrasyonu, glikolitik amino asitler (serin, alanin, glisin) oranına, GLUT1 ve GLUT3 proteinlerinin ve plazma glukoz seviyesinin beyindeki glukoz ile ilişkisine bakılmıştır. Bu çalışmada; AH'de beta amiloid plakların ve nörofibriler düğümlerin birikiminin olduğu beyin bölgelerinde glukoz konsantrasyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Glikolitik amino asitlerinin ve GLUT3 proteinin düzeyinde önemli derecede azalma ve yüksek plazma glukoz seviyesinin beyinde yüksek glukoz seviyesi arasında ilişki gözlenmiştir.[62] Yüksek plazma glukoz ve HbA1c seviyesi, demans ve AH'ye uzanan MCI'ya neden olmaktadır. Diyabetli olmayan yaşlı bireylerde zamanla artan HbA1c seviyesinin, bilişsel düşüş ve beyin atrofisiyle ilişkili olduğu saptanmıştır.[44] AH ve DM arasındaki bağlantının, insülin ve IGF sinyalleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. AH olan ve sağlıklı bireylerin beyninden alınan dokular karşılaştırıldığında, hipokampus ve serebral korteksteki insülin direnci ve IGF-I direnci ile bilişsel düşüşün ilişkili olduğu saptanmıştır.[63] Avrupa popülasyonunda metformin kullanımının AH riskinin azaltılması üzerine genetik temelli yapılan çalışmada, genel popülasyonun %15'inde, diyabet olmayan bireylerin %4'ünde AH riskinin azaldığı ve bilişsel işlevin devam ettiği gözlemlenmiştir.[64] Yapılan birçok intranazal insülin uygulamasında, hem sağlıklı hem de AH olan hayvanlarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir ve bilişsel işlevin geliştiği gözlemlenmiştir. Sağlıklı bireylerde yapılan uygulamalarda bilişsel performansı geliştirdiği yönündedir. AH olan bireylerde de bilişsel performans üzerinde olumlu etkisi olduğu, hafızanın iyileştiği ve beyin hacminin korunduğu sonucuna varılmıştır.[65] AH'de yapılan intranazal insülin tedavisinde bilişsel performansın geliştiği, tau protein fosforilasyonunun azaldığı ve mikroglia hücrelerinin iyileştiği gözlenmiştir. AH'nin Tip 3 DM olarak adlandırılmasının, AH olan bireylerde uygulanan intranazal insülin tedavisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[5]

SONUÇ

Yapılan çalışmalara göre insülin direnci ya da eksikliği sonucu beynin bellekten sorumlu bölgelerinde hasar meydana gelmektedir. İnsülinin bilinen görevlerine ek olarak, beyinde de görevleri bulunmaktadır. Diyabette meydana gelen insülin direnci ya da eksikliği beyinde de etkisini göstermektedir. Beyin insülin direnci, insülinin beyindeki, özellikle hafıza ile ilgili bölümünde görevini yerine getirememesi 2 patoloji arasında bağlantı olduğuna dikkat çekmektedir. AH ve diyabet arasındaki ortak parametrelere dayanarak aralarında bir bağlantı olduğu düşünülürken, hâlâ cevabı bulanamamış sorular mevcuttur. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi

bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: *Funda Elmacıoğlu, Bilge Tekin;* ***Tasarım:*** *Funda Elmacıoğlu, Bilge Tekin, Mutku Tuçe Ülker;* ***Denetleme/Danışmanlık:*** *Funda Elmacıoğlu, Mutlu Tuçe Ülker;* ***Veri Toplama ve/veya İşleme:*** *Funda Elmacıoğlu, Bilge Tekin, Mutku Tuçe Ülker;* ***Analiz ve/veya Yorum:*** *Funda Elmacıoğlu, Bilge Tekin, Mutku Tuçe Ülker;* ***Kaynak Taraması:*** *Funda Elmacıoğlu, Bilge Tekin, Mutku Tuçe Ülker;* ***Makalenin Yazımı:*** *Funda Elmacıoğlu, Bilge Tekin, Mutku Tuçe Ülker;* ***Eleştirel İnceleme:*** *Funda Elmacıoğlu, Bilge Tekin, Mutku Tuçe Ülker.*

