

---

# İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetik Hastaların P300 ve Mini Mental Durum Muayenesi ile Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Yrd. Doç. Dr. Ayşenur TAŞ\*, Prof. Dr. Suat TOPAKTAŞ\*, Prof. Dr. Ferhan CANDAN\*\*,  
Doç. Dr. Aytekin AKYÜZ\*

Yaşlanma ile beraber algılama bozuklukları ve demans prevalansında artış görülmektedir. Yaşlılarda sık görülen İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus (NIDDM) 40 yaşından sonraki her 10 yıl içinde 2-3 kat fazla ortaya çıkmaktadır (Harris ve ark. 1987, Andersson ve ark. 1991).

Glukoz beynin enerji kaynağıdır. Glukoz metabolizmasında ortaya çıkan bir bozukluk algılama fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir. Diabette algılama bozukluğu olduğuna dair ilk veriler uzun yıllar öncesine dayanmaktadır. Ciotti ve arkadaşları (1986) Mini Mental Durum Muayenesi (MMDM) yaptıkları diabetik hastalarda skorları düşük bulmuşlardır. Bunun ardından yapılan çalışmalarda gerek insüline bağımlı gerekse insüline bağımlı olmayan diabetik hastalarda algılama fonksiyonunun bozulduğunu bildirmişlerdir (Richardson 1990, Tun ve ark. 1990). Worrall ve arkadaşları (1993) da Tip II diabetik hastalarda MMDM skorlarını düşük olarak bulmuş ve daha önceki çalışmalara destek olmuştur.

462 yaşlı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, algılama fonksiyonu ile NIDDM ve hiperinsülinemi arasında çapraz bir ilişki bulunmuştur (Kalmjin ve ark. 1995).

Epidemiyolojik çalışmalarda, glukoz intoleransı ve demans arasında ilişki saptanmıştır. Bir çalışmada vasküler demans ve Alzheimer hastalığı için risk faktörlerini araştırmışlar ve vasküler demans için Diabetes Mellitus'u (DM) önemli bir risk faktörü olarak bulmuşlardır (Yoshitake ve ark. 1996). Bu çalışmada DM'nin Alzheimer hastalığı için de risk düzeyinin anlamlı olduğu vurgulanmıştır. Rochester çalışmasında, NIDDM'si olan 1455 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve özellikle erkek hastalarda Alzheimer Hastalığı insidansında artış bulunmuştur (Leibson ve ark. 1997). Ancak bunların tersine Nielson ve arkadaşlarının bir çalışmasında diabetin Alzheimer hastalığı için risk olmadığı düşünülmüştür (Nielson ve ark. 1996). Buna benzer olarak Winograd ve arkadaşları, Alzheimer hastalığı olanlarda, Oral Glukoz Tolerans Testi'ne (OGTT) glukoz ve insülin yanıtının normal olduğunu bildirmişlerdir (Winograd ve ark. 1991).

İnsanlarda ve rodentlerde glukoz uygulamasının hafızayı iyileştirdiği gözlenmiştir (Gonder-Fredrik ve ark. 1987, Gold ve Stone 1988).

DM'nin süresi ile kognitif fonksiyonların ortaya çıkması arasında da farklı görüşler vardır. Bazı çalışmalar kognitif fonksiyonlar ve hastalık süresi arasında bir paralellik bulamazken (Perlmutter ve ark. 1984), Elias ve arkadaşları (1997) bunun tersini iddia etmiştir.

---

\* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, \*\* İç Hastalıkları Anabilim Dalı, SİVAS

Tüm çalışmalar sonucu, anlaşılabilirliği gibi, NİDDM'li hastalarda algılama fonksiyonunda bozukluk olduğu savunulmaktadır. Bu konuda şimdiye dek pek çok çalışma yapılmıştır. Çalışmaların bir kısmı farklı sonuçlar içermektedir.

Bugün demans, üzerinde çok çalışılan bir konudur. Demansif hastanın düşkünlüğünü ortadan kaldıracak veya demans nedeni olabilecek herhangi bir problemin veya riskin tanınması ve tedavisinin yapılabilmesi oldukça önemlidir. Kognitif fonksiyonların bozulması hem hasta hem de çevresi için büyük sorun yaratır. İşte bu yüzden DM'nin neden olabileceği düşünülen algılama bozukluğunun araştırılması da üzerinde dikkatle durulması gereken bir durumdur.

Bu çalışmada, NİDDM'li hastalarda MMDM ve Olaya İlişkin İşitsel Potansiyel (OİİP) yani P300 uygulayarak kognitif fonksiyonlarını incelemeyi ve hastalık süresi ile kognitif fonksiyon arasında bir ilişkinin var olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Vaka-kontrol tipindeki bu çalışmaya 25 tane 10 yıldan az süredir NİDDM'si olan hasta (I. grup), 25 tane 10 yıl ve üzerinde NİDDM'li hasta (II. grup) ve 25 tane aynı yaş grubundan normal sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Tüm hasta ve kontrol gruplarından izin alınarak ve etik ilkelere uyularak çalışmaya başlandı.

