T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA GLİSEMİK KONTROLÜN BİLİŞSEL FONKSİYONLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: BİR VAKA KONTROL ÇALIŞMASI

Dr. Asuman Beyza ALTIPARMAK

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA GLİSEMİK KONTROLÜN BİLİŞSEL FONKSİYONLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: BİR VAKA KONTROL ÇALIŞMASI

Dr. Asuman Beyza ALTIPARMAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Berrin Telatar

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecinde deneyimleri ile bana yol gösteren, anlayışını ve ilgisini bu zorlu süreçte esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Berrin TELATAR' a,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgisi ve duruşuyla bizlere örnek olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR' e,

Bizleri sevgi ve huzur dolu bir yuvada hayata hazırlayan anneme ve babama,

Tıp eğitimim süresince bana daima destek ve şefkatli bir kucak olan anneanneme, canım kardeşlerim Azra ve Kübra'ya

Zorlu pandemi günlerinden birlikte geçtiğimiz, hepsiyle meslektaş olmaktan ayrı ayrı mutluluk ve onur duyduğum Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı' ndaki değerli asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışma fırsatı bulduğum hastanemizin değerli hemşire, sekreter ve personeline

Sonsuz saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Asuman Beyza ALTIPARMAK

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. DİABETES MELLİTUS 4
2.1.1. Tanım 4
2.1.2. Epidemiyoloji 4
2.1.3.Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Etyopatogenezi 5
2.1.4.Semptomlar, Tanı ve Sınıflama 6
2.1.5. Diyabetin Akut Komplikasyonları 9
2.1.5.a.Hipoglisemi: 9
2.1.5.b. Diyabetik ketoasidoz: 10
2.1.5.c. Hiperosmolar hiperglisemik durum: 11
2.1.5.d.Laktik asidoz: 11
2.1.6.Diyabetin Kronik Komplikasyonları 12
2.1.6.a.Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar: 13
2.1.6.b. Kardiyovasküler hastalıklar açısından diyabetik hastanın takibi ve tedavisi : 15
2.1.7.Diyabetli Hastalarda Glisemik Kontrol ve Komplikasyonlar Açısından Önemi 15
2.2.DEMANS 16
2.2.1.Demans Tanımı ve Etiyolojisi 16
2.2.2.Demans Epidemiyolojisi 17
2.2.3.Demans Etiyolojisi ve Mini Mental Durum Testi' nin Demans Tanısındaki Yeri 18
2.3. DİYABET VE DEMANS İLİŞKİSİ 21
2.3.1.Diyabette Demansın Oluşum Patofizyolojisi 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 24
3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ, YAPILDIĞI YER VE ZAMAN 24
3.2 ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEM 24
3.3 ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLME KRİTERLERİ 24

3.4 ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLMEME KRİTERLERİ 25
3.5.VERİLERİN TOPLANMASI 25
3.6. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER 27
3.6 ÇALIŞMA İZİNLERİ 27
4. BULGULAR 28
5.TARTIŞMA 40
5.1.Vaka ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması 40
5.2.Vaka ve Kontrol Gruplarının MMDT Toplam ve Alt Basamak Puanlarının Karşılaştırılması 42
5.3 Vaka Grubunda MMDT Puanlarının Sosyodemografik Değişkenlere Göre Karşılaştırılması 44
5.4.Vaka Grubunda MMDT Puanlarının Diyabete Bağlı Değişkenlere ve Hiperlipidemi Durumuna Göre Karşılaştırılması 46
5.5.Çalışmanın Kısıtlılıkları 49
6.SONUÇ VE ÖNERİLER 50
KAYNAKLAR 53
EKLER 60
EK 1: Araştırma formu 60
EK 2: Eğitimliler İçin Standardize Mini Mental Durum Testi 61
EK 3: Eğitimsizler için Standardize Mini Mental Durum Testi 62

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACCORD-MIND: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes -The Memory in Diabetes

ADA: American Diabetes Association

AH: Alzheimer Hastalığı

AKG: Açlık kan glukozu

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

BKİ: Beden Kitle İndeksi

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diabetes Mellitus

LA: Laktik Asidoz

LDL: Low density lipoprotein

MMDT: Mini Mental Durum Testi

ONTARGET/TRANSCEND: ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial / Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant Subjects with Cardiovascular Disease

WHO: World Health Organization

HHD: Hiperosmolar hiperglisemik durum

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TABLOLAR

Tablo 1. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (1) 7
Tablo 2. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (2) 8
Tablo 3. Diyabet Tanı Kriterleri 8
Tablo 4. Katılımcılara Ait Sosyodemografik ve Klinik Veriler..... 30
Tablo 5. Vaka Grubu Mini Mental Durum Testi ve Alt Basamaklarına Ait Veriler… 31
Tablo 6. Kontrol Grubu Mini Mental Durum Testi ve Alt basamaklarına Ait Veriler 32
Tablo 7. Vaka ve Kontrol Grubunun BKİ, Hba1c ve AKG Değerlerine Ait Veriler… 32
Tablo 8. Vaka ve Kontrol Grupları Arasında Sosyodemografik ve Klinik Değişkenlerin Karşılaştırılması..... 34
Tablo 9. AKG, Mini Mental Durum Testi ve Alt Basamaklarının Vaka ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması 35
Tablo 10. Vaka grubundaki Hastaların Mini Mental Durum Testi Toplam ve Alt Basamaklarının Sosyodemografik Değişkenlere Göre Karşılaştırılması..... 37
Tablo 11. Vaka Grubundaki Hastaların Mini Mental Durum Testi Toplam ve Alt Basamaklarının Hiperlipidemi ve Diyabet ile İlgili Değişkenlere Göre Karşılaştırılması 39

ÖZET

Amaç: Diyabet bilişsel fonksiyonları olumsuz yönde etkilemekte ve demans riskini arttırmaktadır. Diyabetli hastalarda diyabet süresinin uzaması ve glisemik kontrolün sağlanamaması bilişsel fonksiyonları olumsuz yönde etkilemektedir.

Gereç ve Yöntem: Analitik vaka kontrol tipindeki çalışma Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üsküdar Diyabet ve Obezite polikliniğinde 26 Haziran 2022-22 Eylül 2022 tarihleri arasında çalışma kriterlerini sağlayan vaka grubunda (Diabetes mellitus (DM) hastası) 104 ve kontrol grubunda (DM hastası olmayan) 110 toplamda 214 katılımcıyla yapılmıştır. Kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri sorgulanmış, sistemden bakılan HbA1c(%) , açlık kan glukozu(AKG)(mg/dl) düzeyleri kayıt edilmiştir. LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserit düzeyleri(mg/dL) ve antihiperlipidemik kullanımlarına göre hiperlipidemi durumları kayıt edilmiştir. Vaka grubunun sosyodemografik özellikleri, diyabet süreleri, antidiyabetik ilaç ve insülin kullanımları sorgulanmış, sistemden bakılan HbA1c%, AKG(mg/dl) düzeyleri kayıt edilmiştir. LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid düzeyleri(md/dL) ve antihiperlipidemik ilaç kullanımlarına bakılarak hiperlipidemi durumları kayıt edilmiştir. Hba1c(%) seviyeleri ≤7 ve >7 olarak 2 gruba ayrılmıştır. İlaç kullanımları, tekli antidiyabetik ilaç , çoklu antidiyabetik ilaç, sadece insülin, antidiyabetik ilaç ve insülin kullananlar şeklinde 4 gruba ayrılmıştır. Ardından katılımcılara Mini Mental Durum Testi (MMDT) uygulanıp puanları kayıt edilmiştir. Vaka ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri, AKG, HbA1c düzeyleri, hiperlipidemi durumları ve MMDT toplam ve alt basamak puan ortalamaları karşılaştırılmıştır. Vaka grubunda sosyodemografik veriler, HbA1c, hiperlipidemi durumu, diyabet süreleri ve kullanılan antidiyabetik tedaviye göre MMDT toplam ve alt basamak puanları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya vaka grubunda 104, kontrol grubunda 110 olmak üzere toplamda 214 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcıların %54,2'si (n=116) 55-64 yaş arası ve %45,8'i (n=98) 65 yaş ve üzeri, %60,7'si (n=130) kadın, %39,3'ü (n=84) erkektir. Katılımcıların MMDT toplam puanı min:24 max:30 ortalama 28,35±1,34 tür. Diyabetli grubun MMDT toplam puan ortalaması 27,67±1,36 iken, kontrol grubunun MMDT toplam puan ortalaması 29±0,93 tür. Diyabetli grubun MMDT toplam puan ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır

(p<0.05). Alt basamak puanlarından dikkat ve hesap, hatırlama, lisan puanları diyabetli grupta kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır(p<0.05). Diyabetli grupta, sosyodemografik verilere göre karşılaştırıldığında MMDT toplam puanları arasında anlamlı düzeyde istatistiksel fark saptanmamıştır. Diyabetli grupta MMDT alt basamak puanları değerlendirildiğinde ise 75 yaş ve üzeri grupta hatırlama puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır(p<0,05). Diyabetli grupta alt basamak puanlarından oryantasyon ve lisan puanları eğitim seviyesi yüksek olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır(p<0,05). Diyabetli hastalarda MMDT toplam puanlarının Hba1c seviyesine göre anlamlı farklılık gösterdiği (p=0,012) görülmüş, diyabet süresi, tedavi, hiperlipidemi açısından karşılaştırıldığındaysa anlamlı farklılık görülmemiştir. Diyabetli hastalarda HbA1c(%) seviyesi >7 üzeri olan grupta ≤7 olan gruba göre MMDT toplam, oryantasyon ve lisan puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur(p<0,05). Diyabet süresi 10 yıl ve daha uzun olan hastalarda 10 yıldan kısa olan hastalara göre MMDT alt basamaklarından hatırlama puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda Tip 2 DM' lu ileri yaştaki hastalarda, aynı yaştaki DM hastalığı olmayan kişilere göre bilişsel durumun olumsuz yönde etkilendiği, kötü glisemik kontrolün ise bu etkiyi arttırdığı görülmüştür. Artan demans riskine karşı glisemik kontrolün sağlanması ve MMDT gibi birinci basamakta kolaylıkla uygulanabilen bir testle bilişsel taramanın yapılması önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bilişsel bozukluk, demans, Diabetes Mellitus, Standardize Mini Mental Durum Testi

ABSTRACT

Objective: Diabetes affects cognitive functions negatively and increases the risk of dementia. The duration of diabetes and the lack of glycemic control in patients with diabetes adversely affect cognitive functions.

Materials and Methods: An analytical case-control study was conducted in Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital Üsküdar Diabetes and Obesity Polyclinic between 26 June 2022 and 26 September 2022. 104 patients in the case group (Diabetes mellitus (DM) patients) and 110 in the control group (not DM) was conducted with a total of 214 participants. Sociodemographic characteristics of the control group were questioned, and HbA1c% and fasting blood glucose (mg/dl) levels available from the system were recorded. Hyperlipidemia status according to LDL, total cholesterol and triglyceride levels and antihyperlipidemic medication use were recorded. Sociodemographic characteristics of the case group, duration of diabetes, antidiabetic medication use were questioned, and HbA1c% and fasting blood glucose (mg/dl) levels measured from the system were recorded. Hyperlipidemia status was recorded by looking at LDL, total cholesterol, triglyceride levels and antihyperlipidemic uses. Hba1c(%) levels were divided into 2 groups as ≤7 and >7; medication use was divided into 4 groups as single antidiabetic medication, multiple antidiabetic medication, insulin only, antidiabetic medication and insulin users. Then, the Mini Mental State Assessment Test (MMST) was applied to the participants and their scores were recorded. Sociodemographic data, fasting blood glucose, HbA1c(%) levels, hyperlipidemia status, and MMDT total and lower level mean scores of the case and control groups were compared. Sociodemographic data, HbA1c%, hyperlipidemia status, duration of diabetes and MMDT total and lower level mean scores were compared in the case group according to the antidiabetic treatment used.

Results: A total of 214 participants, 104 in the case group and 110 in the control group, were included in the study. 54.2% (n=116) of the participants were between 55-64 years old, 45.8% (n=98) were 65 years and older, 60.7% (n=130) were female, 39% were 3 (n=84) were male. The MMDT total score of the participants was min:24 max:30 average 28.35±1.34. While the mean MMST total score of the diabetic group was 27.67±1.36, the mean MMST total score of the control group was 29±0.93. The

mean MMDT total score of the diabetic group was found to be statistically significantly lower than the control group ($p<0.05$). Attention and calculation ($p<0.05$), recall, and language ($p<0.05$) scores from sub-level scores were found to be statistically significantly lower in the diabetic group than in the control group. In the diabetic group, no statistically significant difference was found between the mean MMDT total scores according to sociodemographic data. When the MMST subscale scores were evaluated in the diabetic group, recall scores were found to be statistically significantly lower in the 75-year-old and older group ($p<0.05$). In the diabetic group, orientation and language scores, which are sub-level scores, were found to be statistically significantly higher in the group with higher education level than in the lower groups ($p<0.05$). When the MMDT total scores of patients with diabetes were compared according to the Hba1c level, it was found that there was a significant difference ($p=0.012$), and there was no significant difference when compared in terms of diabetes duration, treatment, and hyperlipidemia. In patients with diabetes, the group with HbA1c level >7% was found to be statistically significantly lower than the group with MMST total, orientation and language scores of ≤7 ($p<0.05$). Recall scores from MMDT sub-steps were found to be statistically significantly lower in patients with diabetes duration of 10 years or longer than in patients with less than 10 years.

Conclusion: In our study, it was observed that cognitive status was negatively affected in elderly patients with Type 2 DM compared to people of the same age without DM, and poor glycemic control increased this effect. It is important to provide glycemic control against the increased risk of dementia in these patients, who have an important place in primary care, and to perform cognitive screening with a test such as MMDT that can be easily applied in primary care

Keywords: Cognitive impairment, dementia,Diabetes Mellitus, Standardised Mini Mental State Examination

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Demans, Erişkin Merkezi Sinir Sistemi'nin hasarlanması sonucu, bilinç bulanıklığı olmaksızın, birden fazla bilişsel alanın bozulması ve günlük yaşam aktivitelerinin eski düzeyinde sürdürülememesine neden olan, doğal seyri açısından kalıcı ve ilerleyici, çeşitli sebeplere bağlı oluşan semptomlar bütünüdür(1,2). Demans Dünya genelindeki en sık 7.ölüm sebebi ve yaşlılarda engellilik ve bakıma bağımlılığın en önemli sebeplerindendir. Dünya genelinde 55 milyon demans hastası vardır, bu sayının yaşlı nüfusun da artışıyla birlikte 2050 de 139 milyona ulaşması beklenmektedir(3). Dünya genelindeki demans hastası popülasyonun üçte ikisi ülkemizin de içinde bulunduğu düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde bulunmaktadır. Artan yaşlı popülasyon da göz önüne alınınca bu hasta grubunun gelecekte dünyada ve ülkemizde ciddi bir sağlık yükü oluşturacağı söylenebilir.(4)

Demans temel olarak en az iki bilişsel alanda eskiye göre objektif olarak farkedilen gerilemenin olduğu, bu gerilemenin hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkilediği bir sendrom olarak tanımlanabilir.(5,6) Demans öncesi evre olarak tanımlanabilecek hafif bilişsel bozuklukta ise objektif olarak farkedilen bilişsel gerileme vardır fakat bu gerileme günlük yaşam aktivitelerini etkilemez. Demansın bilinen en sık sebebi Alzheimer Hastalığı(AH) iken diğer sebepleri; vasküler demans, Lewy Cisimcikli demans, frontotemporal demans ve erken başlangıçlı demanstır.(4) . Demans tanısı klinik olarak tarama testleriyle konulup kesini tanıda görüntüleme yöntemleri ve girişimsel işlemlerden faydalanılır. Demans, temel olarak en az iki bilişsel alanda eskiye göre objektif olarak farkedilen gerilemenin olduğu ve bu gerilemenin hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkilediği bir sendrom olarak tanımlanabilir.(5,6) Demans öncesi evre olarak tanımlanabilecek hafif bilişsel bozuklukta ise objektif olarak farkedilen bilişsel gerileme vardır fakat bu gerileme günlük yaşam aktivitelerini etkilemez. Demans için bilinen risk faktörleri yaş, ailede demans öyküsü , genetik faktörler, plazma homosistein yüksekliği, alkol kullanımı, hafif bilişsel bozukluk, eğitimsizlik, obezite, işitme kaybı, depresyon, fiziksel hareketsizlik, sosyal izolasyon, hava kirliliğidir(7). Hipotiroidi, kronik karaciğer hastalığı, kronik hemodiyaliz gibi metabolik nedenlere bağlı gelişebileceği gibi; sigara kullanımı, hipertansiyon, DM, hiperkolesterolemi, atriyal fibrilasyon, myokardiyal

infarkt gibi vasküler nedenler de bilişsel bozukluk ve demans gelişiminde rol oynamaktadır. B1, B12, D vitamini ve nadiren folik asit gibi vitaminlerin ciddi eksikliklerinde de bilişsel bozukluk ve demans gelişebilmektedir(2,7).

Diyabet insülin metabolizmasında bozuklukla seyreden, pankreasın Beta hücrelerinde insülin üretiminin zamanla azalmasına ve periferik dokularda insülin direnci ve buna bağlı hiperglisemi gelişimi ve multisistemik tutulumla seyreden kronik metabolik bir hastalıktır (8)(9).

Diyabet mortalite ve morbiditesi yüksek akut komplikasyonlara sebep olduğu gibi makrovasküler ve mikrovasküler pek çok kronik komplikasyona da sebep olabilir.

Diyabetin sık görülen komplikasyonlarının yanı sıra DM' lu bireylerde bilişsel gerileme riskinin diyabet hastalığı olmayan bireylere göre daha yüksek olduğu popülasyon temelli büyük çalışmalarda gösterilmiştir(7). 2012 yılında yayınlanan bir meta analize göre Tip 2 DM' lu hastalarda genel demans riski normal glukoz toleransına sahip bireylere göre 1,5 kat artmıştır(10). Diyabet ve demans arasındaki ilişki kanıtlanmış olsa da bu bilişsel gerilemeye sebep olan faktörler hala belirsizliğini korumaktadır. Glisemik kontrol göstergesi HbA1c'nin yüksekliği ile bilişsel bozulmanın ilişkili olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. ACCORD-MIND (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - The Memory in Diabetes) çalışmasına göre HbA1c 'deki her %1 lik artışla MMDT performansında belirgin düşüş ilişkili bulunmuştur. Tip 2 DM' lu hastalarda gelişen bilişsel bozukluğun altında yatan mekanizmalar olarak Tip 2 DM' ta artan vasküler hasar ve glukoz metabolizmasındaki bozukluklar, artan oksidatif hasar ve inflamasyon, insülin ve amiloid metabolizmasındaki bozukluklar gösterilmektedir.