KAYNAKLAR

1. Burillo J, Marqués P, Jiménez B, González-Blanco C, Benito M, Guillén C. Insulin resistance and diabetes mellitus in Alzheimer's disease. Cells. 2021;10(5):1236. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. Rojas M, Chávez-Castillo M, Bautista J, Ortega Á, Nava M, Salazar J, et al. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: Pathophysiologic and pharmacotherapeutics links. World J Diabetes. 2021;12(6):745-66. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Patel VN, Chorawala MR, Shah MB, Shah KC, Dave BP, Shah MP, et al. Emerging pathophysiological mechanisms linking diabetes mellitus and Alzheimer's disease: an old wine in a new bottle. J Alzheimers Dis Rep. 2022;6(1):349-57. [Crossref] [PubMed] [PMC]
4. Silveira AC, Dias JP, Santos VM, Oliveira PF, Alves MG, Rato L, et al. The action of polyphenols in diabetes mellitus and Alzheimer's disease: a common agent for overlapping pathologies. Curr Neuropharmacol. 2019;17(7):590-613. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Maciejczyk M, Żebrowska E, Chabowski A. Insulin resistance and oxidative stress in the brain: what's new? Int J Mol Sci. 2019;20(4):874. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A critical appraisal. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017;1863(5):1078-89. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. He Z, You G, Liu Q, Li N. Alzheimer's disease and diabetes mellitus in comparison: the therapeutic efficacy of the vanadium compound. Int J Mol Sci. 2021;22(21):11931. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. 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(9):1937-42. [Crossref] [PubMed]
9. Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. Diabetologia. 1996;39(11):1392-7. [Crossref] [PubMed]
10. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. Neurology. 2011;77(12):1126-34. [Crossref] [PubMed]
11. Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, Solomon A, Tuomilehto J, Winblad B, et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. Neurology. 2010;75(13):1195-202. [Crossref] [PubMed]
12. Xu W, Caracciolo B, Wang HX, Winblad B, Bäckman L, Qiu C, et al. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. Diabetes. 2010;59(11):2928-35. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Hayden KM, Zandi PP, Lyketsos CG, Khachaturian AS, Bastian LA, Charoonruk G, et al; Cache County Investigators. Vascular risk factors for incident Alzheimer disease and vascular dementia: the Cache County study. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2006;20(2):93-100. [Crossref] [PubMed]
14. Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, Au R, Green RC, Farrer LA, et al. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study. Arch Neurol. 2006;63(11):1551-5. [Crossref] [PubMed]
15. Bendlin BB. Antidiabetic therapies and Alzheimer disease. Dialogues Clin Neurosci. 2019;21(1):83-91. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. World Health Organization [Internet]. © 2020 WHO. [Cited: March 05, 2020]. Dementia. Available from: [Link]
17. Morovic S, Budincevic H, Govori V, Demarin V. Possibilities of dementia prevention-it is never too early to start. J Med Life. 2019;12(4):332-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
18. Austad SN, Ballinger S, Buford TW, Carter CS, Smith DL Jr, Darley-Usmar V, et al. Targeting whole body metabolism and mitochondrial bioenergetics in the drug development for Alzheimer's disease. Acta Pharm Sin B. 2022;12(2):511-31. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia: review. JAMA. 2019;322(16):1589-99. [Crossref] [PubMed] [PMC]
20. Grande G, Qiu C, Fratiglioni L. Prevention of dementia in an ageing world: evidence and biological rationale. Ageing Res Rev. 2020;64:101045. [Crossref] [PubMed]
21. Tecalco-Cruz AC, Ramírez-Jarquín JO, Alvarez-Sánchez ME, Zepeda-Cervantes J. Epigenetic basis of Alzheimer disease. World J Biol Chem. 2020;11(2):62-75. [Crossref] [PubMed] [PMC]
22. Więckowska-Gacek A, Mietelska-Porowska A, Wydrych M, Wojda U. Western diet as a trigger of Alzheimer's disease: from metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration. Ageing Res Rev. 2021;70:101397. [Crossref] [PubMed]
23. National Institute on Aging [Internet]. [Cited: March 05, 2020]. What Happens to the Brain in Alzheimer's Disease. Available from: [Link]
24. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. Curr Neuropharmacol. 2020;18(11):1106-25. [Crossref] [PubMed] [PMC]
25. Lashley T, Schott JM, Weston P, Murray CE, Wellington H, Keshavan A, et al Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: progress and prospects. Dis Model Mech. 2018;11(5):dmm031781. [Crossref] [PubMed] [PMC]