I. grup 14 erkek ve 11 kadın hastadan oluştu. I. Grubun yaş ortalaması  $53.8 \pm 5.7$ , II. grup 13 erkek ve 12 kadın hastadan oluştu ve yaş ortalamaları  $52.0 \pm 4.2$ , kontrol grubu ise 15 erkek ve 10 kadından oluştu. Bu grubun yaş ortalaması  $54.2 \pm 4.5$  idi.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol olguları bir nörolog ve bir iç hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirildi. Hepsinin kan glukoz düzeyleri ve hemoglobin A1c ölçümü yapıldı. Her iki gruba da MMDM ve OİİP testleri uygulandı. OİİP çalışması Nihon Kohden Neuropack 8 MEB 4200 EMG/Uyarılmış Potansiyel Cihazı kullanılarak sesiz ve yarı karanlık bir odada yapıldı. 10-20 sistemine göre Fz, Cz, Pz bölgelerine aktif yüzeyel elektrotlar, her iki kulak memesine referans elektrotlar yerleştirildi. Stimülasyon için standart işitsel

"odd-ball paradigm" yöntemi kullanıldı. %80 sıklıkla yineleyen kalın (1KHz) tondaki sesler arasından, %20 sıklıkta ortaya çıkan ince (2KHz) tondaki daha seyrek seslerin ayırt edilmesi istendi.

MMDM hasta ve kontrol gruplarında kognitif yıkım varlığını araştırmak ve varsa şiddetini ölçmek amacıyla oryantasyon, hafıza, dikkat ve hesaplama, hatırlama, lisan değerlendirmeleri yapılarak araştırılmıştır.

Kontrol ve hasta gruplarında OİİP'den ilk 30 hedef uyaran ortalamaları saptanarak sonuçlar birbirleriyle karşılaştırıldı. Ortaya çıkan P300 latansları Cz elektrot bölgesinden ölçüldü.

Veriler SPSS yazılım programı aracılığı ile bilgisayarda analiz edildi. İstatistiksel yöntem olarak hasta ve kontrol gruplarının P300 ve MMDM'leri, kan glukoz, HbA1c değerleri Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. Vakaların P300 ve MMDM değerleriyle, kan glukoz düzeyi, HbA1c arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. Vaka ve kontrol grupları yaş ve cins açısından student t testi ile değerlendirildi.

## SONUÇLAR

Vaka ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Her iki vaka grubunun P300 latansları kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1). Diabetik hastaların P300 latansları aynı yaş ve cins ile korele edilmiş olan normal sağlıklı bireylere göre uzamıştı. Fakat grup I ve grup II arasında P300 latansları açısından fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Yani P300 latansındaki uzama diabet süresi ile ilişkili değildi.

Vaka ve kontrol grupları arasında MMDM açısından fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2).

Her iki vaka grubunda da kan glukoz düzeyi ve HbA1c düzeyinin hem P300 hem de MMDM ile ilişkisi saptanamadı.

## TARTIŞMA

65-74 yaşları arasında tahmin edilen glukoz intoleransı prevalansı %35-50'dir (Agner ve ark. 1982, Mykkanen ve ark. 1990). Framingham çalışmasında NİDDM ve diabetik olmayan olgular 28-30 yıl süreyle takip edilmişlerdir. Bu çalışmada NİDDM

**Tablo 1. Grupların P300 latansları açısından değerlendirilmesi**

GRUP	P300 (ort ± SD msn)
Grup I (n=25)	327.64±21.04
Grup II (n=25)	333.08±26.35
KONTROL (n=25)	307.92±10.11

(Mann-Whitney U Testi, P<0.05). Grup I, 10 yıldan daha az süreli NIDDM olgularını, Grup II, 10 yıldan fazla süreli NIDDM olgularını içermektedir.

ve kan basıncının algılama fonksiyonu üzerine sinerjik bir etkisi olduğu gözlenmiştir. Uzun süredir insülin tedavisi alan ve NIDDM'li hastalarda algılama fonksiyonu düşük olarak bulunmuştur (Elias ve ark. 1997). Sinclair ve arkadaşları huzur evinde yaşayan diabetik ve diabetik olmayan yaşlılar arasında bir çalışma yapmışlar ve diabetik olanlarda demansın daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (Sinclair ve ark. 1997).

Yalnızca yaşlı diabetiklerde değil genç NIDDM hastalarında da dikkat ve hafızada bozulma bildirilmiştir (Dey ve ark. 1997).

Ancak bunların aksine, Alzheimer hastalarında yüksek glukoz düzeylerine rastlandığı gibi bunun tersini iddia eden (Meneilly ve Hill 1993), düşük glukoz ve insülin düzeylerinin bulunduğu çalışmalar da vardır (Landin ve ark. 1993, Fisman ve ark. 1988).