MMDT bilişsel durumu değerlendirmede, demans tanı ve evrelendirmesinde kullanılan ölçeklerden pratik ve en yaygın olarak kullanılanıdır. Dünya genelinde klinik pratikte sıklıkla kullanılan eğitimli populasyon için geliştirilmiş olan standardize Mini Mental Durum Testi'nin (MMDT; MMSE: The Mini Mental State Exam) (Folstein ve ark. 1975) Türkiye'de en az beş yıl eğitim almış popülasyon için hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği Güngen ve arkadaşları tarafından (Güngen C ve ark. 2002), eğitimsiz popülasyon için revize edilmiş olan (MMSE-E) ise Babacan-Yıldız ve ark. tarafından 2016 yılında yapılmıştır(11). Her iki test de aynı

bilişsel alanları sorgulamakta, puanlamaları aynı şekilde yapılmaktadır. MMDT' nin tüm bilişsel alanlardaki bozuklukları yaklaşık olarak kapsadığı kabul edilir. MMDT *zaman* (yıl, mevsim, ay, haftanın günü ve tarih) *ve yer oryantasyonu* (ülke, şehir, ilçe, hastane ve kat), *kayıt hafızası* (3 kelimenin anında tekrarlanması), *dikkat ve hesap* (eğitimlilerde 100 den geriye 7'şer çıkararak sayma, eğitimsizlerde haftanın günlerini geriye doğru sayma), *hatırlama* (3 kelimenin tekrar hatırlanması), *lisan* (ortamda bulunan 2 nesnenin isimlendirilmesi, bir cümlenin tekrarlanması, eğitimsizlerde eviyle ilgili anlamlı cümle kurmasının istenmesi/eğitimlilerde bir cümle yazma ve 3 adımdan oluşan komutun uygulanması), ve görsel yapılandırmayı değerlendiren (eğitimsizlere iç içe geçmiş 2 karenin eğitimsizlerde birbiriyle kesişen 2 tane beşgenin çizilmesi) sorulardan oluşur. *Oryantasyon* 10, *kayıt hafızası* 9, *dikkat-hesap* 5, *hatırlama* 3, *lisan* 9 olmak üzere en yüksek toplam puan 30'dur. Bu testlerde demans tanısı için kesme puan 24 kabul edilmektedir. Ancak hasta durumuyla ilgili genel fikir vermekle birlikte bu kesme değer demans öncesi evre olarak da tanımlanan "hafif bilişsel bozukluğu" değerlendirmede yetersiz kalmaktadır(1). Folstein ve arkadaşları 2001 tarihinde yaptıkları çalışmada MMDT değerlendirmesinde kesme değerler olarak sırasıyla belirtilen puanları önermişlerdir; ≥27 puan normal bilişsel düzey, 21-26 hafif bilişsel bozukluk, 11-20 orta seviyede bilişsel bozukluk, ≤10 ciddi bilişsel bozukluk(12). Daha yakın tarihli bazı çalışmalarda normal kabul edilen aralıkta da olsa, daha düşük puan almanın demans gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda Tip 2 DM hastalığı olan ve DM hastalığı olmayan 55 yaş ve üstü katılımcılar arasındaki MMDT toplam ve alt basamak puanlarını sosyodemografik özelliklerini ve hiperlipidemi durumlarını karşılaştırdık. DM'lu grupta DM' a sıklıkla eşlik eden komorbiditeler olan obezite açısından BKİ' nin , hiperlipidemi gibi durumların bilişsel durum üzerindeki etkisini inceledik. DM' lu hasta grubunu ise kendi içinde glisemik kontrolün, diyabet süresi ve tedavinin ve daha önce saydığımız değişkenlerin bilişsel durum üzerindeki etkisini ayrıca MMDT ve alt basamak puanlarının karşılaştırılması yoluyla inceledik. Çalışmamızda birinci basamakta büyük bir yer tutan DM' lu ileri yaştaki hastaların taramada sıkça gözardı edilen ve uzun vadede sağlık sistemine ciddi yük getiren bilişsel bozukluklar açısından MMDT gibi kolay ve pratik testlerle taranmalarının önemine dikkat çekmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

Diyabet, insülin metabolizmasında bozuklukla seyreden, pankreasın Beta hücrelerinde insülin üretiminin zamanla azalmasına ve periferik dokularda insülin direnci gelişmesine bağlı hiperglisemi ve hiperglisemiye bağlı sorunlarla seyreden endokrin bir hastalıktır. Multisistemik tutulumla seyreder, akut ve kronik pek çok komplikasyona sebep olabilir, bu nedenle hastaların yaşam boyu korunma, eğitim, tedavi açısından izlemini gerektiren kronik bir hastalıktır.(8)(13).

2.1.2. Epidemiyoloji

Diyabet tüm dünyayı etkileyen bir epidemidir. Dünya genelinde 537 milyon erişkin diyabet ile yaşamaktadır, 2040 yılında bu sayının 783 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Dünya Diyabet Atlası (IDF) 2021 verilerine göre, 541 milyon insan ise bozulmuş glukoz toleransına sahip Tip 2 DM adaylarıdır ve bu da sayının ilerleyen yıllarda beklenenden daha da hızlı artabileceğini göstermektedir(14). Diyabetli insan sayısı dünya genelinde 1980'den beri 4 kat artmıştır ve bu artış en çok düşük-orta gelirli ülkelerde olmuştur(15). Her 4 diyabetliden 3 ü ülkemizin de içinde bulunduğu düşük-orta gelir düzeyine sahip ülkelerde yaşamaktadır. 2021 yılında dünya genelinde diyabete bağlı nedenlerle ölüm sayısı 6.7 milyondur. Diyabet sebep olduğu ölümler ve komplikasyonlar nedeniyle sağlık sisteminde önemli bir yük oluşturmaktadır, dünya genelinde son 15 yılda %316 lık bir artışla 966 milyar dolarlık sağlık harcamasına sebep olmuştur(14).

Türkiye'de 1997-1998 yılları arasında 24.788 erişkinle yapılan ve diyabet epidemiyolojisi alanında ülkemizde yapılan en kapsamlı çalışma olan TURDEP-I (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi) verilerine göre, Türkiye'de diyabet prevalansı %7.2, diyabet görülme sıklığı kadınlarda ve şehirde yaşayanlarda daha yüksek bulunmuştur.

TURDEP-I 'den 12 yıl sonra aynı merkezlerde tekrarlanan TURDEP-II çalışmasında diyabet prevalansının %90 artarak %13.7 ye yükseldiği, obezite prevalansının %40 santral obezite prevalansının %35, bozulmuş glukoz toleransının

%106 arttığı görülmüştür. Türkiye'de ortalama yaşam beklentisi 2000 yılından 2009 yılına erkelerde 67'den 72 yaşa , kadınlarda 73'ten 77 yaşa yükselmiştir. Diyabet ve obezite prevalansındaki bu belirgin artışta Türkiye'de beklenen ortalama yaşam sürelerinin artması ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkili olduğu düşünülmüştür.(16) International Diabetes Federation (IDF) verilerine göre Türkiye'de diyabetli hasta sayısının 2045 'te 14 milyona ulaşacağı öngörülmektedir.(17) Tüm bu veriler dünyada ve Türkiye'de diyabetin giderek büyüyen ve maliyeti yüksek bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

2.1.3.Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitus'un Etyopatogenezi

Diyabetin tüm formlarının oluşumunda altta yatan ortak mekanizmanın pankreastaki Beta hücrelerinin yıkım ve fonksiyon kaybı olduğu bilinmektedir. Bu yıkım ve fonksiyon kaybına sebep olan mekanizmalar ise diyabet tiplerine göre farklılıklar göstermektedir. Beta hücre fonksiyon bozukluğu veya veya kaybı ve buna bağlı olarak diyabet tipinin ayrımının yapılması tedavi yaklaşımını belirlemede ve tedavi yanıtını sağlamada büyük önem taşımaktadır.(18)

Tip 1 DM' da Beta hücre yıkımına bağlı genellikle 30 yaşından önce, mutlak insülin yetmezliği gelişir. Hastaların %90' ında pankreasın Beta hücrelerindeki glutamic acid decarboxylase (GAD65), islet antigen-2 (IA-2), ZnT8 transporter veya insülin ve immün yanıtı sağlayan genlere karşı gelişen antikorlar nedeniyle otoimmün Beta hücre yıkımı vardır, kalan %10 luk kısımdaysa idiyopatik yıkım mevcuttur. Otoimmün yanıta bağlı gelişen Tip 1 DM 'un, genetik yatkınlığı olan kişilerde virüsler, toksinler, stres vb. faktörler nedeniyle tetiklendiği düşünülmektedir, (9)(18)

Tip 2 DM tüm diyabet olgularının %90-95 ini oluşturmaktadır, gelişiminde insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma ve inkretin hormon yetersizliği mekanizmalarının etkili olduğu düşünülmektedir. İnsülin direncinde, insülin üretiminden ziyade insülinin post reseptör düzeyde kullanımındaki sorun nedeniyle gelişen hücre içine glukoz alımında yetersizliğe bağlı olarak hücre içi hipoglisemi, plazmada hiperglisemi durumu vardır.Tip 2 DM aşikar hale gelmeden önceki yıllarda insülin direncinin başladığı, insülin sekresyonundaki azalmanın ise hastalığın ilerleyen dönemlerinde ön plana çıktığı düşünülmektedir.(9)

2.1.4.Semptomlar, Tanı ve Sınıflama

Diyabetin genel semptomları;

- Poliüri, noktüri
- Polidipsi
- İştahsızlık ve polifaji,
- Çabuk yorulma, halsizlik
- Ağız kuruluğu
- Nokturi
- Daha az görülen semptomlar; Bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar ve kaşıntıdır.(8)

Diyabet; ADA' nın 2022 yılında yayınladığı rehbere göre aşağıdaki genel kategorilere ayrılabilir:

- Tip 1 Diyabetes Mellitus (Beta hücre yıkımına bağlı oluşan; 'Erişkinde Latent Otoimmün Diyabet'(LADA)'i de içeren tam insülin yetmezliği)
- Tip 2 Diyabetes Mellitus (Sıklıkla insülin direnci zemininde gelişen, Beta hücre insülin sekresyonunda ilerleyici azalmaya bağlı oluşan)
- Spesifik sebeplere bağlı diğer diyabet tipleri; monogenik diyabet sendromları (neonatal diyabet ve Monogenik Diyabet-Gençlerde görülen Tip 2 Diyabet (MODY)), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis, pankreatit vb.) ve ilaç veya kimyasallara bağlı gelişen diyabet (HIV-AIDS tedavisi veya organ transplantasyonu sonrası glukokortikoid kullanımı vb.)
- Gestasyonel Diyabetes Mellitus (Gestasyonel DM); (Gebeliğin 2. Veya 3. Trimesterinde tanı koyulan,gebelik öncesi olmayan diyabet)(19)

Tip1 DM' un sıklıkla çocukluk ve ergenlik çağında poliüri, polidipsi, diyabetik ketoasidoz gibi klasik semptomlarla ortaya çıktığı, Tip 2 DM' un ise daha çok erişkin çağda ve yavaş seyir ile ortaya çıktığı bilinse de tanı sırasında bazı olgular bu ayrıma uymamaktadır. Hastalarda diyabet sınıflamasına karar vermek her zaman kolay değildir ve Tip 1 DM' a Tip 2 DM, MODY' li hastalara Tip 1 DM tanısı koyulması gibi yanlışlıklar kolaylıkla yapılabilir. Bu ayrımda ön planda Tip 1 DM düşündürecek özellikler 35 yaş altında tanı almış olmak, Beden Kitle İndeksi(BKİ)'nin (<25 kg/m2)

olması, istemsiz kilo kaybı, ketoasidoz ve ilk tanı anında glukozun >360 mg/dL olmasıdır.(20) Tip 1 DM'da ağızda kuruluk, poliüri, polidipsi, yorgunluk gibi hiperglisemi şikayetleri ani ortaya çıkar. İnsülin rezervi erken dönemde yetersizleştiği için Tip 2 DM daki geç Diyabetik Ketoasidoz(DKA) gelişiminin aksine erken dönemde Diyabetik Ketoasidoz (DKA) ile prezente olup tanı alabilirler.(21)(22)

Tip2 DM' da aile öyküsü Tip 1 DM' a göre ön plandadır, genetik yoğunluk aile öyküsünde arttıkça sonraki nesillerde diyabet görülme olasılığı ve daha erken yaşta diyabet görülmesi olasılığı artar.(9) Tip 2 DM genellikle insülin rezervinin kısmen korunmuş olması nedeniyle sinsi başlangıçlıdır, genellikle ilerleyen dönemlerde el ve ayaklarda uyuşukluk, görmede bulanıklık, yorgunluk gibi şikayetler nedeniyle tanı alırlar.

Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği'nin 2022 Diyabet Rehberi'nden alınan, Amerikan Diyabet Derneği ve WHO'ya göre diyabetin etiyolojik sınıflamasının Türkçe çevirileri aşağıda sırasıyla Tablo 1 ve Tablo 2 de yer almaktadır.

Tablo 1: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (1)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β-hücre yıkımı vardır)

II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
- 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5)
- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
- 9. Kromozom, CEL (MODY8)
- 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
- 11. Kromozom, INS (MODY10)
- 8. Kromozom, BLK (MODY11)
- Mitokondriyal DNA
- 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
- 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)
- 3. Kromozom, APLL1 (MODY14)
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
- Fibrokalkulöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler
- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar
- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- β-adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- α -İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Statinler
- Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
- Anti insülin-reseptör antikorları
- Stiff-man sendromu
- Diğerleri

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- Diğerleri

H. İnfeksiyonlar
- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Koksaki B
- Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

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

Kaynak (9):(Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. 2022.)

Tablo 2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (2)

Tip 1 Diyabet
Tip 2 Diyabet
Diyabetin hibrit formları Erişkinde yavaş gelişen immün aracılı diyabet Ketoza meyilli tip 2 diyabet
Diğer Spesifik Tipler Monojenik diyabet β hücre fonksiyonunun monojenik defektleri İnsülin etkisinin monojenik defektleri Egzokrin pankreasın hastalıkları Endokrin hastalıklar İlaç veya kimyasal nedenlerle uyarılan İnfeksiyonlar İmmün aracılı diyabetin sıradışı spesifik formları Diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar
Sınıflanmamış Diyabet Bu kategori özellikle diyabet tanısının konulduğu sıralarda, henüz kategorilendirmenin yapılamadığı dönemde geçici olarak kullanılmalıdır
İlk Olarak Gebelikte Tespit Edilen Hiperglisemi Gebelikte diyabet Gestasyonel diyabet

Kaynak: Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization: 2019. ISBN 978-92-4-151570-2

Kaynak (9):(Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. 2022.)

Diyabet tanısında aşağıdaki kriterlerden birisinin olması tanıda yeterlidir;

Tablo 3:Diyabet Tanı Kriterleri

Açlık Plazma Glukozu[1,2]	≥126 mg/dL
Rastlantısal Plazma Glukozu +Diyabet semptomları[3]	≥200 mg/dL
Oral Glukoz Tolerans testi(OGTT)'nde 2.st plazma glukozu[4,5]	≥200 mg/dL
HbA1c% [6,7]	≥%6.5

Kaynak (8): Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019,Türkiye Diyabet Vakfı

(1)Kan glukozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır.

(2) Açlık plazma glukozu için en az 8 saat açlık gereklidir. (3)

Rastlantısal plazma glukozu, gıda alımına bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülebilir.

(4) OGTT 75 g oral glukoz alımı ile yapılmalıdır. (5)

Plazma glukoz ölçümüne göre tam kan glukoz ölçümü %11, kapiller glukoz ölçümü %7, serum glukoz değeri %5 civarında daha düşük bulunur.

(6)HbA1c, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir. Ülkemizde henüz HbA1c ölçüm testleri standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanımı önerilmez.

(7)HbA1c testi anemi, hemoglobinopati, gebelik varlığında, C ve E vitamini gibi antioksidan kullanımında tanı testi olarak kullanılamaz.

(8)Diyabet tanısında kullanılan OGTT ve HbA1c'nin tanı değeri olarak birbirine göre üstünlüğü yoktur

Açık bir klinik tanı olmadığı sürece (hiperglisemi semptomları ile rastgele bakılan kan glukozunun 200 mg/dL veya üzerinde olması veya hiperglisemik kriz) tanı aynı numuneden alınan veya zaman kaybetmeden tekrar alınan başka bir numuneyle bakılan en az iki ayrı testte anormallik ile konulmalıdır. 2 ayrı testte bakılan parametreler aynı parametreye ait veya farklı olabilir, eşik değerin üzerinde olan her değer kabul edilebilirdir.(22)

2.1.5. Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetin akut komplikasyonları temel olarak aşağıdaki 4 grupta incelenebilir;

1) Hipoglisemi

2)Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)

3)Laktik asidoz (LA)

4) Diyabetik ketoasidoz (DKA)

2.1.5.a.Hipoglisemi: Diyabeti olmayan hastalarda 50 mg/dL altında kan glukozu değerlerinde ortaya çıkan hipoglisemi durumu insülin kullanan diyabetik hastalarda daha yüksek değerlerde de ortaya çıkabilmektedir.70 mg/dL ve altı diyabetik hastalarda kabul edilen hipoglisemi sınırıdır.(19) İnsülin seçimi, dozu ve uygulamasındaki hatalar, yüksek doz oral antidiyabetik ilaç alımı, öğün atlama ve yetersiz karbonhidrat alımı, gastroparezi, insülin ihtiyacının azalması, duyarlılığının artışı, glukoz kullanımının arttığı egzersiz gibi durumlar ,hepatik glukoz üretiminin azalması (alkol alımı), glukagon ve epinefrin cevabının yetersizliği, insülin klirensinde azalma, adrenal yetmezlik gibi nedenlere bağlı hipoglisemi gelişir. Hastalarda soğuk nemli cilt, terleme, halsizlik, çarpıntı gibi adrenerjik semptomlar ve baş ağrısı, halsizlik, irritabilite, uykululuk, dikkatte azalma, nöbet, koma vb. nöroglikopenik semptomlar görülür.

Diyabetik hastalarda sıkı glisemik kontrol ile takip edilenlerde (HbA1c<6.5) hafif ve ciddi hipoglisemi gelişme riski daha yüksektir. Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada kontrol grubunda ciddi hipoglisemik olay gelişme sıklığı yüz hastada yılda 0,4'ken, sıkı glisemik kontrollülerde yüz hastada yılda 0.7 olarak bulunmuştur.(23). Mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir akut komplikasyon olan hipoglisemiye hızla müdahale edilmelidir. Tedavide oral glukoz alımı, iv dekstroz, iv,im veya sc glukagon uygulanabilir.

2.1.5.b. Diyabetik ketoasidoz: Diyabetik ketoasidoz(DKA) genellikle Tip 1 DM da tanı dönemi bulgusu olarak görülse de çeşitli nedenlere bağlı olarak Tip 2 Dm' ta da görülebilen, acil müdahale gerektiren bir komplikasyondur. Etiyolojide insülin eksikliğine bağlı enerji ihtiyacının giderilmesi için lipoliz artışı ve buna bağlı ketonemi ve asidoz vardır. Nedenleri;

1)Mutlak insülin eksikliğine bağlı ;İnsülin kullanımındaki yanlış uygulamalar veya Tip 1 DM 'un başlangıç döneminde

2)Görece insülin eksikliğine bağlı; enfeksiyonlar, travma-yanık, pankreatit, serebrovasküler olaylar, myokard infarktüsü, emosyonel stres ,gebelik vb.

3)Karbonhidrat metabolizmasını bozan ilaçlar ve endokrin nedenlere bağlı; cushing sendromu, hipertiroidizm, feokromasitoma, akromegali, kortikosteroidler, tiazid grubu diüretikler, adrenerjik agonistler, antipsikotikler, antikonvülzanlar, immün check-point inhibitörleri kullanımına bağlı gelişebilir.

Tüm bu nedenlerin yanı sıra son yıllarda SGLT2-i kullanımının kan glukozunda yükselme yapmadan DKA' a sebep olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.2020 yılında yayınlanan,60.580 Tip 2 DM hastasını içeren 39 randomize kontrollü çalışmadan derlenen bir metaanalize göre SGLT2-i kullananlarda kullanmayanlara göre DKA gelişmesi riski 2.13 kat yüksek bulunmuştur. Bu risk 60 yaş üstü ve 52 haftadan uzun kullanımda artmış bulunmuştur.(24)

DKA 'da hastalar halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma, bilinç bulanıklığı-koma, poliüri-polidipsi şikayetleriyle gelebilirler.

Hiperglisemi (kan glukozu >250 mg/dl), ketonemi (> 3 mmol/L) veya ketonüri (++ veya daha yüksek), asidoz (venöz pH < 7,30 ve/ veya plazma HCO3 < 15 mEq/L) kriterlerini sağlayan hastalara tanı konulur.(8,9,24)

2.1.5.c. Hiperosmolar hiperglisemik durum: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum(HHD), Tip 2 DM seyrinde özellikle ileri yaşlarda enfeksiyon, myokard infarktüsü, serebrovaskülar olay, karbonhidrat metabolizmasını bozan ilaç kullanımı gibi nedenlerle insülin ihtiyacının artışına bağlı durumlarda ortaya çıkan bir metabolik dekompansasyon durumudur. Semptomları DKA'a benzer şekilde poliüri, polidipsi, taşikardi ,bilinç bulanıklığı olmakla birlikte dehidratasyon ön plandadır, bulantı kusma daha az görülür, fokal nörolojik bulgular ve nöbetler daha sıktır. Vakaların 1/3'inde eşlik eden asidoz(pH.7.30) vardır.Hiperosmolar hiperglisemik durumun diyabet hastalarında görülme sıklığı %1, mortalitesi%10-20 civarındadır. DKA'un aksine kısmen korunmuş insülin rezervleri nedeniyle HHD' de ketonüri ve asidoz yoktur veya eser miktardadır.