26. Khan MSH, Hegde V. Obesity and diabetes mediated chronic inflammation: a potential biomarker in Alzheimer's disease. J Pers Med. 2020;10(2):42. [Crossref] [PubMed] [PMC]
27. Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. Transl Neurodegener. 2020;9(1):42. [Crossref] [PubMed] [PMC]
28. Hara Y, McKeehan N, Fillit HM. Translating the biology of aging into novel therapeutics for Alzheimer disease. Neurology. 2019;92(2):84-93. [Crossref] [PubMed] [PMC]
29. Newcombe EA, Camats-Perna J, Silva ML, Valmas N, Huat TJ, Medeiros R. Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. J Neuroinflammation. 2018;15(1):276. [Crossref] [PubMed] [PMC]
30. Mahan LK, Raymond JL, eds. Akbulut G, çeviri editörü. Krause Besin ve Beslenme Bakım Süreci. 14. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2019. p.586.
31. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, Kalinderi K, Papamitsou T, Papaliagkas V. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. Int J Mol Sci. 2022;23(5):2687. [Crossref] [PubMed] [PMC]
32. Potenza MA, Sgarra L, Desantis V, Nacci C, Montagnani M. Diabetes and Alzheimer's disease: might mitochondrial dysfunction help deciphering the common path? Antioxidants (Basel). 2021;10(8):1257. [Crossref] [PubMed] [PMC]
33. Sánchez-Sarasúa S, Fernández-Pérez I, Espinosa-Fernández V, Sánchez-Pérez AM, Ledesma JC. Can we treat neuroinflammation in Alzheimer's disease? Int J Mol Sci. 2020;21(22):8751. [Crossref] [PubMed] [PMC]
34. Flannery PJ, Trushina E. Mitochondrial dynamics and transport in Alzheimer's disease. Mol Cell Neurosci. 2019;98:109-20. [Crossref] [PubMed] [PMC]
35. Rigotto G, Basso E. Mitochondrial dysfunctions: a thread sewing together Alzheimer's disease, diabetes, and obesity. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:7210892. [Crossref] [PubMed] [PMC]
36. Hamzé R, Delangre E, Tolu S, Moreau M, Janel N, Bailbé D, et al. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared molecular mechanisms and potential common therapeutic targets. Int J Mol Sci. 2022;23(23):15287. [Crossref] [PubMed] [PMC]
37. Tyagi A, Pugazhenthi S. Targeting insulin resistance to treat cognitive dysfunction. Mol Neurobiol. 2021;58(6):2672-91. [Crossref] [PubMed] [PMC]
38. Agrawal R, Reno CM, Sharma S, Christensen C, Huang Y, Fisher SJ. Insulin action in the brain regulates both central and peripheral functions. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2021;321(1):E156-63. [PubMed] [PMC]
39. Berlanga-Acosta J, Guillén-Nieto G, Rodríguez-Rodríguez N, Bringas-Vega ML, García-Del-Barco-Herrera D, Berlanga-Saez JO, et al. Insulin resistance at the crossroad of Alzheimer disease pathology: a review. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:560375. [Crossref] [PubMed] [PMC]
40. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. Nat Rev Neurol. 2018;14(3):168-81. [Crossref] [PubMed] [PMC]
41. Barone E, Di Domenico F, Perluigi M, Butterfield DA. The interplay among oxidative stress, brain insulin resistance and AMPK dysfunction contribute to neurodegeneration in type 2 diabetes and Alzheimer disease. Free Radic Biol Med. 2021;176:16-33. [Crossref] [PubMed] [PMC]
42. Madhusudhanan J, Suresh G, Devanathan V. Neurodegeneration in type 2 diabetes: Alzheimer's as a case study. Brain Behav. 2020;10(5):e01577. [Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Ferrario CR, Reagan LP. Insulin-mediated synaptic plasticity in the CNS: Anatomical, functional and temporal contexts. Neuropharmacology. 2018;136(Pt B):182-91. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Kubis-Kubiak AM, Rorbach-Dolata A, Piwowar A. Crucial players in Alzheimer's disease and diabetes mellitus: Friends or foes? Mech Ageing Dev. 2019;181:7-21. [Crossref] [PubMed]
45. Ramírez-Expósito MJ, Martínez-Martos JM, Cantón-Habas V, Del Pilar Carrera-González M. Putative Involvement of endocrine disruptors in the Alzheimer's disease via the ınsulin-regulated aminopeptidase/GLUT4 pathway. Curr Neuropharmacol. 2021;19(7):939-56. [Crossref] [PubMed] [PMC]