Tanıda laboratuvar bulguları; ciddi hiperglisemi > 500 mg/dl, ciddi dehidratasyon ve hiperosmolarite > 320 mOsm/kg , pH > 7.3 , HCO3 > 18 mEq/L olarak görülmesi ,hastanın ileri yaş Tip 2 Dm hastası olması,eşlik eden komorbiditeleri olan hasta olması Hiperosmolar Hiperglisemik Durum'u düşündürmelidir.(8,9)

2.1.5.d.Laktik asidoz: Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunan diyabetlilerde görülen, laktik asit birikimine bağlı gelişen ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Plazma pH <7.30 , plazma laktat düzeyi >5 mmol/L olması laktik asidoz olarak kabul edilir. (Normalde 0.5 - 1 mmol/l'dir. Laktat >2 mmol/l ise hiperlaktatemidir). Çoğunlukla serum bikarbonat <10 mmol/L, anyon açığı >16 mEq/L ve hiperkalemi vardır. Serum sodyum normaldir.

Metformin kullanan hastalarda laktik asidoz görülme riski artmıştır. Metformin kullanımının kontrendike olduğu durumlar; kontrolsüz veya tedaviye dirençli konjestif kalp yetersizliği ya da iskemik kalp hastalığı, ciddi enfeksiyonlar kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, ciddi karaciğer yetersizliği ; böbrek fonksiyonlarının azaldığı kronik böbrek hastalığı, ileri yaş (özellikle >80 yaş), şok, ciddi dehidratasyondur. TEMD'e göre metformine bağlı laktik asidoz insidansı düşüktür (4.3/100.000 hasta/ yılı), ancak mortalitesi yüksektir(9). Bununla birlikte insidansın daha yüksek olduğunu

söyleyen çalışmalar da mevcuttur(25,26). Örneğin 7515 tip 2 DM hastasını inceleyen 8.7 yıllık bir çalışmada metformin kullanan hastalarda metformine bağlı laktik asidoz gelişme oranı 47/100.000 bulunmuştur. Fakat bu çalışmada da metformine bağlı laktik asidoz gelişen hastalardan %69 unun daha önceden laktik asidoz açısından risk faktörüne sahip olduğu, %81 inin başvuru öncesi böbrek yetmezliğinin olduğu görülmüştür, bu verilerin metforminin yanlış endikasyonda kullanımına bağlı laktik asidoz insidansını artırdığının bir göstergesi olduğu söylenmiştir.(26)

Diyabetik hastalarda sıkı glisemik kontrol ile takip edilenlerde (HbA1c%<6.5) hafif ve ciddi hipoglisemi gelişme riski daha yüksektir. Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada kontrol grubunda ciddi hipoglisemik olay gelişme sıklığı yüz hastada yılda 0,4'ken, sıkı glisemik kontrollülerde yüz hastada yılda 0.7 olarak bulunmuştur(23). Mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir akut komplikasyon olan hipoglisemiye hızla müdahale edilmelidir. Tedavide oral glukoz alımı, iv dekstroz, iv,im veya sc glukagon uygulanabilir.

2.1.6.Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diyabetli hastalarda kronik hiperglisemi ve genetik predispozisyona bağlı olarak hastalığın ilerleyen dönemlerinde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, periferal arteryal hastalık gibi makrovasküler ve nöropati, retinopati, nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkması kaçınılmazdır.

Diyabetik nefropati glomerüllerdeki arteriollerin hasarına bağlı gelişen, hipertansiyon , proteinüri ile seyreden diyabetin mikrovasküler komplikasyonudur(8). Tüm diyabetik popülasyonun yaklaşık %25 ini etkilemektedir ve tüm vakaların %50 sine sebep olarak son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli sebebini oluşturmaktadır. Diyabetik retinopati makuler ödeme bağlı santral görme alanı kaybı veya neovaskülarizasyon ve fibröz doku oluşumu ve retina dekolmanı, vitröz hemoraji ile seyreden proliferatif retinopati durumudur. Diyabetik retinopati dünya genelinde körlüğün en sık sebebidir. Diyabetli hastalarda görülen en sık mikrovasküler komplikasyon ise nöropatidir. Tanı anında hastaların %25 inde olduğu tahmin edilmekte, 10 yıllık hastalık sonrası hastaların %50 sinde görülmektedir. Diyabetik nöropatide gelişen duyu azalması ve kas zayıflığı sonucu yürüyüş ve denge etkilenir. Yürüyüş ve dengedeki bozulmaların sonucunda özellikle yaşlı popülasyon için ciddi

risk oluşturan düşmeler görülebilir. Tanı ve tedavide gecikilmesi durumunda ayak ülserasyonu, Charcot nöroartropatisi gelişebilir ve sonuçta yaşam kalitesi ve beklenen yaşam süresinin azalmasına sebep olan amputasyona ilerleme riski ortaya çıkar(27,28).

2.1.6.a.Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar: Diyabetin büyük damarlar ve kalbi besleyen koroner damarların aterosklerozuyla ilişkili komplikasyonları genel anlamda makrovasküler komplikasyonları olarak tanımlanmaktadır. Diyabetli hastalarda aterosklerozun daha erken başlangıçlı yaygın ve multi segmenter olduğu bilinmektedir. Bu nedenle diyabetli hastalarda mortalitenin büyük bir kısmı makrovasküler komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır. Artmış ateroskleroz riski nedeniyle diyabetli hastalarda kardiyovasküler takip ve tedavi kalp yetmezliği gelişimini ve kardiyovasküler nedenli ölüm ve hastalık gelişimini önlemek için büyük önem taşımaktadır.

Koroner kalp hastalığı, periferal arteriyel hastalık veya serebrovasküler hastalık gibi aterosklerozdan kaynaklanan hastalıkların geneline Aterosklerotik Kardiyovasküler hastalık (ASKVH) denilir.(19) ASKVH diyabetli hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir ve ASKVH riski diyabetli hastalarda diyabeti olmayan hastalara göre 2-4 kat artmıştır. Diyabet, ASKVH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabetli hastaların tümüne kardiyovasküler risk faktörleri açısından yılda en az bir kez tarama ve muayene önerilir. Kardiyovasküler risk faktörleri hipertansiyon (HT), dislipidemi, obezite/fazla kilolu olma, sigara, ailede erken koroner arter hastalığı öyküsü ve albuminüri varlığıdır.(22)

Glisemik kontrolün sağlanması, kan basıncı kontrolü, lipid düzeylerinin hedeflenen eşik değerlerin altında tutulması ve kardiyovasküler ve renal yararları gösterilmiş ilaçların kullanılması diyabetli hastalarda ASKVH genel riskinin azaltılması için temel unsurlardır.

Kardiyovasküler risk gruplarına göre hastalar yüksek, çok yüksek ve aşırı yüksek riskli olarak gruplanabilir

1. Yüksek riskli hasta: Diyabetli fakat bilinen ASKVH olmayan
2. Çok yüksek ASKVH riskli hasta: Diyabetli ve bilinen ASKVH olan

3. Aşırı (ileri derecede- extreme) riskli hasta: Diyabetli ve ilerleyici ASKVH (ASKVH tanısından sonra koroner girişim gerekliliğinin ortaya çıkması, unstabil anjina veya yeni MI gelişimi) olan (8)

Diyabette HDL kolesterol düzeyinde azalma, LDL ve trigliserid kolesterol düzeyinde artış sıkça görülen lipid tablosu bozukluklarıdır. Çeşitli rehber önerilerinde diyabetli hastalarda hedef lipid değerleri diyabeti olmayan kişilere göre kardiyovasküler risk faktörleri arttıkça eşik değer düşecek şekilde ayarlanmıştır. Bu hedef değerler aşağıda belirtilmiştir;

- Yüksek ASKVH riski olan diyabetlilerde tedavi hedefi LDL- kolesterol < 100 mg/dl
- Çok yüksek ASKVH riski olan diyabetlilerde LDL-kolesterol değerleri ≤ 70 mg/dl
- Aşırı (ileri derecede-extreme) riskli bireylerde LDL-kolesterol değerleri ≤ 55 mg/dl (22)

Diyabetik dislipidemide öncelikli hedef LDL kolesterolün düşürülmesidir. Bu nedenle tedavide ilk tercih ajanlar statinlerdir. Statin tedavisi başlanan hasta 12 hafta sonra kontrole çağrılmalı hedef değerler sağlandıysa tedaviye aynen devam edilip yıllık lipid profili takibi yapılmalıdır.

Trigliserid yüksekliği olan hastalarda öncelikle kan glukozunun hedeflenen değerlere indirilmesi hedeflenmeli, inmesine rağmen trigliserid düzeylerinde gerileme olmazsa fibratlar tedaviye eklenmelidir.

Diyabetli hastaların %40 ında kalp yetmezliği vardır ve bu risk erkeklerde 2, kadınlarda 5 kat artmıştır. Diyabet süresi, kötü glisemik kontrol, insülin kullanımı, obezite, mikroalbüminüri, kronik böbrek hastalığı, iskemik kalp hastalığı ve periferik arter hastalığı kalp yetmezliği gelişimi riskini arttıran faktörlerdir. Kalp yetmezliği gelişimi riskinin takibi açısından hastalarda natriüretik peptid (NT-proBNP veya BNP) bakılabilir. Diyabetli hastalarda kalp yetmezliği riskinin azaltmak için; kan basıncı optimizasyonu ve yaşam şekli değişikleri sağlanmalı, obezite önlenmeli/tedavi edilmeli, yıllık istirahat EKG'leri çekilmeli, rutin mikroalbüminüri ve e-GFR ölçümü yapılmalıdır.

Periferik arter hastalığında aorta, koroner arterler ve intrakranial arterler dışındaki tüm arterler etkilenebilir. Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığı riski 2

kat artmıştır. (9) Periferik arter hastalığı tutulumlarından diyabette en sık görülen ve morbidite açısından ciddi sonuçları olan alt ekstremite arteriyel hastalığıdır. Semptomları. intermittan kaludikasyo, ülserasyon, gangren şeklinde ortaya çıkabilir.(13)

2.1.6.b. Kardiyovasküler hastalıklar açısından diyabetik hastanın takibi ve tedavisi : Diyabetli hastalarda ASKVH taraması yönünden her hastaya yılda bir kez istirahat EKG'si çekilmelidir. Tipik veya atipik semptomları olan veya EKG bulgusu olan hastalara eforlu EKG planlanmalıdır. ADA' nın 2022 yılında yayınladığı Diyabet Rehberi'ne göre ASKVH riski artmış hastaların statin, hasta aynı zamanda hipertansifse ACE inhibitörü veya ARB ve kontrendikasyon yoksa (75-150 mg/gün) aspirin almaları gerekli olduğu vurgulanmıştır. Diyabetik böbrek hastalığı ve hipertansiyonu olan hastalarda ACE i ve ARB' lerin sağkalım üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir ve bu ajanların bilinen ASKVH olan hipertansif hastalarda kullanımı bu rehberde önerilmiştir.

Kardiyovasküler hastalığı olan diyabet hastalarında antidiyabetik tedavide SGLT2-İ ve GLP-1 RA grubundan antihiperglisemik ilaçlar kardiyovasküler ve nefrolojik koruma sağlamak amaçlı tercih edilmelidir . SGLT2-İ grubu ilaçların kalp yetersizliği için hastaneye yatış riskini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir bu ilaçlar özellikle kalp yetersizliği riski bulunan diyabetli hastalarda tercih edilebilir .

Kalp yetmezliği olan hastalarda tiyazolidindion kullanımının artmış kalp yetmezliğiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar nedeniyle sempromatik kalp yetmezliği olan diyabetli hastalarda tiyazolidindion kullanımından kaçınılmalıdır.(9,19,24)

Periferik arter hastalığı açısından diyabetli hastalara yılda bir hikaye, semptom değerlendirmesi ve nöropati muayenesi yapılmalıdır. Alt ekstremite periferik damar hastalığı taraması açısından ayak bileği-brakial basınç indeksi (ABİ)kullanılabilir. ABİ ≤0.90 olması alt ekstremite arteryel hastalık düşündürür.

2.1.7.Diyabetli Hastalarda Glisemik Kontrol ve Komplikasyonlar Açısından Önemi

Glisemik kontrol HbA1c ölçümü, devamlı glukoz ölçümü ve kan glukoz ölçümü ile değerlendirilebilir. Klinik çalışmalarda iyi glisemik kontrolün yararlarını

göstermek adına sıklıkla HbA1c kullanılmaktadır. Devamlı glukoz ölçümü ise daha çok Tip 1 DM lu hastalarda ve seçilmiş bazı Tip 2 DM lu hastalarda tedavinin etkinlik ve güvenilirliğini takip etmek için tercih edilmektedir.

Sıkı glisemik kontrolün normal glisemik kontrole göre makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisini karşılaştıran birçok randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Bunlardan yeni tanı tip 2 DM hastalarında ve genç, ek kardiyovasküler risk faktörü olmayan Tip 1 DM hastalarında sıkı glisemik kontrolün (HbA1c<%6.5) etkilerini araştıran EDIC (The Epidemiology of Diabetes Interventions &Complications), DCCT (Diabetes Control & Complications Trial) ve UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmalarında sıkı glisemik kontrolün mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon ve mortaliteyi azalttığı , iyileştirilmiş kan basıncı kontrolünün uzun dönemde anlamlı faydası olmadığı sonuçlarına varılmıştır(23,29). Bununla birlikte The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) ve bu çalışmalardaki hastaların 10 yıllık takip verilerini inceleyen ADNANCE-ON çalışmalarında ise perindopril- indapamide ile sağlanan kan basıncı kontrolünün mortaliteyi azalttığı, sıkı glisemik kontrolün nefropati görülme sıklığını azalttığı, retinopati ve makrovasküler komplikasyonlar üzerinde anlamlı etkisi olmadığı bulunmuştur.(30) ACCORD çalışmasında da uzun süreli Tip 2 DM hastalarında, sıkı glisemik kontrolün (HbA1c<%6) hipoglisemiye bağlı genel ve kardiyovasküler nedenli ölüm riskini arttırdığı bu nedenle hedef glisemik değerlerin %6'dan düşük tutulmasındansa ortalama %7.5 (7-7.9) aralığında tutulması gerektiğini önermektedir.(23,30,31)

ADA önerilerine göre tedavi uyumu iyi ve iyi glisemik kontrollü DM hastalarının glisemik kontrolü en az yılda 2 kez, tedavi değişikliği olan, kötü kontrollü veya tedavi uyumu düşük hastaların ise yılda en az 4 kez glisemik kontrol açısından değerlendirilmesi gerekir.(19)

2.2.DEMANS

2.2.1.Demans Tanımı ve Etiyolojisi

Demans , Latince mens(zihin) kelimesinden türetilmiştir ve zihnin yitirilmesi anlamına gelen "demens/demans" şeklinde kullanılmaktadır. Demans temel olarak en

az iki bilişsel alanda eskiye göre objektif olarak farkedilen gerilemenin olduğu, bu gerilemenin hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkilediği bir sendrom olarak tanımlanabilir.(5,6) Demans öncesi evre olarak tanımlanabilecek hafif bilişsel bozuklukta ise objektif olarak farkedilen bilişsel gerileme vardır fakat bu gerileme günlük yaşam aktivitelerini etkilemez(32).

Demans sendromunun semptomları kısaca şu 3 kategoride toplanabilir:

1.Bilişsel semptomlar

2.Davranışsal semptomlar

3.İşlevsel semptomlar

Demans tanısında öncelikle bilişsel bozulmanın sonradan kazanılmış olması önemlidir. Bilişsel işlevlerin zaten yeterli olmadığı mental retardasyon vb. doğumsal durumlardan ayrımı hasta ve yakınlarından alınan detaylı öykü ile yapılmalıdır. Tanıda en az iki bilişsel alanda bozukluk görülmesi elzemdir. Bu bilişsel alanlar; bellek, dikkat, dil, görsel-mekansal işlevler, yürütücü işlevler, praksi (beceri gerektiren istemli işlerin planlanması ve gerçekleştirilmesi) ve gnozidir (duyusal algılama).Bu alanlardan herhangi birisindeki izole bozuklukta demanstan uzaklaşılıp serebrovasküler olay gibi farklı patolojiler ön planda düşünülmelidir. Demans tanısı konulurken dikkat edilmesi gereken son önemli özellik ise, bilişsel bozulmanın hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek seviyede olmasıdır. Bu günlük yaşam aktivitelerinden bazıları; alışveriş ve benzeri günlük mali işleri yönetebilme, ev işlerini, basit gündelik işlerini bağımsız yapabilme, özbakımını sağlayabilme, sıradan aletleri kullanabilme, mesleki performans olarak sıralanabilir.(5,33)

2.2.2.Demans Epidemiyolojisi

Dünya genelinde yaşlı nüfusun genel nüfusa oranı ve sayısı hızla artmaktadır. Birleşmiş Milletler' in yaşlılık tanımına göre 60 yaş üzeri olarak tanımlanan "yaşlı nüfus" un dünya genelinde 2050'de 2 kat artarak 2.1 milyara, 2100 yılına kadarsa 3 kattan fazla artarak 3.1. milyara ulaşması beklenmektedir. Yine Birleşmiş Milletler'in yaşlılık tanımına göre bir ülkedeki yaşlı nüfusunun toplam nüfus içindeki oranının %8 ile %10 arasında olması o ülke nüfusunun "yaşlı", %10'un üzerinde olması ise "çok yaşlı" olduğu anlamına gelmektedir. TUIK 2013 verilerine göre Türkiye'de 65 yaş

üstü popülasyon 1990'da %4.3 i ken , 2000 de %5.7 ye, 2010 da %7.2 ye yükselmiştir.2023'te yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranının %10.2 olması beklenmektedir, bu da Birleşmiş Milletler tanımlarına göre 2023'te "çok yaşlı ülke" kategorisine gireceğimiz anlamına gelmektedir.(34)

Dünya genelinde 55 milyondan fazla demans hastası olduğu bilinmektedir bu sayının 2030 yılında 78 milyona ulaşması beklenmektedir.(4). WHO'nun Halk Sağlığı' nda Demansa Yönelik Global Aksiyon Planı (Global Action on the Public Health Response to Dementia) 2025 yılına kadar tüm ülkelerin en az %50 sinin demans hastalığına sahip bireylerin en az %50 sine tanı koyabilmesini hedeflemektedir. Uluslararası Alzheimer Cemiyeti (Alzheimer Disease International) de WHO'nun önerilerine paralel olarak artan demans prevalansına yönelik devletler düzeyinde ciddi eylem planları hazırlanması gerektiğine dikkat çekmekte ve bu eylem planlarında birinci basamağın artan önemine vurgu yapmaktadır.(4)

Avrupa ülkelerinde düzenlenen OECD 2012' nin 60 yaş üstü popülasyonda demans prevalansı raporuna göre ülkemiz %3.2 demans prevalansı ile Avrupa'daki en düşük demans prevalansına sahip ülke olarak gözükmektedir.(35) Türkiye'de demans prevalansına yönelik ülke genelinde yapılmış bir çalışma olmamakla birlikte değişik bölgelerde yapılan yerel prevalans çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalardan 2008 de İstanbul Kadıköy'deki 70 yaş üstü yaşlı popülasyonla yapılan,1019 kişinin dahil edildiği bir kesitsel çalışmada demans prevalansı %20 bulunmuş, İzmir'in düşük sosyoekonomik bir bölgesinde yapılan çaışmasındaysa prevalans %22.9 bulunmuştur. (35–37)Türkiye'de gelişmiş ükelerden farklı olarak yaşlıların bakımevlerinden ziyade aileleriyle yaşamalarına bağlı tanı eksikliği-gecikmesi veya bilişsel uyaranların fazlalığına bağlı olarak demans prevalansının daha az olabileceği düşünülebilir. Ancak artan yaşlı nüfus ve değişen sosyal yapıyla demans prevalansının artacağı öngörülebilir.

2.2.3.Demans Etiyolojisi ve Mini Mental Durum Testi' nin Demans Tanısındaki Yeri

Demans multifaktöriyel bir hastalıktır. Etiyolojisinde yaş, genler, etnisite gibi pek çok değiştirilemez risk faktörü bulunduğu gibi eğitimsizlik, hipertansiyon, sigara

ve alkol kullanımı gibi modifiye edilebilir risk faktörleri de önemli yer tutmaktadır(4,7)

Bunlardan en önemli modifiye edilemeyen risk faktörleri artan yaş, genler, kadın cinsiyet, bilişsel kapasite düşüklüğü, siyahi veya Güney Asyalı etnisiteye sahip olmak , sağlık durumu/ek hastalıklar ve yaşam stilidir. Demans etiyolojisinde en önemli risk yaştır. 65-69 yaşlar arasında yaklaşık her 100 kişiden 2 sinde demans bulunmaktadır ve bu risk her 5 yılda yaklaşık 2 kat artmaktadır. Bilişsel kapasite ilerleyen yaşlarda artan demans riskine kişinin hazırlıklı olmasını sağlar. Bilişsel kapasiteyi etkileyen en önemli 3 faktörse eğitimin erken bırakılması, iş karmaşıklığının az olması ve sosyal izolasyondur(7)(39).

Dünya genelinde uzayan yaşam süreleriyle demans sıklığı artmaktadır. Bununla birlikte demansın modifiye edilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi bu faktörlere muhtemel müdahaleler yoluyla hastalığın önlenmesi açısından önem kazanmaktadır. 2017 yılında çeşitli metaanalizlerden derlenen bir demans raporuna göre bu modifiye edilebilir risk faktörleri; eğitimsizlik, hipertansiyon, işitme güçlüğü, sigara kullanımı, obezite, depresyon, fiziksel inaktivite , diyabet ve az sosyal iletişimde bulunmak olarak sıralanmış, 2020'de bu listeye yeni çalışmalar ışığında alkol, travmatik beyin hasarı ve hava kirliliği de eklenmiştir. Bu risk faktörlerinin toplam demans olgularının %40'ına sebep olduğu tahmin edilmektedir.(7)

40 yaştan itibaren sistolik tansiyonun 130 altında tutulması, işitme sorunu olan hastalarda işitme cihazı kullanımının teşvik edilmesi , hava kirliliğinin kontrol altına alınması, sigara kullanımının azaltılması veya bıraktırılması, alkol kullanımının haftada 21 ünite altına düşürülmesi veya bıraktırılması, diyabet ve obezitenin kontrol altında tutulmasına yönelik beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının kazandırılması demansın önlenmesine yönelik tedbirler olarak sıralanabilir.(7)

Bazı çalışmalarda benzodiazepin, antikolinerjik, barbitürat ve diğer sedatif hipnotiklerin kullananımının bilişsel test skorlarını düşürdüğü bulunmuştur. Bu ilaçlar reçetelenirken dikkatli davranılması ve güvenli bölgede kalınması gerekmektedir.

Demanslar primer ve sekonder demanslar olarak iki ana kategoriye ayrılır.

Primer demanslar Merkezi Sinir Sisteminin progresif nörodejenerasyonudur. İlerleyici nörodejenerasyon sonucu nöron ölümü ve sinaps kaybı meydana gelmekte,

buna bağlı olarak etkilenen beyin alanlarına bağlı zihinsel bozulmalar ortaya çıkmaktadır. En sık primer demans Alzhimer hastalığıdır. Primer demanslar sadece bilişsel bozuklukla veya hareket bozukluğunun eşlik ettiği tablolarla tanı alabilirler.(örn. Progresif Supranükleer Felç ,Huntington hastalığı, Parkinson demansı, Kortikobazal dejenerasyon).

Sekonder demanslar nörodejeneratif nedenlere bağlı oluşmayan farklı etiyolojilere sekonder oluşan demanslardır .

Altta yatan farklı bir nörolojik hastalığa, otoimmün nedenlere, neoplazilere, travmaya, veya toksinlere bağlı olarak ortaya çıkabilirler . En sık sekonder demans vasküler demanstır. Demans tanısı konulmuş bir hastayı incelerken mutlaka sekonder nedenlerin ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Bunun en önemli nedeni sekonder demanslardan bazılarının tedavi edilebilir olmasıdır. Demansa neden olabilecek iki veya daha fazla patolojik sürecin birlikte görüldüğü demanslara ise karma- mikst demans adı verilir. Karma demans en sık AH ve vasküler demans (veya vasküler kogntif bozukluk) birlikteliğini anlatmakta kullanılır. Primer demanslar genellikle atipik semptomlarla, ani başlangıçlı ve hızlı seyirliyken sekonder demanslar daha yavaş başlangıçlı ve kademeli seyirlidir.

Demansın bilinen en sık nedeniAH'dır. AH tüm demansların yaklaşık %70 inden sorumlu tutulmaktadır. Bunu vasküler demans, Lewy cisimcikli demans ve Frontotemporal demans izler(39).

Demans hastalıklarının sıklığı 65 yaşında yaklaşık %1-2 oranındadır. Her altı yılda bir bu oran iki katına çıkar. Demans sıklığı doksanlı yaşlarda %30-40'lara kadar çıkar. Demans tanılı hastaların %90'dan fazlası 65 yaşın üzerindedir.(1,5)

Demans şüphesi olan hastalarda hasta ve hasta yakınından alınan öykünün ardından şüphe duyulan hastalara basit klinik testlerle tarama yapılabilir. Demansta bilişsel değerlendirmenin öncelikli amacı normal veya yaşa özgü değişikliklerle, patolojik süreçlerin ayrımıdır; ikincil amaç ise bozukluğun niteliğinin bulunması ve bir tanıya ulaşılmasıdır. Günlük pratikte genel bilişsel durumun değerlendirilmesinde MMDT sıklıkla kullanılır. 10 dakikada uygulanabilen ve 11 sorudan oluşan MMDT, farklı tanı gruplarında tarama testi olarak kullanılır ve tüm bilişsel alanlardaki bozulmaları taramada kullanılabileceği kabul edilmektedir. Mental durum muayenesi

ile oryantasyon, dikkat, yakın hafıza, uzak hafıza, lisan, yürütücü fonksiyonlar, gnozi, praksi ,yapılandırma, görsel-uzaysal işlevler gibi bilişsel fonksiyonlar kısaca araştırılır. Yirmi dört-otuz puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 17 puan ve altı ağır demansla uyumludur. Sırasıyla oryantasyon, hafıza, dikkat, hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama, vizio-spasyel yetenekleri test eder. Hastanın durumu ile ilgili genel bir fikir vermede yardımcı olmakla birlikte; yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçlar verebilmektedir. Frontal demans, hafif kognitif bozukluk, eğitim düzeyi düşük olanlarda yalancı pozitif sonuç; eğitim düzeyi yüksek hastalardaysa yalancı negatif sonuç alınabilir. Hasta yakını gözlemi ve günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili sorgulama içermediği için kesin demans evresinin tanısında yetersiz kalmaktadır. Özellikle AH' na bağlı demansın tarama ve takibi için MMDT oldukça yararlıdır. (5)

Öykü, muayene ve MMDT gibi testlerle yapılan bilişsel değerlendirmenin ardından demans ön tanısı düşünülen olgularda yardımcı tanı yöntemlerinden faydalanılmalıdır, burada unutkanlığa neden olabilecek biyokimyasal (troit fonksiyon testleri ,vitamin B12, folat,vb) parametreler incelenmeli ve unutkanlık nedeni olabilecek parametre bozukluklarına müdahale edilmelidir.(5,39)

Rutin pratikte demansın esas tanısı klinik muayene ile koyulur. Ayırıcı tanıda ise biyokimyasal testler, görüntüleme yöntemleri, EEG ve BOS incelemesi kullanılabilir.

2.3. DİYABET VE DEMANS İLİŞKİSİ

Diyabet ve bilişsel fonksiyon bozukluğu ilişkisi ilk kez 1922'de Amerika'da yapılan bir çalışmayla incelenmiş ve bu tarihten itibaren diyabetin bilişsel durum üzerine etkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır.(40) Son yıllarda yapılan çalışmalarla bilişsel fonksiyon bozuklukları ve demans DM' un komplikasyonları arasında gösterilmektedir(41). DM demans üzerine yapılan ilk epidemiyolojik araştırma olan Rotterdam çalışmasında , başlangıçta demans tanısı olmayan 690'ı Tip 2 DM' lu toplam 6370 kişiden oluşan hasta ve kontrol grubu ortalama 2.1 yıl izlenmiş , demans tanısı alan 126(%2) hasta bulunmuştur. Bu çalışmayla demans ortaya çıkmasında diyabete atfedilen risk %8.8 bulunurken , diyabetli hastalarda demans riski neredeyse 2 kat artmış bulunmuştur(42).Yine aynı çalışmada izlem süresince demans

tanısı alan hatalardan %70.6'sı Alzheimer tanısı alırken, %14.3 vasküler demans ,%15.1 i farklı türde bir nedene bağlı demans geliştirmiştir.

Lancet'te yayınlanan DM hastalarında demans gelişimini inceleyen bir sistematik derlemede ileri yaştaki diyabetli hastalarda demans insidansı diyabeti olmayan yaşlılara göre %50-%100 e varan oranlarda yüksek bulunmuştur. Bu derlemede diyabete spesifik HbA1c gibi markerları inceleyen çalışmaların yetersizliğine değinilmiş, bununla birlikte derlemedeki çalışmalardan ikisinin sonuçlarına göre muhtemel daha kısa süreli ve hafif hiperglisemi maruziyetinin ağır seyirli diyabetlilere göre demans riskinin daha düşük olduğu belirtilmiştir.(43)

Diyabet/insülin direnci ile beynin belirli bölgelerindeki atrofi arasındaki ilişkinin manyetik rezonans görüntüleme ile incelendiği bir başka çalışmada; diyabetli bireylerde hipokampal ve amigdalar atrofinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve insülin direncinin şiddetiyle korele olduğu gözlemlenmiştir.(44)

DM bilişsel gerileme ve demans riskinin artıran pek çok metabolik risk faktörü ve ek hastalıkları da beraberinde getirmektedir. Sosyoekonomik ve demografik faktörler, diyabete özel durumlar, ilaçlar ve depresyon gibi diğer komorbiditeler, genetik faktörler de diyabette demans riskinin artışına katkıda bulunan diğer önemli faktörler olabilir.

2.3.1.Diyabette Demansın Oluşum Patofizyolojisi

Diabetes Mellitus'da gözlenen serebral lezyonlar ve bilişsel disfonksiyonların patofizyolojisinde hiperglisemi, vasküler hastalıklar, hipoglisemi ve insülin rezistansının etkili bir rol oynayabileceği bunun yanısıra diyabetin serebral atrofiyi hızlandırarak da bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. İnsülin ılımlı düzeylerde beyinde nörotrofik etki göstermesine karşın yüksek düzeylerde paradoksal bir etki göstermektedir. Yapılan çalışmalarla yüksek düzeylerde insülinin Aβ protein atılımını azalttığı bu nedenle de AH' da beyinde görülen iki temel patolojik belirteç olan tau hiperfosforilasyonu ile oluşan intraselüler nörofibriler yumaklar ve β-amiloid agregatlarının oluşturduğu ekstraselüler senil plakların diyabet hastalarında da karakteristik olarak görüldüğü bulunmuştur(41).

Diyabette hipergliseminin ve hiperinsülineminin hücresel düzeyde poliol yolu aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) birikimi ve buna bağlı artan oksidatif

strese eşlik eden reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı, protein kinaz C'nin diaçilgliserol aktivasyonu ve heksozamin yolağının artmış glukoz şantı ile bilişsel fonksiyonları olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir(44).

Tip 2 DM ve AH arasında da patofizyolojik benzerlikler bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Diyabet, pankreas adacıklarında β hücrelerinin kaybı ve adacık amiloid birikimi ile karakterize nöropati ile ilişkili dejeneratif bir hastalık iken , AH'da , bu duruma benzer şekilde büyük oranda nöronal hücre kaybının görüldüğü nörodejeneratif bir hastalıktır. Hücre kaybı, amiloid plak birikimi ve dejeneratif değişikliklerle ilişkileri bakımından da Tip 2 DM ve AH ortak özellikler göstermektedir. Yapılan çalışmalardan bazılarında, AH' da, MSS' deki insülin reseptör duyarlılığının bozulmasına bağlı MSS'de insülin direncinin gelişimine bağlı olarak meydana gelen tau ve Aβ protein metabolizmasındaki değişiklikler görüldüğü için Alzheimer'ı Diabetes Mellitus'un beyin spesifik formu (Tip 3 DM) olarak tanımlanmaktadır(44,45).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ, YAPILDIĞI YER VE ZAMAN

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 26 Haziran 2022- 26 Eylül 2022 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma analitik vaka kontrol çalışma tipindedir.

3.2 ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEM

Çalışmanın evrenini Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Üsküdar Diyabet ve Obezite Merkezi'ne 26 Haziran 2022 ve 26 Eylül 2022 tarihleri arasında ayaktan başvuran hastalar oluşturmuştur. Tip 2 DM tanılı hastalar vaka grubunu, yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş gönüllüler kontrol grubunu oluşturmuştur. Örneklem sayısı kurulan hipotezin anlamlılık seviyesi ve etki büyüklüğü dikkate alınarak G-Power 3.1.9.4 programı ile hesaplanmıştır. Çakır (2018)' ın çalışmasında elde etmiş olduğu HbA1c(%) değerleri açısından kontrol grubu (5,64±0.26) ve diyabet grubu (8,21±2,26) ortalamaları baz alındığından effect size 0.50 (orta etki düzeyi) bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı fark bulabilmek için α=0.05, 1-β=0.95 iken yani hata miktarı 0.005 ve testin gücü(power) %95 iken örneklem genişliği her grupta en az 85, toplamda 170 hasta olarak hesaplanmıştır. %15'lik fire payı ile her gruba en az 100'er kişinin katılmasıyla toplamda en az 200 kişinin çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. Araştırmaya 55 yaş üstü Tip 2 DM hastalığı olan 104 , DM hastalığı olmayan 110 kişi olmak üzere toplamda 214 kişi dahil edilmiştir. Calışmaya katılmaya onam vermeyenler ve dahil edilme kriterlerine uygun olmayanlar calışmaya dahil edilmemiştir.

3.3 ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet ve Obezite Polikliniğine Haziran 2022-Eylül 2022 tarihleri arasında herhangi bir sebeple başvurmuş olması
2. Vaka grubu için Tip 2 DM tanısı olması, kontrol grubu için Tip 2 DM tanısı veya antidiyabetik ilaç kullanımı olmaması
3. Onam vermiş olması
4. 55 yaş ve üzeri olması

3.4 ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

1. İletişim kurma problemi olması
2. Hipoglisemi semptomları olması
3. Demans tanısı veya nörolojik hastalığı olması
4. Kardiyak aritmi tanısı ve/veya pacemaker kullanımı olması
5. Kronik karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği tanısı olması
6. Geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü olması
7. Geçirilmiş koroner by-pass öyküsü olması
8. Ciddi B12 vitamini eksikliği olması (B12 <200 pg/ml)
9. Depresyon semptomları , tanısı , antidepresan kullanımı olması
10. Aşikar hipotiroidisi olması
11. 80 yaş üstü olması

3.5.VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışma verileri çalışma formu ve MMDT uygulanarak , araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme yöntemi ile yapılmıştır. Katılımcılara ve yakınlarına test öncesinde bilinen AH veya demans tanıları olup olmadığı, bilinen nörolojik hastalıkları, depresyon hastalıkları veya antidepresan kullanımlarının olup olmadığı, geçirilmiş serebrovasküler olay öyküleri, koroner bypass öyküleri, kardiyak ritim bozukluğu tanıları veya pacemaker kullanımları, ciddi B12 düşüklükleri, hipotiroidi hastalıkları olup olmadığı sorgulanmış ve daha sonra e-nabız ve hasta dosyalarından kontrol edilerek bu özellikleri taşıyan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Araştırma kriterlerine uyan ve onam veren katılımcılara çalışma ile ilgili bilgi verilmiş , sözel ve yazılı onam alınmıştır.

Uygulanan çalışma formunda toplam 12 madde bulunmaktadır. İlk bölümde katılımcıların sosyodemografik özellikleri ; yaş, cinsiyet, boy ve kilo, eğitim durumu, aktif sigara kullanımı ve alkol kullanımı sorgulanmıştır. Hastaların boy ve kilolarına göre BKİ'leri hesaplanıp kayıt edilmiştir. BKİ ≤24.9 kg/m2 olanlar normal kilolu,25-29,9 kg/m2 olanlar kilolu, ≥30 kg/m2 olanlar obez kabul edilmiştir. Eğitim durumları (1.Okur yazar değil veya ilkokul, 2.Ortaokul veya lise , 3.Yüksekokul veya üniversite) olarak 3 kategoriye ayrılmıştır. Alkol kullanımları için ***"Haftada 3 bardak veya fazla alkol içiyor musunuz?"*** sorusu sorulmuş, yanıtlar Evet/Hayır şeklinde kaydedilmiştir.

Formun 2.kısmında klinik veriler sorgulanmış ve hasta dosyası ve e-nabız sisteminden kontrol edilerek kayıt edilmiştir. DM' lu vaka grubuna "***Kaç yıldır diyabet tanınız var veya kaç yıldır antidiyabetik ilaç kullanıyorsunuz?"*** sorusu sorulmuş -10 yıldan kısa, -10 yıl ve 10 yıldan uzun süre seçenekleri sunulup yanıtlar kaydedilmiştir. Ardından diyabet için hangi tedavileri aldıkları sorgulanmış cevaplar e-nabız ve hasta dosyalarından da kontrol edilip (1.Tekli antidiyabetik ilaç, 2.Çoklu antidiyabetik ilaç, 3.Yalnız insülin, 4.İnsülin ve antidiyabetik ilaç) 4 gruba ayrılarak kaydedilmiştir. Vaka ve kontrol grubunun son 3 ay içinde bakılan HbA1c değerleri 2 grup şeklinde (≤%7 ve >%7) ve en yakın tarihli AKG (mg/dL) değerleri kaydedilmiştir. LDL>100 mg/dL , total kolesterol >200 mg/dL veya trigliserit >150 mg/dl değerlerinden herhangi birisini sağlayan , antihiperlipidemik ilaç kullanımı kriterlerinden biri veya birkaçını sağlayan kişiler dislipidemik , sağlamayanlar hiperlipidemik olmayan gruba dahil edilmiştir.

Çalışmanın 2.kısmında hastalara "*Son iki hafta içinde hemen her gün kendinizi çökkün ya da umutsuz hissettiğiniz oldu mu?"* ve *"Son iki haftadır ilgi kaybı ya da hayattan zevk alamama gibi yakınmalarınız oldu mu?"* soruları yöneltilmiş evet yanıtı veren hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Ardından katılımcılara MMDT uygulanmıştır. Okuma yazması olmayan ve 5 yıldan az eğitim alanlara Eğitimsizler için Standardize Edilmiş MMDT, 5 yıl üzeri eğitim alanlara ise Standardize MMDT uygulanmıştır.