46. McNay EC, Pearson-Leary J. GluT4: a central player in hippocampal memory and brain insulin resistance. Exp Neurol. 2020;323:113076. [Crossref] [PubMed] [PMC]
47. Lee HJ, Seo HI, Cha HY, Yang YJ, Kwon SH, Yang SJ. Diabetes and Alzheimer's disease: mechanisms and nutritional aspects. Clin Nutr Res. 2018;7(4):229-40. [Crossref] [PubMed] [PMC]
48. Pruzin JJ, Nelson PT, Abner EL, Arvanitakis Z. Review: relationship of type 2 diabetes to human brain pathology. Neuropathol Appl Neurobiol. 2018;44(4):347-62. [Crossref] [PubMed] [PMC]
49. Khan MS, Ikram M, Park TJ, Kim MO. Pathology, risk factors, and oxidative damage related to type 2 diabetes-mediated Alzheimer's disease and the rescuing effects of the potent antioxidant anthocyanin. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:4051207. [Crossref] [PubMed] [PMC]
50. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R. Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease in the Middle East and its shared pathological mediators. Saudi J Biol Sci. 2020;27(2):736-50. [Crossref] [PubMed] [PMC]
51. Sun Y, Ma C, Sun H, Wang H, Peng W, Zhou Z, et al. Metabolism: a novel shared link between diabetes mellitus and Alzheimer's disease. J Diabetes Res. 2020;2020:4981814. [Crossref] [PubMed] [PMC]
52. Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. Mol Neurodegener. 2020;15(1):40. [Crossref] [PubMed] [PMC]
53. Hashioka S, Wu Z, Klegeris A. Glia-driven neuroinflammation and systemic inflammation in Alzheimer's disease. Curr Neuropharmacol. 2021;19(7):908-24. [Crossref] [PubMed] [PMC]
54. Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Frittitta L. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: role of insulin signalling and therapeutic implications. Int J Mol Sci. 2018;19(11):3306. [Crossref] [PubMed] [PMC]
55. Calabrò M, Rinaldi C, Santoro G, Crisafulli C. The biological pathways of Alzheimer disease: a review. AIMS Neurosci. 2020;8(1):86-132. [Crossref] [PubMed] [PMC]
56. Pugazhenthi S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017;1863(5):1037-45. [Crossref] [PubMed] [PMC]
57. Sędzikowska A, Szablewski L. Insulin and insulin resistance in Alzheimer's disease. Int J Mol Sci. 2021;22(18):9987. [Crossref] [PubMed] [PMC]
58. Williamson CB, Pizano JM. Kronik hastalık üzerindeki epigenetik etkilere beslenme genetiği yaklaşımı. Kalamian M. Terapötik ketojenik diyet: glukoz, insülin ve keton metabolizmasından faydalanma. Noland D, Drisko JA, Wagner L, editörler. Bütüncül ve Fonksiyonel Tıp Nutrisyonel Tedavi-İlkeler ve Tedaviler. 1. Baskı. İstanbul: Celsus Kitabevi; 2021. p.240-347.
59. Nguyen TT, Ta QTH, Nguyen TKO, Nguyen TTD, Giau VV. Type 3 diabetes and its role implications in Alzheimer's disease. Int J Mol Sci. 2020;21(9):3165. [Crossref] [PubMed] [PMC]
60. Marseglia A, Fratiglioni L, Kalpouzos G, Wang R, Bäckman L, Xu W. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: a population-based cohort study. Alzheimers Dement. 2019;15(1):25-33. [Crossref] [PubMed]

61. Schneider ALC, Selvin E, Sharrett AR, Griswold M, Coresh J, Jack CR Jr, et al. Diabetes, prediabetes, and brain volumes and subclinical cerebrovascular disease on MRI: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study (ARIC-NCS). Diabetes Care. 2017;40(11):1514-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]

62. An Y, Varma VR, Varma S, Casanova R, Dammer E, Pletnikova O, et al. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018;14(3):318-29. [Crossref] [PubMed] [PMC]

63. Lewitt MS, Boyd GW. The role of insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins in the nervous system. Biochem Insights. 2019;12:1178626419842176. [Crossref] [PubMed] [PMC]

64. Zheng J, Xu M, Walker V, Yuan J, Korologou-Linden R, Robinson J, et al. Evaluating the efficacy and mechanism of metformin targets on reducing Alzheimer's disease risk in the general population: a Mendelian randomisation study. Diabetologia. 2022;65(10):1664-75. [Crossref] [PubMed] [PMC]

65. Chapman CD, Schiöth HB, Grillo CA, Benedict C. Intranasal insulin in Alzheimer's disease: food for thought. Neuropharmacology. 2018;136(Pt B):196-201. [Crossref] [PubMed]