MMDT *zaman* (yıl, mevsim, ay(eğitimlilere), günün hangi zamanındayız(eğitimsizlere), haftanın günü ve tarih) *ve yer oryantasyonu* (ülke, şehir, ilçe, hastane ve kat), *kayıt hafızası* (3 kelimenin anında tekrarlanması), *dikkat ve hesap* (eğitimlilerde 100 den geriye 7'şer çıkararak sayma, eğitimsizlerde haftanın günlerini geriye doğru sayma), *hatırlama* (3 kelimenin tekrar hatırlanması), *lisan* (ortamda bulunan 2 nesnenin isimlendirilmesi, bir cümlenin tekrarlanması, eğitimsizlerde eviyle ilgili anlamlı cümle kurmasının istenmesi/eğitimlilerde bir cümle yazma ve 3 adımdan oluşan komutun uygulanması), ve görsel yapılandırmayı değerlendiren (eğitimsizlere iç içe geçmiş 2 karenin eğitimsizlerde birbiriyle kesişen 2 beşgenin çizilmesi) sorulardan oluşmaktadır. *Oryantasyon* 10, *kayıt hafızası* 9, *dikkat-hesap* 5, *hatırlama* 3, *lisan* 9 olmak üzere en yüksek toplam puan 30'dur. Katılımcıların MMDT toplam ve alt basamak puanları kayıt edilmiştir.

3.6. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada veri analizi için SPSS 25.0 paket programı kullanılmıştır. Katılımcıların sosyodemografik bilgilerine dair tanımlayıcı veriler frekans tabloları şeklinde verilmiştir. Çalışmanın verileri normallik varsayımları açısından incelendiğinde, Kolmogorov-Smirnov değerleri $p>0.05$ olarak belirlenmiştir. Bundan dolayı MMDT ve ve alt basamakları ile katılımcıların sosyodemografik verileri arasında anlamlı farklılık olup olmadığını belirlemek üzere parametrik testlerden Independent t testi ve ANOVA testi uygulanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark çıkması durumunda, anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için post-Hoc testlerinden LSD testi yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Chi Square test kullanılmıştır. $p<0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

3.6 ÇALIŞMA İZİNLERİ

Bu çalışma SBÜ Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile yapılmıştır (Tarih:9/06/2022 Sayı: FSM EAH- KAEK 2022/77).

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi TUEK-Bilimsel Değerlendirme Ekibi' nin onayı alınmıştır.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tez Değerlendirme Komisyonu tarafından tez konusu uygun görülmüştür.

Turnitin programıyla benzerlik oranı kontrol edilmiştir

4. BULGULAR

Araştırma 26 Haziran ve 26 Eylül 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üsküdar Diyabet ve Obezite Polikliniği'nde 104 DM hastası ve 110 DM hastalığı olmayan toplam 214 katılımcıyla gerçekleştirilmiştir.

Vaka ve kontrol gruplarına ait sosyodemografik ve klinik veriler Tablo 4 'te verilmiştir. Bu verilere göre katılımcıların %54,2'sinin (n=116) 55-64 yaş arası ve %45,8'inin (n=98) 65 yaş ve üzeri olduğu saptanmıştır. Cinsiyet grupları incelendiğinde %60,7'sinin (n=130) kadın, %39,3'ünün (n=84) erkek olduğu saptanmıştır. BKİ'leri incelendiğinde %43,5'inin (n=93) kilolu, %38,8'inin (n=83) obez ve %17,7'sinin (n=38) normal kiloda olduğu saptanmıştır. Eğitim durumları incelendiğinde, %16,4'ünün (n=35) okur yazar olmadığı , %42,1'inin (n=90) ilkokul mezunu, %11,7'sinin (n=25) ortaokul mezunu , %20,1'inin (n=43) lise mezunu ve %9,8'inin (n=21) lisans ve üzeri mezunu olduğu saptanmıştır. Sigara ve alkol kullanımları incelendiğinde %80,4'ünün (n=172) sigara kullanmadığı ve %19,6'sının (n=42) sigara kullandığı , %94,9'unun (n=203) alkol kullanmadığı ve %5,1'inin (n=11) alkol kullandığı saptanmıştır. Hiperlipidemi durumları incelendiğinde %67,8'inin (n=145) hiperlipidemisi olduğu, %32,2'sinin (n=69) hiperlipidemisi olmadığı saptanmıştır. HbA1c(%) grupları incelendiğinde %74,8'inin (n=160) ≤ 7 ve %25,2'sinin (n=54) >7 olduğu saptanmıştır(Tablo 4).

Vaka grubuna ait veriler incelendiğinde; %54,8'inin (n=57) 55-64 yaş arası ve %45,2'sinin (n=47) 65 yaş ve üzeri olduğu saptanmıştır. Vaka grubunun %65,4'ünü (n=68) kadınların , %34,6'sını (n=36) erkeklerin oluşturduğu saptanmıştır. BKİ verileri incelendiğinde %14,4'ünün (n=15) normal kiloda , %38,5'inin (n=40) kilolu, %47,1'inin (n=49) obez olduğu saptanmıştır. Eğitim durumları incelendiğinde %15,4'ünün (n=16) okur yazar olmadığı , %46,2'sinin (n=48) ilkokul mezunu, %19,2'sinin (n=20) lise mezunu, %7,7'sinin (n=8) ortaokul mezunu , %11,5'inin (n=12) lisans ve üzeri mezunu olduğu saptanmıştır. Diyabet süreleri incelendiğinde, %42,9'unun (n=44) 10 yıldan kısa süredir, %57,1'inin (n=60) 10 yıldan uzun süredir diyabeti olduğu saptanmıştır. Diyabet için kullanılan tedaviler incelendiğinde %29,8'inin (n=31) tekli antidiyabetik ilaç, %26'sının (n=27) çoklu antidiyabetik ilaç,

%11,5'inin (n=12) sadece insülin, %32,7'sinin (n=34) insülin ve antidiyabetik ilaç kullanıyor olduğu saptanmıştır. Vaka grubunun sigara ve alkol kullanımları incelendiğinde %87,5'inin (n=91) sigara kullanmadığı ve %12,5'inin (n=13) sigara kullandığı , %94,2'sinin (n=98) alkol kullanmadığı ve %5,8'inin (n=6) alkol kullandığı saptanmıştır. Hiperlipidemi durumları incelendiğinde %78,8'inin (n=82) hiperlipidemisi olduğu ve %21,2'sinin (n=22) hiperlipidemisi olmadığı saptanmıştır. HbA1c(%) düzeyleri incelendiğinde %48,1 (n=50)'inde ≤7 , %51,9 (n=54)'unda >7 olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Kontrol grubuna ait veriler incelendiğinde %53,6'sı (n=59) 55-64 yaş arası ve %46,4'ünün (n=51) 65 yaş ve üzeri olduğu saptanmıştır. Cinsiyet grupları incelendiğinde %56,4'ünün (n=62) kadın, %43,6'sının (n=48) erkek olduğu saptanmıştır. BKİ verileri incelendiğinde %20,9'unun (n=23) normal kiloda ,%48,2'sinin (n=53) kilolu, %30,9'unun (n=34) obez olduğu saptanmıştır. Eğitim durumları incelendiğinde %17,3'ünün (n=19) okur yazar olmadığı, %38,2'sinin (n=42) ilkokul mezunu, %15,5'inin (n=17) ortaokul mezunu %20,9'unun (n=23) lise mezunu ve %8,2'sinin (n=9) lisans ve üzeri mezunu olduğu saptanmıştır. Sigara ve alkol kullanımları incelendiğinde %73,6'sının (n=81) sigara kullanmadığı ve %26,4'ünün (n=29) sigara kullandığı , %95,5'inin (n=105) alkol kullanmadığı ve %4,5'inin (n=5) alkol kullandığı saptanmıştır. Hiperlipidemi durumları incelendiğinde %57,3'ünün (n=63) hiperlipidemisi olduğu ve %42,7'sinin (n=47) hiperlipidemisi olmadığı saptanmıştır. HbA1c(%) düzeyleri incelendiğinde tamamının ≤7 (n=110) olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Katılımcılara Ait Sosyodemografik ve Klinik Veriler

Demografik değişkenler		**Toplam** *(n=214)*	**Vaka** *(n=104)*	**Kontrol** *(n=110)*
		n (%)	*n (%)*	*n (%)*
Cinsiyet	Kadın	130 (60,7)	68 (65,4)	62 (56,4)
	Erkek	84 (39,3)	36 (34,6)	48 (43,6)
Yaş	55-64 Yaş	116 (54,2)	57 (54,8)	59 (53,6)
	65 Yaş ve Üzeri	98 (45,8)	47 (45,2)	51 (46,4)
BKİ	Normal	38 (17,7)	15 (14,4)	23 (20,9)
	Kilolu	93 (43,5)	40 (38,5)	53 (48,2)
	Obez	83 (38,8)	49 (47,1)	34 (30,9)
Eğitim Durumu	Okur-Yazar Değil	35 (16,4)	16 (15,4)	19 (17,3)
	İlkokul	90 (42,1)	48 (46,2)	42 (38,2)
	Ortaokul	25 (11,7)	8 (7,7)	17 (15,5)
	Lise	43 (20,1)	20 (19,2)	23 (20,9)
	Lisans ve Üstü	21 (9,8)	12 (11,5)	9 (8,2)
Diyabet Süresi *(n=104)*	10 Yıldan Kısa	44 (42,9)	44 (42,9)	0 (0,0)
	10 Yıldan Uzun	60 (57,1)	60 (57,1)	0 (0,0)
Diyabet İçin Kullanılan Tedaviler *(n=104)*	Tekli Antidiyabetik İlaç Kullanıyor	31 (29,8)	31 (29,8)	0 (0,0)
	Çoklu Antidiyabetik İlaç Kullanıyor	27 (26,0)	27 (26,0)	0 (0,0)
	Sadece İnsülin Kullanıyor	12 (11,5)	12 (11,5)	0 (0,0)
	İnsülin ve Antidiyabetik İlaç Kullanıyor	34 (32,7)	34 (32,7)	0 (0,0)
Sigara Kullanımı	Evet	42 (19,6)	13 (12,5)	29 (26,4)
	Hayır	172 (80,4)	91 (87,5)	81 (73,6)
Alkol Kullanımı	Evet	11 (5,1)	6 (5,8)	5 (4,5)
	Hayır	203 (94,9)	98 (94,2)	105 (95,5)
Hiperlipidemi	Var	145 (67,8)	82 (78,8)	63 (57,3)
	Yok	69 (32,2)	22 (21,2)	47 (42,7)
Hba1c *(%)*	≤7	160 (74,8)	50 (48,1)	110 (100,0)
	>7	54 (25,2)	54 (51,9)	0 (0,0)

Vaka grubuna ait MMDT toplam ve alt basamak puanları min,max ortalama değerleri Tablo 5'te verilmiştir. MMDT puanı en düşük olan hastanın 24 , en yüksek olan hastanınsa 30 puanla tam puan aldığı görülmüştür. Alt basamak puanlarına bakıldığında oryantasyon puanlarının 10 üstünden en düşük 7 en yüksek 10, kayıt hafızası puanlarının 3 üstünden en düşük- yüksek ve ortalamada 3 olduğu , dikkat ve hesap puanlarının 5 üstünden en düşük 1 en yüksek 5 ortalama 4,52 olduğu, hatırlama puanlarının 3 üstünden en düşük 0 ve en yüksek 3 ortalama 2 olduğu, lisan puanlarının 9 üstünden en düşük 6 en yüksek 9 olduğu görülmüştür(Tablo 5).

Tablo 5. Vaka Grubu Mini Mental Durum Testi ve Alt Basamaklarına Ait Veriler (n=104)

	Min	**Max**	***Ortalama ± S.s***
Mini Mental Durum Testi Toplam	24,00	30,00	27,67±1,36
MMDT-Oryantasyon	7,00	10,00	9,76±, 57
MMDT-Kayıt Hafızası	3,00	3,00	3,00± ,00
MMDT-Dikkat ve Hesap	1,00	5,00	4,52± ,82
MMDT-Hatırlama	,00	3,00	2,00± ,84
MMDT-Lisan	6,00	9,00	8,38± ,75

Kontrol grubuna ait MMDT toplam ve alt basamak puanları Tablo 6'da verilmiştir. MMDT toplam puanının en düşük 26, en yüksek 30 puan ,ortalama puanın 29 olduğu görülmüştür. Kontrol grubundaki katılımcıların Oryantasyon puanlarında en düşük 8 en yüksek 10, ortalama 9.97 puan aldıkları görülmüştür. Kayıt hafızası puanlarında vaka grubuna benzer şekilde tüm katılımcıların tam puan aldığı görülmüştür. Kontrol grubundaki katılımcılar Dikkat ve Hesap alt basamağında en düşük 3 ,en yüksek 5,ortalama 4,8 puan almıştır. Hatırlama alt basamağında en düşük 0 en yüksek 3 ortalama 2,4 puan alındığı, lisan alt basamağında en düşük 8 en yüksek 9 , ortalama puanın 8,9 olduğu görülmüştür(Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol Grubu Mini Mental Durum Testi ve Alt basamaklarına Ait Veriler (n=110)

	Min	**Max**	***Ortalama ± S.s***
Minimental Durum Testi Toplam	26,00	30,00	29,00±,93
MMDT-Oryantasyon	8,00	10,00	9,97±1,02
MMDT -Kayıt Hafızası	3,00	3,00	3,00±,00
MMDT -Dikkat ve Hesap	3,00	5,00	4,80±,41
MMDT -Hatırlama	,00	3,00	2,41±,70
MMDT -Lisan	8,00	9,00	8,90±,30

Vaka ve kontrol gruplarına ait BKİ, HbA1c(%) ve AKG (md/dL) min-max, ortalama değerleri Tablo7'de verilmiştir. Vaka grubunun BKİ ortalaması 30,09, kontrol grubunun BKİ' nin 28,31 olduğu görülmüştür. HbA1c(%)' ler karşılaştırıldığında vaka grubunda HbA1c'nin en düşük %5,3 en yüksek %15,8 ,ortalama HbA1c değerlerinin %7,6 olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda HbA1c değerleri en düşük %4,8 en yüksek %6,3 ortalama %5,56 olduğu görülmüştür. AKG değerleri açısından iki grup incelendiğinde vaka grubunda en düşük 60 mg/dL en yüksek 494 mg/dL, ortalama 151 mg/dL iken, kontrol grubunda AKG'nın en düşük 75 mg/dL en yüksek 140 mg /dL ortalama 99 mg/dL olduğu görülmüştür. (Tablo 7)

Tablo 7. Vaka ve Kontrol Grubunun BKİ, Hba1c ve AKG Değerlerine Ait Veriler (n=214)

	Vaka Grubu *(n=104)*	**Kontrol Grubu** *(n=110)*
	Ortalama ± S.s (min- max)	***Ortalama ± S.s (min-max)***
BKİ	30,09±5,56 (20,45-56,80)	28,31±4,56 (17,80-40,23)
Hba1c *(%)*	7,60±1,79 (5,30-15,80)	5,56±,34 (4,80-6,30)
AKŞ *(mg/dL)*	151,47±66,99 (60,00-494,00)	99,26±11,62 (75,00-140,00)

Vaka ve kontrol grupları arasında sosyodemografik ve klinik değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 8'de verilmiştir. BKİ (p=0.049), Sigara kullanımı (p=0.011), Hiperlipidemi (p=0.001), Hba1c(%) (p<0.001) değişkenlerinin 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği saptanmıştır. BKİ' ndeki anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığında yönelik ileri analiz yapılmış, farklılığın obez gruptan kaynaklandığı, obez katılımcıların vaka grubunda kontrol grubuna göre istatiktiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görülmüştür. Yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve alkol kullanımı açısından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. İki grup BKİ alt gruplarına göre karşılaştırıldığında normal kilolu katılımcıların %60,5'ının kontrol grubunda, %30,5 inin vaka grubunda olduğu görülmüştür. Kilolu katılımcıların %57'sinin kontrol %43'ünün vaka grubunda olduğu , obez katılımcıların %59'unun vaka, %41'inin kontrol grubunda olduğu görülmüştür. Sigara kullanan katılımcıların %69' unun kontrol grubunda olduğu, vaka grubuna göre kontrol grubunda sigara kullanımının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla görülmüştür. Katılımcılardan hiperlipidemisi bulunanların %56,6 sının vaka grubunda, 43,4'ünün kontrol grubunda olduğu saptanmıştır. Hiperlipidemisi olma durumu vaka grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.(Tablo 8)

Tablo 8. Vaka ve Kontrol Grupları Arasında Sosyodemografik ve Klinik Değişkenlerin Karşılaştırılması

		Vaka *n=104*	**Kontrol** *n=110*	
Cinsiyet *n(%)*	**Kadın**	68 (52,3)	62 (47,7)	0.177
	Erkek	36 (42,9)	48 (57,1)	
Yaş *n(%)*	**55-64**	57 (49,1)	59 (50,9)	0.864
	65 ve üzeri	47 (48)	51 (52)	
BKİ *n(%)*	**Normal**	15 (39,5)	23 (60,5)	**0.049**
	Kilolu	40 (43,0)	53 (57,0)	
	Obez	**49 (59,0)**	**34 (41,0)**	
Eğitim Durumu *n(%)*	**Okur-Yazar Değil**	16 (45,7)	19 (54,3)	0.358
	İlkokul	48 (53,3)	42 (46,7)	
	Ortaokul	8 (32,0)	17 (68,0)	
	Lise	20 (46,5)	23 (53,5)	
	Lisans ve Üstü	12 (57,1)	9 (42,9)	
Sigara Kullanımı (n=42) *n(%)*	**Evet**	13 (31,0)	29 (69,0)	**0.011**
Alkol Kullanımı (n=11) *n(%)*	**Evet**	6 (54,5)	5 (45,5)	0.685
Hiperlipidemi (n=145) *n(%)*	**Var**	82 (56,6)	63 (43,4)	**0.001**
Hba1c % *n(%)*	**≤7**	50 (31,3)	110 (68,8)	<**0.001**
	>7	54 (100,0)	0 (0,0)	

Chi Square test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Vaka ve kontrol gruplarının AKG, MMDT ve alt basamakları ortalama puanlarının karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir. AKG ($p<0.001$), MMDT toplam puanı ($p<0.001$), Dikkat ve Hesap ($p=0.002$), Hatırlama ($p<0.001$), Lisan ($p<0.001$) puanları 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. AKG kontrol grubuna kıyasla vaka grubunda daha yüksek bulunmuştur. MMDT toplam puanı vaka grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Mini mental Durum Ölçeği alt basamaklarından Dikkat ve hesap, Hatırlama ve Lisan puanları kontrol grubuna kıyasla vaka grubunda daha düşük bulunmuştur

MMDT alt basamaklarından "Oryantasyon" puanı ve "Kayıt Hafızası" puanı ile vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. AKG, Mini Mental Durum Testi ve Alt Basamaklarının Vaka ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

	Vaka Ort±SS	**Kontrol Ort±SS**	p
AKG	151,47±67	99,27±11,62	**<0.001**
MMDT Toplam	27,67±1,37	29,01±0,93	**<0.001**
MMDT-Oryantasyon	9,77±0,58	9,97±1,03	0.078
MMDT-Kayıt Hafızası	3,00±0,00	3,00±0,00	1.000
MMDT-Dikkat ve Hesap	4,53±0,82	4,81±0,42	**0.002**
MMDT-Hatırlama	2,00±0,85	2,42±0,71	**<0.001**
MMDT-Lisan	8,38±0,75	8,90±0,30	**<0.001**

Independent t test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 10'da vaka grubunun MMDT toplam ve alt basamak ortalama puanlarının sosyodemografik değişkenlere göre farklılığı incelenmiştir.MMDT alt basamaklarından Hatırlama (p=0.010) puanları yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. 55-64 yaş arası olan hastalarda hatırlama puanı daha yüksek bulunmuştur.

MMDT basamaklarından Oryantasyon (p=0.023) ve Lisan (p=0.019) puanları Eğitim durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. Anlamlı farklılığın hangi yaş grupları arasında olduğunun belirlenmesi amacıyla yapılan Post-hoc test sonuçlarına göre okuryazar olmayanlar ile ortaokul (p=0.022) , Lise (p=0.003), Lisans ve üstü (p=0.027) mezunu olanlar arasında oryantasyon puanları açısından anlamlı bir farklılık bulunmuş, Lisans ve üstü ile okuryazar değil (p=0.003), ilkokul (p=0.009), Ortaokul (p=0.047) mezunları arasında, okuryazar olmayanlar ile Lise (p=0.029) mezunları arasında ise Lisan puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

MMDT toplam puanı ile cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, BKİ, eğitim durumu ve yaş durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

MMDT alt basamaklarından "Oryantasyon" puanı ile cinsiyet**,** sigara kullanımı, alkol kullanımı, BKİ, ve yaş durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

MMDT alt basamaklarından "Dikkat ve Hesap" puanı ile cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, BKİ, eğitim durumu ve yaş durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

MMDT alt basamaklarından "Hatırlama" puanı ile cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, BKİ ve eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

MMDT alt basamaklarından "Lisan" puanı ile cinsiyet, sigara kullanımı,alkol kullanımı, BKİ ve yaş durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır.

Tablo 10. Vaka grubundaki Hastaların Mini Mental Durum Testi Toplam ve Alt Basamaklarının Sosyodemografik Değişkenlere Göre Karşılaştırılması (n=104)

Özellikler	Sayı	MMDT Toplam	MMDT-Oryantasyon	MMDT-Dikkat ve Hesap	MMDT-Hatırlama	MMDT-Lisan
Cinsiyet		*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*
Kadın	68	27,71±1,39	9,72±0,67	4,47±0,87	2,10±0,78	8,43±0,70
Erkek	36	27,61±1,34	9,86±0,35	4,64±0,72	1,81±0,95	8,31±0,86
p=		0.739	0.162	0.324	0.089	0.439
Yaş		*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*
55-64 Yaş	57	27,81±1,42	9,81±0,55	4,4±0,96	2,19±0,81	8,42±0,73
65 ve Üzeri	47	27,51±1,3	9,72±0,62	4,68±0,59	1,77±0,84	8,34±0,79
p=		0.274	0.466	0.075	**0.010**	0.590
BKİ		*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*
1) Normal(18.5-24.99 kg/m2)	15	27,93±1,33	10,00±0,00	4,67±0,62	1,87±0,92	8,40±0,63
2) Kilolu(25-29.99 kg/m2)	40	27,80±1,49	9,83±0,55	4,38±1,00	2,15±0,89	8,45±0,75
3) Obez(>30 kg/m2)	49	27,49±1,28	9,65±0,66	4,61±0,70	1,92±0,79	8,33±0,80
p=		0.418	0.093	0.317	0.357	0.746
Post Hoc Tests=		-	-	-	-	-
Sigara Kullanımı		*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*
Evet	13	27,69±1,75	9,77±0,44	4,23±1,09	2,23±0,73	8,46±0,52
Hayır	91	27,67±1,32	9,77±0,60	4,57±0,78	1,97±0,86	8,37±0,78
p=		0.957	1.000	0.296	0.296	0.696
Alkol Kullanımı		*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*
Evet	6	26,67±1,63	9,83±0,41	4,00±1,26	2,00±0,89	7,83±1,17
Hayır	98	27,73±1,34	9,77±0,59	4,56±0,79	2,00±0,85	8,42±0,72
p=		0.063	0.781	0.106	1.000	0.065
Eğitim Durumu		*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*
1) Okur-Yazar Değil	16	27,13±1,36	9,44±0,89	4,75±0,58	1,94±0,85	8,06±0,77
2) İlkokul	48	27,69±1,34	9,71±0,62	4,67±0,63	2,02±0,91	8,29±0,74
3) Ortaokul	8	27,50±1,69	10,00±0,00	4,13±1,36	2,13±0,64	8,25±1,16
4) Lise	20	27,95±1,15	10,00±0,00	4,40±0,82	1,95±0,94	8,60±0,60
5) Lisans ve Üstü	12	28,00±1,60	9,92±0,29	4,17±1,19	2,00±0,60	8,92±0,29
p=		0.384	**0.023**	0.122	0.984	**0.019**
Post Hoc Tests=		-	1 ≠ 3,4,5	-	-	5 ≠ 1,2,3 1 ≠ 4

Independent t test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 11'de vaka grubunda MMDT toplam ve alt basamak ortalama puanlarının diyabete bağlı değişkenler ve hiperlipidemi durumlarına göre farklılığı incelenmiştir. MMDT toplam puanı (p=0.012), alt basamaklarından Oryantasyon (p=0.023) ve Lisan (p=0.002) puanlarının HbA1c grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği görülmüştür(p<0,05). MMDT toplam, alt basamaklarından Oryantasyon ve Lisan puanları HbA1c'si(%) ≤7 olanlarda daha yüksek saptanmıştır.

MMDT alt basamaklarından Hatırlama puanları diyabet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir (p=0.034). Hatırlama puanları diyabet süresi "*10 yıldan uzun"* olanlara kıyasla, "*10 yıldan kısa"* olanlarda daha yüksek saptanmıştır.

MMDT Toplam puanı ile Hiperlipidemi, Hba1c(%) , Diyabet İçin Kullanılan Tedaviler ve Diyabet Süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

MMDT alt basamaklarından Oryantasyon puanı ile Hiperlipidemi, Diyabet İçin Kullanılan Tedaviler ve Diyabet Süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır .

MMDT alt basamaklarından "Dikkat ve Hesap" puanı ile yaş, Hiperlipidemi, Hba1c, Diyabet İçin Kullanılan Tedaviler ve Diyabet Süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

MMDT alt basamaklarından "Hatırlama" puanı ile Hiperlipidemi, Hba1c(%) ve Diyabet İçin Kullanılan Tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

MMDT alt basamaklarından "Lisan" puanı ile Hiperlipidemi, Diyabet İçin Kullanılan Tedaviler ve Diyabet Süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 11. Vaka Grubundaki Hastaların Mini Mental Durum Testi Toplam ve Alt Basamaklarının Hiperlipidemi ve Diyabet ile İlgili Değişkenlere Göre Karşılaştırılması (n=104)

Özellikler	Sayı	MMDT Toplam	MMDT-Oryantasyon	MMDT - Dikkat ve Hesap	MMDT - Hatırlama	MMDT - Lisan
Hiperlipidemi		*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*
Var	82	27,68±1,38	9,77±0,59	4,49±0,86	2,01±0,85	8,41±0,74
Yok	22	27,64±1,36	9,77±0,53	4,68±0,65	1,95±0,84	8,27±0,83
p=		0.888	0.975	0.329	0.779	0.436
Hba1c(%)		*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*
≤7	50	28,02±1,20	9,90±0,30	4,54±0,76	1,98±0,82	8,62±0,64
>7	54	27,35±1,44	9,65±0,73	4,52±0,88	2,02±0,88	8,17±0,80
p=		**0.012**	**0.023**	0.895	0.818	**0.002**
Diyabet Süresi		*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*
10 Yıldan Kısa	50	27,91±1,33	9,80±0,55	4,64±0,69	2,20±0,73	8,30±0,88
10 Yıldan Uzun	54	27,50±1,38	9,75±0,60	4,45±0,91	1,85±0,90	8,45±0,65
p=		0.133	0.694	0.236	**0.034**	0.327
Diyabet İçin Kullanılan Tedaviler		*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*	*Ort.±Ss*
1) Tekli antidiyabetik ilaç kullanıyor	31	28,00±1,24	9,81±0,60	4,39±0,80	2,26±0,63	8,55±0,68
2) Çoklu antidiyabetik ilaç kullanıyor	27	27,59±1,22	9,74±0,59	4,56±0,80	2,00±0,88	8,33±0,78
3) Sadece insülin kullanıyor	12	27,75±1,66	9,92±0,29	4,58±1,16	2,08±0,79	8,17±0,94
4) İnsülin ve antidiyabetik ilaç kullanıyor	34	27,41±1,48	9,71±0,63	4,62±0,74	1,74±0,96	8,35±0,73
p=		0.375	0.716	0.713	0.096	0.455
Post Hoc Tests=		-	-	-	-	-

ANOVA test, Post-Hoc; LSD, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

5.TARTIŞMA

Diyabet ve diyabetle birlikteliği sıkça görülen hiperlipidemi ve obezitenin sıklığı dünya genelinde artmaktadır.(46) Tip 2 DM' un her yaş grubunda , yaşlanma benzeri etkileri taklit ederek tüm bilişsel alanlarda hafif bozulma yaptığı gösterilmiştir(47,48). Hafif bilişsel gerilemeyle beraber diyabetin beyin fonksiyonlarındaki olumsuz etkisi yaşlı popülasyonda, "demans" gibi daha ciddi bir sorunu da karşımıza çıkarmaktadır. Tip 2 DM' lu hastalarda demans başlangıcı benzer yaş grubundaki DM hastası olmayan popülasyona göre ortalama 2.5 yıl erkendir(49). 2012 yılında yapılan bir metaanalize göre Tip 2 DM 'lu hastalarda herhangi bir sebebe bağlı demans gelişme riskinin ortalama 1.51 kat artmış bulunmuştur(10). Diyabetle birlikte orta yaşta BKİ'nin yüksekliği ve hiperglisemi , diyabet süresi, HbA1c ve AKG gibi glisemik kontrol göstergelerinin yüksek olması , tekrarlayan hipoglisemi atakları ve antidiyabetik ilaç kullanımı da demans gelişimine etkisi olduğu düşünülen faktörlerdir. Birinci basamakta DM'lu hastaların özellikle ilerleyen yaşlardan itibaren bilişsel durum taramalarının yapılması ve bilişsel duruma etki edecek diğer metabolik faktörlerinin takibi bu hasta grubunda demans ve demansa bağlı komorbiditelerin gelişimini önlemede büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda 55 yaş üstü katılımcılarda demans oluşumunda etkili yukarıda saydığımız diyabet, glisemik kontrol göstergeleri, hiperlipidemi ve sosyodemografik değişkenlerin bilişsel duruma etkisi MMDT uygulanarak incelenmiştir.

5.1.Vaka ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklerinin

Çalışmamızda DM' lu hastaların BKİ' lerine bakıldığında Ort±Ss=30±5,59 kg/m^2 , kontrol grubunda ise Ort±Ss=28,3±4,56 kg/m^2 olduğu görülmüştür. Her iki grubun BKİ' leri karşılaştırıldığında obezite açısından anlamlı farklılık olduğu, vaka grubunda obez hastaların (n=49 (%47,1)) kontrol grubundaki obez hastalara (n=34, (%30,9)) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu görülmüştür (p=0,049, p<0,05 anlamlı). Tip 2 DM ve BKİ' nde yükseklik insülin direncine bağlı mekanizmalarla oluşmakta ve birliktelikleri sıkça görülen metabolik sendromu oluşturmaktadır(13). Çalışmamız da bu bilgiyle uyumlu yöndedir. Mallorquí-Bagué ve arkadaşları tarafından büyük bir kohort grubu olan PREDIMED hasta grubuyla ileri yaştaki hastalarda metabolik sendrom ve Tip 2 DM' un bilişsel duruma etkisini

değerlendiren toplamda 6823 katılımcılı kesitsel tipte bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada DM' lu hastaların BKİ kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur(p<0,005)(51).

Grupların eğitim durumları incelendiğinde eğitim durumları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir(p=0,358, p>0,05).Her iki grupta da ilkokul mezunu katılımcıların oranı daha yüksekken (vaka:%46,2 (n=48) , kontrol:%38,2 (n= 42)), vaka grubunda %7,7(n=8) ile ortaokul mezunlarının, kontrol grubunda ise %8,2(n=9) ile lisans ve üstü mezunlarının en düşük yüzdeyi oluşturduğu görülmüştür. Eğitimsizliğin bilişsel gerilemede risk faktörü olduğu bilinmektedir gruplar arası dağılımda anlamlı farklılık olmaması nedeniyle eğitime bağlı oluşabilecek sonuç farklılıklarının önüne geçilmiştir(52).

Sigara ve alkol kullanımlarının değerlendirilmesinde Rotterdam(42) ve ACCORD-MIND(53) çalışmaları baz alınarak hastalara "***Aktif olarak sigara kullanıyor musunuz*?**" ve "***Haftada 3 bardak veya daha fazla alkol tüketir misiniz?***" soruları soruldu. Kontrol grubunda sigara içenler %26,4(n=29) iken, diyabetli grupta sigara içenlerin %12,5 (n=13) olduğu tespit edilmiştir. Rotterdam çalışmasından farklı olarak çalışmamızda aktif sigara kullanımı kontrol grubunda anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p=0,011, p<0,05 anlamlı). Prospektif kohort tipte izlenen ACCORD-MIND çalışması hastalarıyla yapılan kesitsel tipteki bir çalışmada ise DM' lu hastalarda sigara içenlerin yüzdesi çalışmamıza yakın bir yüzdede (%12) bulunmuştur. ACCORD-MIND ve bizim çalışmamızda Rotterdam çalışmasından farklı olarak DM' lu hastalarda sigara içenlerin yüzdesinin daha düşük olması Rotterdam çalışmasının yapıldığı yıllarda(1993-96) genel sigara içme oranlarının daha yüksek olmasına bağlı olabileceği gibi, DM hastalarının kronik hastalıklarına bağlı düzenli takip altında olmaları ve buna bağlı sonradan edinilmiş sağlık bilincine bağlı da yorumlanabilir. Alkol kullanımlarında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamış (p=0,685, p>0,05), her iki grupta da alkol içenlerin oranının %5-6 arasında olduğu görülmüştür. PREDIMED-plus çalışmasında çalışmamızla benzer şekilde gruplar arasında alkol tüketimleri açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır(p>0,05)(51).Fakat çalışmamızdan farklı olarak toplam alkol tüketimleri her iki grupta da (%76) yüksektir.Bu yüksek alkol tüketim farkının sosyokültürel farklılıklara bağlı olduğu yorumunda bulunulabilir.

Diyabetli hastaların hiperlipidemi prevalansları diyabeti olmayan kişilere göre yüksektir(22). Tüm katılımcıların %67,8 (N=145)'inde hiperlipidemi olduğu görülmüş, vaka grubunda hiperlipidemisi olanlar %78,8(n=82) iken kontrol grubunda hiperlipidemisi olanların %57,3(n=63) ile daha düşük oranda olduğu görülmüştür. Diyabetli hastalarda hiperlipidemi yüzdesi ACCORD-MIND hastalarıyla yapılan kesitsel çalışmada %82 bulunurken(53) , çalışmamızda ise %78,8 gibi yakın bir yüzdede bulunmuştur.

5.2.Vaka ve Kontrol Gruplarının MMDT Toplam ve Alt Basamak Puanlarının Karşılaştırılması

DM' un hafif bilişsel bozukluk ve demans görülme riskini arttırdığına yönelik pekçok literatür çalışması mevcuttur(42,53–55). DM' lu vaka grubu ve kontrol gruplarının MMDT puanlarını karşılaştırarak bu ilişkiyi araştırdık. Çalışmamızda kontrol grubunun HbA1c(%) ortalamasının 5,56±0,34 , AKG ortalamasının 99,27±11,62 , vaka grubunun HbA1c(%) ortalamasının 7,60± 1,79, AKG ortalamasının 151,47±67olduğu görülmüştür. MMDT toplam puan ortalamalarına bakıldığında sırasıyla kontrol grubunda 29±0,93, vaka grubunda 27,67±1,36 olduğu , yani DM' lu hastaların toplam MMDT puan ortalamasının kontrol grubundan 1,33 puan düşük olduğu görülmüştür. Cukierman-Yaffe ve ark. tarafından 55 yaş üstü ONTARGET/TRANSCEND hastalarıyla yapılan prospektif kohort tipteki çalışmada diyabetli hastaların ortalama MMDT toplam puanları diyabeti olmayanlara göre 0,4 puan daha düşük bulunmuştur($p<0,0001$) (54).Çalışmamızda bu çalışmadan daha büyük bir fark elde edilmiştir. Yine aynı araştırmacılar öncülüğünde yapılan prospektif kohort olarak izlenen ACCORD-MIND çalışması hastalarıyla yapılan kesitsel tipteki çalışmada MMDT en düşük:26 en yüksek :30 ortalama puan ise 28 bulunmuştur. Çalışmamızda DM' lu vaka grubunun MMDT toplam puanları en düşük:24(1 hasta) en yüksek:30 (8 hasta) ortalama 27,67±1,37 olarak bu çalışmaya yakın değerlerde bulunmuştur(53).

M. Xue ve arkadaşlarının yaptığı 144 prospektif çalışmayı içeren 2019 tarihli meta-analizde DM olmayan kişilerle karşılaştırıldığında DM' lu hastalarda bilişsel bozukluk ve demans riskinin 1.25- 1.91 kat , hafif bilişsel bozukluk görülme riskinin 1,49 kat arttığı belirtilmiştir(55). Diyabet ve demans ilişkisini inceleyen çeşitli

longitudinal çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan DM' a bağlı demansın rölatif riski prospektif HİSAYAMA çalışmasında 2.2 , retrospektif Rochester çalışmasında erkekler için 2.3 kadınlar için 1.4, prospektif kohort tipteki Rotterdam Çalışmasında 1.9 olarak oldukça yakın değerlerde bulunmuştur(42). 6370 Tip 2 DM hastasının 2.1 yıl izlendiği toplum temelli kohort bir çalışma olan Rotterdam çalışmasında diyabete atfedilen demans riski %8, demans alt tiplerine göre Alzheimer riski 1.9 kat, vasküler demans riski 2 kat, diğer nedenlere bağlı demans riski ise 1.5 kat artmış bulunmuştur(42).

Literatürde DM' lu hastalar ve kontrol grubunda MMDT toplam puanlarını değerlendiren çalışmalar olmakla birlikte MMDT alt basamak puanlarını değerlendiren çalışmaların olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarının MMDT toplam ve alt basamak skorları karşılaştırıldığında toplam puan ($p<0,01$) , dikkat-hesap ($p=0,02$, $p<0,05$) , hatırlama ($p<0,01$) ve lisan ($p<0,01$) puanları vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur . Tip 2 DM' lu hastalarda etkilenen bilişsel alanları inceleyen kesitsel çalışmalar sözel hafıza, işlem hızı ve kısa bilişsel tarama ölçümlerinin diyabeti olmayan kişilere göre çok daha kötü olduğunu göstermektedir(41). Çalışmamızda da benzer şekilde hatırlama(hafıza) ve dikkat-hesap(işlem) alanlarının ve toplam puanın(bilişsel tarama) etkilendiği görülmüştür. A. Hergheligiu ve arkadaşlarının DM-demans ilişkisini inceleyen kohort tipindeki çalışmasında(56) MMDT alt basamakları değerlendirildiğinde başlangıçta her iki grup arasında hatırlama puanları arasında anlamlı fark bulunmuş, 1.5 yıllık izlem sonucunda dikkat ve hesap puanlarının DM'lu grupta vaka grubuna göre anlamlı ölçüde gerilediği kaydedilmiştir. Roriz-Filho ve arkadaşlarının yaptığı diyabet ve demans ilişkisini inceleyen derleme çalışmasında(41) diyabetlilerde psikomotor hız, kompleks motor fonksiyonlar, yürütücü işlevler , hafıza , yürütücü işlevler, erken ve geç hatırlama, kelime akıcılığı, dikkat ve viziospasyel becerilerin etkilendiği belirtilmiştir.

Çalışmamızda DM'lu vaka grubunun en düşük:24 en yüksek:30 ortalama 27,67±1,36 , kontrol grubunun en düşük 26 en yüksek 30, ortalama 29±0,93 aldığı görülmüştür. Çalışmamıza benzer şekilde , Munksukh ve arkadaşları tarafından 262 katılımcıyla yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında DM' lu vaka grubunun MMDT toplam puanları kontrol grubuna göre istatistiksel düzeyde anlamlı seviyede düşük

bulunmuştur (Vaka grubu =26,1 ± 3,7, kontrol grubu=27,5 ± 2,6) (p<0,001)(57). A.Hergheligiu ve arkadaşlarının kohort tipteki çalışmasında başlangıçta DM'lu vaka ve DM hastalığı olmayan kontrol gruplarının MMDT toplam puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır(p>0,05)(56)

5.3 Vaka Grubunda MMDT Puanlarının Sosyodemografik Değişkenlere Göre Karşılaştırılması

Vaka grubunda 65 yaş altındaki ve 65 yaş üstündeki hastaların "Hatırlama" hariç diğer tüm alt basamak ve MMDT toplam puanları arasında da anlamlı fark görülmemiştir(p>0,05). WHO verilerine göre dünya genelinde demanslı hastalarda kadın cinsiyetin oranı erkeklerden daha fazladır(3). Fakat bunun cinsiyete bağlı bir yatkınlıktan ziyade kadınların ortalama yaşam süresinin uzunluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir(7). 2015-2020 yılında global nüfus verilerine göre kadınların ortalama yaşam süresi erkeklerden ortalama 4.8 yıl daha uzundur(7,50). Çalışmamızdan farklı olarak Cukierman-Yaffe ve arkadaşları tarafından ONTARGET-TRANSCEND hastalarıyla yapılan kesitsel çalışmada MMDT puanları ileri yaş ve kadın cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur(p<0,0001) (54). Çalışmamızda vaka grubundaki cinsiyet gruplarının ve yaş gruplarının eşit dağılmamış olmasına bağlı anlamlı fark görülmemiş olabilir.

Çalışmamızda sigara ve alkol kullanan ve kullanmayan DM' lu hastalar arasında da MMDT toplam ve alt basamak puanları açısından anlamlı fark bulunmamıştır(p>0,05). Çalışmamızdan farklı olarak Ute ve arkadaşlarının sigara kullanımının bilişsel duruma etkisini değerlendiren kohort çalışmasında(58) hayatın herhangi bir döneminde sigara kullanımının, içilen paket/yılla orantılı ve aktif içenlerde daha fazla olmak üzere bilişsel durum puanlarını düşürdüğü tespit edilmiştir. Ağır alkol tüketiminin de sigaraya benzer şekilde bilişsel fonksiyonları olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. M.Schwarzinger ve ark.(59) tarafından alkol tüketiminin bilişsel duruma etkisini değerlendiren, 31 milyon kişinin 5 yıl izlendiği prospektif kohort tipteki çalışmada aşırı alkol tüketiminin(günde 60 gr.dan fazla) başlıca erken başlangıçlı (<65 yaş) demans olmak üzere demans riskini arttırdığı belirtilmiştir. Literatürde hafif-orta seviyede alkol tüketiminin bilişsel duruma olumlu etkileri olabileceğine dair çalışmalar olmakla birlikte alkol tüketiminin beyinde yapısal

seviyede değişiklikler yaptığı belirtilmektedir. Sorgulamamızda haftada 3 bardak alkol ile ortalama 1 bardak 2 ünite olmak üzere 6 ü alkol ,yani orta-hafif alkol tüketimi sorgulanmıştır. Alkol kullanan hastaların n=6 gibi düşük bir sayıda olması veya hafif alkol tüketiminin bilişsel durum üzerinde belirleyici bir etkisinin olmamasının, çalışmamızda anlamlı ilişki görülmemesinde etkili olduğu yorumunda bulunulabilir .Benzer şekilde %12 gibi düşük bir yüzdenin aktif şekilde sigara kullanıyor olması da, MMDT puan farklarının anlamsız çıkmasında etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda vaka grubunun MMDT puanları eğitim durumlarına göre karşılaştırılmıştır. MMDT alt boyutlarından "Oryantasyon" (p=0.023) ve "Lisan" (p=0.019) puanları eğitim durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. Oryantasyon puanları Okur-yazar olmayanlarda; Ortaokul (p=0.022) , Lise (p=0.003), Lisans ve üstü (p=0.027) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Lisan puanları Lisans ve üstü mezunlarda okuryazar olmayanlar (p=0.003), ilkokul (p=0.009), Ortaokul (p=0.047) mezunlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Lise mezunlarının Lisan puanları, Okur-yazar olmayan gruba göre (p=0.029) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda genel olarak eğitim seviyesinin MMDT toplam puanlarında anlamlı seviyede farklılık oluşturmadığı görülmüş , fakat "Oryantasyon" ve "Lisan" puanlarını arttırdığı görülmüştür. Literatürde eğitimin bilişsel gerileme üzerindeki etkisini değerlendiren pek çok çalışma mevcuttur. Bunlardan yaşa bağlı bilişsel gerilemede eğitimin etkisini değerlendiren bir derleme çalışmasında, eğitimin kişilerin bazal bilişsel kapasitesini arttırdığı ve eğitimli bireylerin eğitimsiz yaşıtlarına göre bilişsel işlevlerinin daha üst seviyede seyrettiği belirtilmiştir (60). Bununla birlikte eğitimin bilişsel gerilemeyi yavaşlattığı düşünülmekle birlikte bu etkisine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Cullum ve arkadaşları tarafından yapılan toplum tabanlı kohort çalışmada bilişsel zorlayıcı uğraş ve mesleklere göre düzenlendiğinde eğitimli ve eğitimsiz bireyler arasında bilişsel durum açısından oluşan farkın ortadan kalktığı görülmüştür(61). Bu çalışmaya göre yorumlandığında, çalışmamızda MMDT toplam puanları arasında anlamlı düzeyde farklılık görülmemesi, eğitim düzeyi daha düşük olan grupların aktif çalışma hayatında bulunması veya bilişsel olarak zorlayıcı uğraşlarda bulunmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarının MMDT toplam puanları ve BKİ'leri arasında obez olma açısından anlamlı fark bulunmuştur. Fakat sadece vaka grubundaki hastalar BKİ' lerine göre incelendiğinde MMDT toplam ve alt basamak skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır($p<0,05$). 2020 yılında yayınlanan bir uluslararası demans kontrol ve önleme raporunda obezitenin önlenebilir bir demans nedeni olduğu belirtilmiştir(7). Orta yaştaki obezitenin ileri yaşta demans geliştirme riskini arttırdığına dair çalışmalar olmakla birlikte(62–64) ileri yaşta bu durumun tersine döndüğü ve yüksek BKİ' nin demansla ilişkisiz hatta azalmış demans riskiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(46). İngiltere'de yapılan kohort tipteki Whitehall-2 çalışmasında 10.308 kişi 35-50 yaşlarından itibaren toplamda 28 yıl BKİ-demans gelişimi ilişkisi açısından izlenmiştir(64).Whitehall-2 çalışma sonuçlarına göre izlem süresi sonunda demans tanısı alan hastaların 50 yaşındaki BKİ'leri tanı almayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek($p<0,001$) bulunmuştur. Bununla birlikte demans tanısı alan ve almayan katılımcıların 60-70 yaşlarındaki BKİ' leri arasında anlamlı düzeyde farklılık olmadığı bulunmuştur. 6 yıllık bir kohort çalışma olan SNAC-K çalışması verilerine göre BKİ değişimi %10 dan fazla olan bireylerde , daha stabil BKİ' yle (%5'ten az değişim) seyreden bieylere göre demans gelişimi riski daha yüksek bulunmuştur(62).

Çalışmamızda mevcut BKİ' ne göre bilişsel durum puanları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu durum hasta popülasyonumuz ileri yaş grubunda olduğu için literatürle uyumludur.

5.4.Vaka Grubunda MMDT Puanlarının Diyabete Bağlı Değişkenlere ve Hiperlipidemi Durumuna Göre Karşılaştırılması

Çalışmamızda, DM hastası vaka grubunun MMDT toplam ve alt basamak puanları hiperlipidemisi olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır($p>0,05$). A.Herghelegiu ve arkadaşları tarafından 360 DM hastası ve 300 kontrolden oluşan kohort tipteki çalışmada(56) katılımcıların bilişsel durumları 18 ay boyunca MMDT' ni de içeren çeşitli bilişsel durum değerlendirme testleriyle değerlendirilmiş, bilişsel durum ile LDL,TG ve total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı ilişkili bulunmamıştır. Bu bulgular çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Yaffe ve arkadaşları tarafından

ONTARGET/TRANSCEND çalışması verileriyle yapılan kesitsel tipteki çalışmada ise çalışmamızdan farklı olarak yüksek total kolesterol/HDL oranı düşük MMDT puanlarıyla ilişkili bulunmuştur(54).

DM 'lu hastalarda glisemik kontrolün bilişsel performansı korumada önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir(41). Çalışmamızda DM' lu hastalarda glisemik kontrolün bilişsel durum üzerindeki etkisini değerlendirmek için hastalar HbA1c(%) seviyelerine göre 2 gruba ayrılmış, MMDT toplam puanları HbA1c% >7 olan hastalarda HbA1c% ≤7 olan hastalara göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (p:0,012 , p<0,05 anlamlı). MMDT alt basamak puanları değerlendirildiğinde Oryantasyon (p:0,023, p<0,05 anlamlı) ve Lisan (p:0.002, p<0,05 anlamlı) puanları HbA1c%>7 olan grupta anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.

M. Xue ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde yüksek AKG ve HbA1c düzeyleri artmış demans riskiyle ilişkili bulunmuştur (55). ONTARGET/TRANSCEND hastalarıyla yapılan kesitsel çalışmada ise diyabetli hastaların ortalama MMDT puanları diyabeti olmayanlara göre daha düşük bulunurken(p<0,0001), AKG' deki 1 mmol/L yükselme tüm katılımcılarda MMDT' de ortalama 0.06 puan düşmeyle ilişkili bulunmuştur(p<0,0001)(54). Kesitsel tipteki ACCORD-MIND çalışmasında HbA1c düzeyindeki her %1'lik artışın MMDT' deki 0.20 puanlık düşüşe neden olduğu bulunurken AKG ve bilişsel durum arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır(53).

Literatürdeki çalışmaların genelinde artan HbA1c değerleri ile demans riski arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmekle birlikte DM'lu hastalarda glisemik kontrolün bilişsel durum üzerindeki etkisine dair çalışmalar daha azdır. PREDIMED hastalarıyla yapılan kesitsel tipteki çalışmada diyabetli hastalar HbA1c%'lerine göre iyi ve kötü kontrollü (HbA1c% ≥7 ve <7) olarak gruplandırıldığında çalışmamıza benzer şekilde kötü kontrollü hastalarda bilişsel test puanları anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.(51).Bu çalışmadan farklı olarak Finlandiya'da A. Aro ve arkadaşları tarafından 65 yaş üstü DM tanılı birinci basamak hastalarıyla yapılan daha az katılımcılı kesitsel tipteki çalışmada hastalar HbA1c'lerine göre iyi(<%6.4), orta(%6,4-7.5) ve kötü (>%7.5) glisemik kontrol kategorilerine ayrılarak MMDT skorları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak gruplar arasında

anlamlı fark bulunmamakla birlikte artan HbA1c ile MMDT toplam puanlarında düşüş trendi görüldüğü belirtilmiştir. Bu sonuçlara bakılarak çalışmamız diyabetli hastalarda kötü glisemik kontrolün bilişsel durumu olumsuz yönde etkilediği yönündeki genel literatürle uyumludur.

Tip 2 DM' lu hastalarda HbA1c seviyesi ve bilişsel alan puanlarının ilişkisini değerlendiren bir derleme çalışmasında işlem hafızası ,yürütücü işlevler , öğrenme ve kompleks psikomotor performansın etkilendiği bulunmuştur(41).Çalışmamızda bu alanlardan farklı olarak Oryantasyon ve Lisan puanları arasında anlamlı farklılık görülmüştür.

Çalışmamızda vaka grubundaki hastalarda diyabet süresi ve kullanılan tedavi türünün toplam ve alt basamak puanlarında istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmadığı görülmüştür($p<0,05$). Yalnızca hatırlama puanlarının 10 yıl ve daha uzun süredir DM hastası olanlarda daha düşük olduğu görülmüştür ($p:0,035$, $p>0,05$ anlamlı). Çalışmamızdan farklı olarak diyabet süresi ve tedavi türünün demans gelişim riski üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(41). Bunlardan prospektif kohort tipteki Rotterdam çalışmasında demans insidansının tedaviden etkilendiği görülmüştür. En düşük rölatif risk yeni tanılı veya tedavi almayan hastalarda görülürken (R.R:1.3), en yüksek rölatif risk insülin tedavisi alan hastalarda bulunmuştur(RR:4,3)(42). Kohort çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde, metformin kullanan DM' lu hastalarda bilişsel yetersizlik prevalansı daha düşük görülürken, demans gelişme riskinin başka türde tedavi alanlara ve tedavi almayanlara göre daha düşük bulunduğu belirtilmiştir.(7). İnsülin kullanan hastalarda demans sıklığı ve riskinin daha fazla olması yaşa, diyabet süresi ve glisemik kontrolsüzlüğe bağlı olabileceği gibi insüline bağlı hipoglisemik nedenlere bağlı geliştiği de düşünülebilir(41,65). Gruplar arası anlamlı farklılık görülmemesi gruplardaki katılımcıların yeterli sayıda olmamasına bağlı olabilir.

Literatürde DM ve AH tedavisinde GBP-1 ve Glikoza Bağımlı İnsülinotropik Peptid (GIP) reseptörlerinin beyinde bulunması ve bu reseptörleri yolaklarıyla çalışan Metformin, Liraglutid, Eksenatid, GBP-1 mimetikler ve PPAR γ Agonistleri gibi ilaçların ,DM ve AH' nı bir arada tedavi etmekte yeni bir yaklaşım olabileceği belirtilmektedir.

Literatür çalışmaları çalışmamızdan farklı olarak DM süresi ile bilişsel bozukluk görülme riskinin ve sıklığının arttığı şeklindedir. Diyabet süresinin bilişsel fonksiyonlara etkisini değerlendiren 302 hastanın 30 yıl izlendiği kohort tipteki çalışmada DM'la geçirilen her 5 yılın hafif bilişsel bozukluk ve demans riskinin anlamlı düzeyde arttırdığı bulunmuştur(66). O.Roberts ve arkadaşları tarafından yapılan kohort tipteki çalışmada 10 yıl ve daha uzun süreli DM'un hafif bilişsel bozukluk riskini arttırdığı bulunmuştur (OR, 2.20; 95% CI, 1.29-3.73)(67). Çalışmamızdaki hastaların DM sürelerine bakıldığında ≥10 yıldan uzun süredir DM olanlar %57(n=60), <10 yıldır DM olanların %43(n=44) olduğu görülmektedir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak DM süresi ile MMDT toplam puanları arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiş, sadece hatırlama puanlarının DM süresine göre anlamlı seviyede daha düşük olduğu görülmüştür.

5.5.Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız tek merkezli olması nedeniyle evrene genellenemez.

Katılımcıların laboratuvar değerlerine e-nabızdan bakıldığı için katılımcılar arasında ölçümlerden kaynaklanan farklılıklar olabilir.

MMDT bilişsel durumu değerlendirmede kullanılan bir tarama testidir, bilişsel bozuklukların kesin tanısı için ileri tetkik yapılması gereklidir. Bu çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Çalışmamızda vaka grubunda hiperlipidemi görülme yüzdesi daha fazladır. MMDT puanlarının vaka grubunda daha düşük görülmesinde hiperlipideminin de etkisi olabilir.

Çalışmamızda katılımcıların glisemik durumları ve bilişsel durumlarının tekrarlayan takiplerle değerlendirilmemiş olması da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Diyabet sürelerinin ve katılımcıların yaşlarının kategorik veri olarak toplanması, hastaların hipoglisemi ataklarının sorgulanmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmaya vaka grubunda 104, kontrol grubunda 110 toplamda 214 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcıların %54,2'si (n=116) 55-64 yaş arası ve %45,8'inin (n=98) 65 yaş ve üzeridir. Diyabetli vaka grubunun %54,8'i(n=57) 55-64 yaş arası ve %45,2'si (n=47) 65 yaş ve üzeridir. Kontrol grubunun %53,6'sı (n=59) 55-64 yaş arası ve %46,4'ünün (n=51) 65 yaş ve üzeridir.
- Katılımcıların %60,7'si (n=130) kadın, %39,3'ü (n=84) erkektir. Vaka grubunun %65,4'ü (n=68) kadın, %34,6'sı (n=36) erkektir. Kontrol grubunun %56,4'ü (n=62) kadın, %43,6'sı (n=48) erkektir.
- Katılımcıların %43,5'inin (n=93) kilolu, %38,8'inin (n=83) obez ve %17,7'sinin (n=38) normal kiloda olduğu saptanmıştır. Vaka grubunun %14,4'ü (n=15) normal kiloda , %38,5'i (n=40) kilolu, %47,1'inin (n=49) obezdir. Kontrol grubunun %20,9'u (n=23) normal kiloda ,%48,2'si (n=53) kilolu, %30,9'u (n=34) obezdir.
- Eğitim durumları incelendiğinde , %16,4'ünün (n=35) okur yazar olmadığı , %42,1'inin (n=90) ilkokul mezunu, %11,7'sinin (n=25) ortaokul mezunu , %20,1'inin (n=43) lise mezunu ve %9,8'inin (n=21) lisans ve üzeri mezunu olduğu saptanmıştır. Vaka grubunun %15,4'ü (n=16) okur yazar değil, %46,2'si (n=48) ilkokul mezunu, %19,2'sinin (n=20) lise mezunu, %7,7'sinin (n=8) ortaokul mezunu ve %11,5'i (n=12) lisans ve üzeri mezunudur. Kontrol grubunun %17,3'ünün (n=19) okur yazar değil,%38,2'si (n=42) ilkokul mezunu, , %15,5'inin (n=17) ortaokul mezunu ,%20,9'u (n=23) lise mezunu ve %8,2'si (n=9) lisans ve üzeri mezunudur.
- Katılımcıların %80,4'ü (n=172) sigara kullanmaktadır ve %19,6'sı (n=42) sigara kullanmamaktadır. Vaka grubunun %87,5'inin (n=91) sigara kullanmamakta ve %12,5'i (n=13) sigara kullanmaktayken, kontrol grubunun %73,6'sının (n=81) sigara kullanmamakta ve %26,4'ünün (n=29) sigara kullanmaktadır.
- Katılımcıların %94,9'u (n=203) alkol kullanmadığını ve %5,1'i (n=11) alkol kullandığını belirtmiştir. Vaka grubunun %94,2'si (n=98) alkol kullanmadığını ve %5,8'i (n=6) alkol kullandığını , kontrol grubunda ise %95,5'i (n=105) alkol kullanmadığını ve %4,5'i (n=5) alkol kullandığını belirtmiştir.

- Katılımcıların HbA1c ‘leri %74,8’inin (n=160) 7 ve altında ve %25,2’sinin (n=54) 7’nin üstündedir. Vaka grubunda %48,1’inin (n=50) 7 ve altında ve %51,9’unun (n=54) 7’nin üstündedir.
- Katılımcıların %67,8’inin (n=145) hiperlipidemisi vardır ve %32,2’sinin (n=69) hiperlipidemisi yoktur. Vaka grubunun %78,8’inin (n=82) hiperlipidemisi var iken %21,2’sinin (n=22) hiperlipidemisi yoktur. Kontrol grubunun %57,3’ünün (n=63) hiperlipidemisi var iken %42,7’sinin (n=47) hiperlipidemisi yoktur.
- Vaka grubunda diyabet için kullanılan tedaviler incelendiğinde %29,8’inin (n=31) tekli antidiyabetik ilaç kullandığı , insülin kullanmadığı; %26’sının (n=27) çoklu antidiyabetik ilaç kullandığı, insülin kullanmadığı ve %11,5’inin (n=12) sadece insülin kullandığı, %32,7’sinin (n=34) insülin ve antidiyabetik ilaç kullandığı saptanmıştır.
- Vaka grubunun %42,9’unun (n=44) 10 yıldan kısa süredir, %57,1’inin (n=60) 10 yıldan uzun süredir diyabet hastasıdır
- Katılımcıların MMDT toplam puanı min:24 max:30 ortalama:28,35±1,34 tür.Vaka grubunun MMDT toplam puanı min:24 max:30,ortalama:27,67±1,36 iken, kontrol grubunun MMDT toplam puanı min:26 max:30, ortalama:29±0,93 tür.
- Katılımcıların BKİ min:17,8 max:56,8 ort:29,17±5,14 tür. Vaka grubunun BKİ min:20,45 max:568 ort:30,09±5,56 dır.Kontrol grubunun BKİ min:17,5 max:40,23 ort:4,56 dır.
- Katılımcıların HbA1c ortalaması 6,56±1,63 tür. Vaka grubunun HbA1c ortalaması 7,60±1,69 iken kontrol grubunun HbA1c ortalaması 5,56±0,34 tür.
- Katılımcıların AKG ortalaması 124,75±54,16dır.Vaka grubunun AKG ortalaması 151,47±66,99 iken kontrol grubunun 99,26±11,62 dir.
- Vaka ve kontrol grupları BKİ’leri yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmuştur.($p=0,049, p<0,05$ anlamlı)Vaka grubunda en büyük grubu obez hastalar oluştururken (n=49 (%47,1)) kontrol grubunda en büyük grubu kilolu hastaların (n= 53 (%48,2)) oluşturduğu görülmüştür.
- Vaka ve kontrol grupları arasında sigara kullanımı yönünden anlamlı farklılık vardır.($p=0,011, p<0,05$ anlamlı).Kontrol grubunda sigara kullanımı kontrol grubuna daha yüksektir.

- Vaka ve kontrol grubu arasında hiperlipidemisi olma yönünden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık vardır.($p=0,001, p<0,05$ anlamlı).Vaka grubunda hiperlipidemi görülme yüzdesi kontrol grubundan daha yüksektir.
- Vaka grubunda MMDT alt basamak puanlarından hatırlama puanı 65 yaş ve üzeri hastalarda 55-64 yaş hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür
- Vaka grubunda okuma yazması olmayanlarda oryantasyon puanları istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşüktür. Lisans ve üstü mezunlarında lisan puanları istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksektir.
- Vaka grubunda HbA1c 7'nin üzerinde olan hastalarda MMDT toplam puanı ile alt basamak puanlarından oryantasyon ve lisan puanları istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşüktür.
- Diyabet süresi 10 yıl ve daha uzun olan hastalarda MMDT alt basamaklarından hatırlama puanları 10 yıldan kısa süredir diyabeti olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşüktür.

55 yaş üzeri DM hastalığı olan ve DM hastalığı olmayan katılımcılarla yapılan bu çalışmada DM hastası olanlarda bilişsel durumu gösteren MMDT puanlarının daha düşük olduğu görülmüştür. DM hastaları glisemik kontrollerine göre incelendiğinde MMDT toplam puanlarının kötü glisemik kontrollü hastalarda anlamlı seviyede düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$)

Diyabet hastalarında kötü glisemik kontrolün sadece mikro ve makrovasküler komplikasyonlar yönünden değil bilişsel fonksiyonlar açısından da önemi ortadadır. Diyabet hastalığı bilişsel durumu olumsuz yönde etkilemekte ve glisemik kontrolün sağlanamaması ds bu olumsuz etkiyi arttırmaktadır. Bu anlamda daha riskli grubu oluşturan ileri yaştaki diyabet hastalarında glisemik kontrolün sağlanması önem taşımaktadır. Literatürde diyabet-bilişsel durum ilişkisini değerlendiren büyük hasta gruplarıyla yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Keskin AO, Uysal A, Özge A, Yener G, Kırbaş D. Sağlık Kurulunda Demans. *Türk Nöroloji Derneği*. 2019:1-130. https://www.noroloji.org.tr/TNDData/Uploads/files/DEMANS BASKI .pdf.
2. Oh ES, Rabins P V. Dementia. *Ann Intern Med*. 2019;171(5):ITC33-ITC46. doi:10.7326/AITC201909030.
3. Organisation WH. Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025. *Geneva World Heal Organ*. 2017:52. http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/action_plan_2017_2025/en/.
4. International AD, University M. World Alzheimer Report 2021. *Alzheimer's Dis Int*. 2021:2-314. https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/.
5. TC Sağlık Bakanlığı, Araştırma G ve STDDB. *Alzheimer ve Diğer Demans Hastalıkları Klinik Protokolü*.; 2020. www.shgm.saglik.gov.tr.
6. Dementia. Annals of Internal Medicine, 171(5), ITC33 | 10.7326/AITC201909030. https://sci-hub.se/10.7326/AITC201909030. Accessed November 5, 2022.
7. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. The Lancet Commissions Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission The Lancet Commissions. *Lancet*. 2020;396:413-446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
8. TURKDİAB. *TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019*.; 2019. https://www.turkdiab.org/admin/PICS/files/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2019.pdf.
9. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu*.; 2022. 6. BASKI.
10. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: A meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012;42(5):484-491. doi:10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x.
11. Babacan-Yıldız G, Ur-Özçelik E, Kolukısa M, et al. Eğitimsizler İçin Modifiye Edilen Mini Mental Testin (MMSE-E) Türk Toplumunda Alzheimer Hastalığı

Tanısında Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. *Turk Psikiyatri Derg*. 2016;27(1):41-46.

12. Shuba N, Karan. Assessment of the cognitive status in diabetes mellitus. *J Clin Diagnostic Res*. 2012;6(10):1658-1662. doi:10.7860/JCDR/2012/4837.2649.
13. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*.; 2020. http://www.temd.org.tr.
14. Heylin M. Facts & Figures. *Int Diabetes Fed IDF Diabetes Atlas, 10th edn Brussels, Belgium 2021 Available https//www.diabetesatlas.org*. 1994;72(27):5. doi:10.1021/cen-v072n027.p005.
15. World Health Organization. The Global Diabetes Compact: what you need to know. *Oms*. 2021:6. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/diabetes/gdc_need_to_know_web.pdf?sfvrsn=dddcb962_1&download=true.
16. Satman I, Beyhan •, Yildiz Tutuncu O•, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:169-180. doi:10.1007/s10654-013-9771-5.
17. Turkey diabetes report 2000 — 2045. https://diabetesatlas.org/data/en/country/203/tr.html. Accessed August 14, 2022.
18. Kazi AA, Blonde L. *Classification of Diabetes Mellitus*. Vol 21.; 2001. doi:10.5005/jp/books/12855_84.
19. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2022;40(1):10-38. doi:10.2337/CD22-AS01.
20. Holt RIG, Devries JH, Hess-fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T. The management of type 1 diabetes in adults . A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2021.
21. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. 2021. doi:10.2337/dc22-S002.
22. Of S, Carediabetes M. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(January):S3.

doi:10.2337/dc22-SPPC.

23. Kirkman MS, Mahmud H, Korytkowski MT. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(1):81-96. doi:10.1016/j.ecl.2017.10.002.
24. Liu J, Li L, Li S, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(9):1619-1627. doi:10.1111/DOM.14075.
25. Kamber N, Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Metformin and lactic acidosis in an Australian community setting: The Fremantle diabetes study. *Med J Aust*. 2008;188(8):446-449. doi:10.5694/j.1326-5377.2008.tb01713.x.
26. Van Berlo-Van De Laar IRF, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: Incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36(3):376-382. doi:10.1111/j.1365-2710.2010.01192.x.
27. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2864-2883. doi:10.2337/dc14-1296.
28. Faselis Charles, Katsimardou Alexandra, Imprialos Konstantinos. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. Current Vascular Pharmacology, 17 | 10.2174/1570161117666190502103733. Curr Vasc Pharmacol ;18(2):117-124. doi: 10.2174/1570161117666190502103733. https://sci-hub.se/10.2174/1570161117666190502103733. Published 2020. Accessed October 25, 2022.
29. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-1589. doi:10.1056/NEJMoa0806470.
30. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392-1406. doi:10.1056/nejmoa1407963.
31. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of

the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419-430. doi:10.1016/S0140-6736(10)60576-4.

32. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Yaşlı İzlemi Eğitimi Hekim Eğitim Modülü. 2019:1-151.
33. Oh ES, Rabins P V. Dementia. *Ann Intern Med*. 2019;171(5):ITC33-ITC46. doi:10.7326/AITC201909030.
34. TÜİK Kurumsal. https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Population-Projections-2013-2075-15844. Accessed November 6, 2022.
35. Lök N, Öncel S, Özer Z, Buldukoğlu K. Türkiye'de Demans Bakımında Kurumsal Hizmetler. *Psikiyatr Guncel Yaklasimlar - Curr Approaches Psychiatry*. 2017;9(4):464-464. doi:10.18863/pgy.310851.
36. Survey APBD. Alzheimer ' s Disease in the Eastern Region of Turkey. 2015;12(2):144-151.
37. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2008;23(1):67-76. doi:10.1177/1533317507310570.
38. /stanfordhealthcare.org/medical-conditions/brain-and-nerves/dementia/risk-factors.html. No Title.
39. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med*. 2018;131(10):1161-1169. doi:10.1016/j.amjmed.2018.01.022.
40. MILES WR, ROOT HF. PSYCHOLOGIC TESTS APPLIED TO DIABETIC PATIENTS. *Arch Intern Med*. 1922;30(6):767-777. doi:10.1001/archinte.1922.00110120086003.
41. S. Roriz-Filho J, Sá-Roriz TM, Rosset I, et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2009;1792(5):432-443. doi:10.1016/j.bbadis.2008.12.003.
42. Ott A, Stolk RP, Van Harskamp F, Pols HAP, Hofman A, Breteler MMB. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999;53(9):1937-1942. doi:10.1212/wnl.53.9.1937.
43. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: A systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64-74. doi:10.1016/S1474-4422(05)70284-2.

44. Şahin D. Diabetes Mellitus ' un Alzheimer İle Olası İlişkisi. 2018(38):1-12.
45. de la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2005;7(1):45-61. doi:10.3233/jad-2005-7106.
46. Blass JP. Midlife and Late-Life Obesity and the Risk of Dementia: Cardiovascular Health Study. *Yearb Neurol Neurosurg*. 2009;2009(3):147-148. doi:10.1016/s0513-5117(09)79128-8.
47. van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RPC, Kappelle LJ, Biessels GJ. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2009;1792(5):470-481. doi:10.1016/J.BBADIS.2008.09.004.
48. Yael D. Reijmer1 Esther van den Berg1,2 Carla Ruis1 2 L. Jaap Kappelle1 Geert Jan Biessels1*. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(1):507-519. doi:10.1002/dmrr.1112.
49. Biessels GJ, Strachan MWJ, Visseren FLJ, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: Towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(3):246-255. doi:10.1016/S2213-8587(13)70088-3.
50. Alzheimer's Society. Risk factors for dementia. https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/dementia-risk-factors-and-prevention. Published 2021. Accessed November 13, 2022.
51. Mallorquí-Bagué N, Lozano-Madrid M, Toledo E, et al. Type 2 diabetes and cognitive impairment in an older population with overweight or obesity and metabolic syndrome: baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-plus study. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-9. doi:10.1038/s41598-018-33843-8.
52. Lipnicki DM, Makkar SR, Crawford JD, et al. Determinants of cognitive performance and decline in 20 diverse ethno-regional groups: A COSMIC collaboration cohort study. *PLoS Med*. 2019;16(7):1-27. doi:10.1371/journal.pmed.1002853.
53. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, et al. 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 (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care*. 2009;32(2):221-226. doi:10.2337/dc08-1153.

54. Cukierman-yaffe T, Gerstein HC, Anderson C, et al. Glucose intolerance and diabetes as risk factors for cognitive impairment in people at high cardiovascular risk : Results from the ONTARGET / TRANSCEND Research Programme §. 2009;83:387-393. doi:10.1016/j.diabres.2008.12.005.
55. Xue M, Xu W, Ou YN, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev*. 2019;55(January):100944. doi:10.1016/j.arr.2019.100944.
56. Herghelegiu AM, Nacu RM, Prada GI. Metabolic parameters and cognitive function in a cohort of older diabetic patients. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(6):1105-1112. doi:10.1007/s40520-015-0515-0.
57. Munkhsukh MU, Namjil D, Byambajav P, et al. Dementia risk among mongolian population with type 2 diabetes: A matched case-control study. *NeuroSignals*. 2021;20(3):659-666. doi:10.31083/J.JIN2003070/0523022E56FC42AF9B3DDE2C74990CBF.PDF .
58. Mons U, Schöttker B, Müller H, Kliegel M, Brenner H. History of lifetime smoking, smoking cessation and cognitive function in the elderly population. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(10):823-831. doi:10.1007/s10654-013-9840-9.
59. Schwarzinger M, Pollock BG, Hasan OSM, et al. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008–13: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Public Heal*. 2018;3(3):e124-e132. doi:10.1016/S2468-2667(18)30022-7.
60. Lenehan ME, Summers MJ, Saunders NL, Summers JJ, Vickers JC. Relationship between education and age-related cognitive decline: A review of recent research. *Psychogeriatrics*. 2015;15(2):154-162. doi:10.1111/psyg.12083.
61. Cullum S, Huppert FA, McGee M, et al. Decline across different domains of cognitive function in normal ageing: results of a longitudinal population-based

study using CAMCOG. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(9):853-862. doi:10.1002/1099-1166(200009)15:9<853::aid-gps211>3.3.co;2-k.

62. Guo J. Unraveling The Relationship Between Body Mass Index And Cardiometabolic Disease , Dementia , And Survival In Old Age.; 2022. ISBN:9789180167802.
63. Albanese E, Launer LJ, Egger M, et al. Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit*. 2017;8(July):165-178. doi:10.1016/j.dadm.2017.05.007.
64. Singh-Manoux A, Dugravot A, Shipley M, et al. Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study. doi:10.1016/j.jalz.2017.06.2637.
65. Zhong Y, Zhang XY, Miao Y, et al. The relationship between glucose excursion and cognitive function in aged type 2 diabetes patients. *Biomed Environ Sci*. 2012;25(1):1-7. doi:10.3967/0895-3988.2012.01.001.
66. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, et al. Predictors of cognitive impairment and dementia in older people with diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(2):241-248. doi:10.1007/s00125-007-0894-7.
67. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2008;65(8):1066-1073. doi:10.1001/archneur.65.8.1066.
68. Özdek A, Tunç B, Germiyanoğlu C, Öztürk F, Atalay F. Aile Hekimliği Uygulamasında Önerilen Periyodik Sağlık Muayeneleri ve Tarama Testleri. 2015:16. https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/12286,201506-ah-uygulamasinda-onerilen-periyodik-saglik-muayeneleri-ve-tarama-testleripdf.pdf?0.

EKLER

EK 1: Araştırma formu

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TİP 2 DİYABET HASTALARINDA GLİSEMİK KONTROLÜN BİLİŞSEL FONKSİYONLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: BİR VAKA KONTROL ÇALIŞMASI

A) Cinsiyet: 1. Kadın □ 2. Erkek □

B) Yaş: 55-64□

65-74□

75 ve üzeri□

C) Boy: ….. Kilo: …. Beden Kitle Endeksi:….

D)Eğitim Durumu:

1. Okur-yazar değil veya ilkokul □

2. Ortaokul-lise □

3.Yüksekokul veya üniversite □

E).Aktif sigara içicisi mi?

1)Evet □ 2)Hayır □

F) Haftada 3 bardak veya fazla alkol tüketiyor mu?

1)Evet □ 2)Hayır □

<u>Diabetes Mellitus'u olmayan hastalarda G ve H maddeleri boş bırakılacaktır.</u>

G)Kaç yıldır diyabet tanısı var veya kaç yıldır antidiyabetik kullanımı var?

1.10 yıldan daha kısa süredir □

2.10 yıldan uzun süredir□

H) Diyabet için hangi tedavi/tedavileri alıyorsunuz?

1. Tekli antidiyabetik ilaç □

2. Çoklu antidiyabetik ilaç □

3. İnsülin □

4. İnsülin + antidiyabetik ilaç □

I)Laboratuvar değerleri:

I1.Hba1c (%) : a) ≤7 □

b) >7 □

I2. a)Plazma açlık kan glukozu: ….

I3. Hiperlipidemi : Var: □ Yok: □

EK 2: Eğitimliler İçin Standardize Mini Mental Durum Testi

Ek 1: STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Ad Soyad: **Tarih:** **Yaş:**
Eğitim (yıl): **Meslek:** **Aktif El:**
T. Puan:

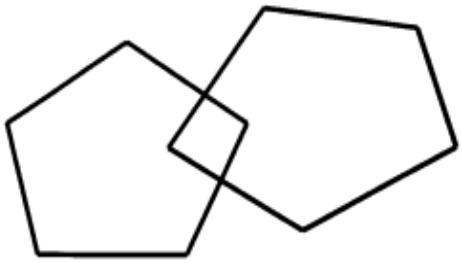
YÖNELİM (Toplam puan 10)
Hangi yıl içindeyiz..... ( )
Hangi mevsimdeyiz ..... ( )
Hangi aydayız ..... ( )
Bu gün ayın kaçı ..... ( )
Hangi gündeyiz ..... ( )

Hangi ülkede yaşıyoruz ..... ( )
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ..... ( )
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ..... ( )
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ..... ( )
Şu an bu binada kaçıncı kattasınız ..... ( )

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)
Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ..... ( )
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ..... ( )

HATIRLAMA (Toplam puan 3)
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise)..... ( )

LİSAN (Toplam puan 9)
a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)
..... ( )
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar
edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ( )
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi
yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere
bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ( )
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ( )
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ( )
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ..... ( )



EK 3: Eğitimsizler için Standardize Mini Mental Durum Testi

Eğitimsizler İçin Mini Mental Test (MMSE-E)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/_____

ORYANTASYON (Her bir zaman için 10 saniye süre tanıyın, her doğru için 1 puan, toplam 10 puan)

A. Zaman	Puan	B. Mekan (Sadece tam doğru cevaba puan verin)	Puan
1. Hangi yıldayız?	------	6. Hangi ülkede yaşıyoruz?	------
2. Hangi mevsimdeyiz?	------	7. Hangi kentteyiz?	------
3. Bugün ayın kaçı?	------	8. Bulunduğunuz semtin adı nedir?	------
4. Hangi gündeyiz?	------	9. Bulunduğunuz bina neresidir?	------
5. Şu an sabah mı, öğle mi, akşam mı?	------	10. Bu binada kaçıncı kattayız?	------

KAYIT HAFIZASI (toplam 3 puan)

Hastaya üç kelime söyleyeceğinizi ve siz bitirdikten sonra bunları tekrarlamasını istediğinizi söyleyin. (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 3 puan)

Masa Bayrak Elbise ------

DİKKAT VE HESAP (toplam 5 puan)

Hastadan haftanın günlerini geriye doğru saymasını isteyin.
(Örneğin "Çarşamba'dan önce salı gelir, ondan önce ne gelir?" gibi sorularla hastayı destekleyin.)
(Hastanın toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verin) ------

HATIRLAMA (toplam 3 puan)

Hastaya, biraz önce sorduğunuz üç kelimenin neler olduğunu sorun.
Sırası önemli olmaksızın her doğru cevap için 1 puan verin. (Cevap için 10 saniye süre tanıyın) ------

LİSAN (toplam 9 puan)

A. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? Hastaya etrafındaki nesneleri göstererek ne olduklarını sorun.
(20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 2 puan)

Kol saati ve Kalem ------

B. Söyleyeceğiniz şu cümleyi sizden sonra tekrar etmesini isteyin: "Eğer ve fakat istemiyorum."
(Cevap için 10 saniye bekleyin. Tamamını doğru tekrarlarsa puan verin) Tam olarak tekrarlıyorsa 1 puan ------

C. Sizi dikkatle dinlemesini ve söylediğinizi yapmasını isteyin.
"Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen."
(30 saniye süre tanıyın, her doğru işlem için 1 puan verin, toplam 3 puan) ------

D. Hastanın yüzünüze bakmasını ve yaptığınızın aynısını yapmasını isteyin.
(Doğru işlem için 1 puan verin) ------

E. Şimdi, hastanın eviyle ilgili bir şeyler söylemesini isteyin.
(30 saniye süre tanıyın, anlamlı bir cümle için 1 puan verin) ------

F. Hastadan göstereceğiniz şeklin aynısını çizmesini isteyin.
(1 dakika süre tanıyın, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verin) ------

Ertan T, Ekar E, Gungen C et al (1999) Int. Symp. on Neurophy. & Neurophysio. Ass. of Mental and Behavioral Disorders



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