Genel olarak çalışma sonuçlarında NIDDM hastalarında, algılama olumsuz olarak etkilenmekte ve Alzheimer hastalığı veya demansif değişikliklerle benzer sonuçlar doğurabilmektedir.

NIDDM'li hastaların kognitif fonksiyonlarını incelediğimizde bizim sonuçlarımız da genel olarak daha önce yapılmış çalışmalara benzerlik göstermektedir. Ancak NIDDM'li hastaların MMDM skorları kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir. Bu sonuç daha önceki çalışmalara uyumlu gözükmemektedir (Ciotti ve ark. 1986, Worrall ve ark. 1993, Croxson ve Jagger 1995). Gerçi bizim vaka gruplarımızda da MMDM skorları kontrol grubuna göre düşüktü. Ancak bunun istatistiksel olarak anlamı yoktu. Bu durum belki de bizim çalışmamızda MMDM'nin alt skorları için ayrı ayrı değerlendirme yapılmamış olmasından kaynaklanmış olabilir.

**Tablo 2. Grupların MMDM açısından değerlendirilmesi**

GRUP MMDM	
Grup I (n=25)	27.20±2.12
Grup II (n=25)	27.60±1.77
KONTROL (n=25)	28.16±1.57

(Mann-Whitney U Testi, gruplar arasında fark saptanmadı).

Bizim çalışmamızda NIDDM hastalarında P300 latansında uzama saptanmıştır. P300 latansındaki uzama kan glukozu ve HbA1c düzeyi ile ilişkili bulunmamıştır. Bu durum Kurita ve arkadaşlarının (1996) yaptıkları P300 çalışması ile uyumlu gözükmemektedir. Dey ve arkadaşlarının (1997) yaptıkları bir çalışmada da 28 NIDDM ve 28 kontrole P300 yapılmış ve NIDDM hastalarında latansın uzadığı bildirilmiştir. Bu uzama kan glukoz düzeyi ve HbA1c düzeyi ile korele değildir. Tandon ve arkadaşları ise kötü kontrollü NIDDM hastalarında P300 latansında uzama olduğunu bildirmişlerdir (Tandon ve ark. 1999).

Çalışma sonucunda diabet süresi ile P300 ve MMDM skorlarının bozulması arasında bir korelasyon bulamadık. Buna benzer sonuçlar daha önce yapılan bazı çalışmalarda da bulunmuştur (Perlmutter ve ark. 1984, Zaslavsky ve ark. 1995). Ancak 1997'de yapılan bir çalışmada ise diabet süresi ile kognitif bozulma arasında korelasyon tespit edilmiştir (Elias ve ark. 1997). Sonuçlardaki bu farklılıklar tanının geç konmasına ya da hastanın diabet başlangıç süresini hatırlayamaması ya da doktora geç başvurmasından kaynaklanıyor olabilir. Yani hastalık süresi kesin olarak belirlenmemiş olabilir.

NIDDM'li hastalarda hafif de olsa kognitif fonksiyon bozukluğunun olması, bu hastaların demans yönünden takibinin yapılmasına gerek olduğunu göstermektedir. Bunun yanısıra NIDDM'de kognitif fonksiyon bozukluğuna yol açan mekanizmalar daha kesin biçimde belirlenmeli ve etiyolojiye yönelik önleyici girişimler yapılmalıdır. Bu nedenle NIDDM'li hastalarda kognitif fonksiyonların araştırılması henüz son bulmamıştır. Bu konu üzerine daha geniş kapsamlı ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Agner E, Thorsteinsson B, Eriksen M (1982) Impaired glucose tolerance and diabetes mellitus in elderly subjects. *Diabetes Care*, 5:600-604.
- Andersson DK, Svardsudd, Tibblin G (1991) Prevalence and incidence of diabetes in a Swedish community. 1972-1987. *Diabet Med*, 8:428-434.
- Ciotti G, Bonati PA, Pedrazzoni M ve ark. (1986) Mental deterioration in elderly subjects with type 2 diabetes mellitus (in Italian). *G Clin Med*, 67:21-23.
- Croxson SC, Jagger C (1995) Diabetes and cognitive impairment: A community-based study of elderly subjects. *Age Ageing*, 24:421-424.
- Dey J, Misra A, Desai NG ve ark. (1997) Cognitive function in younger type II diabetes. *Diabetes Care*, 20:32-35.
- Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB ve ark. (1997) NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance: The Framingham study. *Diabetes Care*, 20:1388-1395.
- Fisman M, Gordon B, Feleki V ve ark. (1988) Metabolic changes in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 36:298-300.
- Gold PE, Stone WS (1988) Neuroendocrine effects on memory in aged rodents and humans. *Neurobiol Aging*, 9:709-717.
- Gonder-Frederick L, Hall JL, Vogt J ve ark. (1987) Memory enhancement in elderly humans: Effect of glucose ingestion. *Physiol Behav*, 41:503-504.
- Harris MI, Hadden WC, Bennentt PH (1987) Prevalance of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74 years. *Diabetes*, 26:523-534.
- Kalmjin S, Feskens EJM, Launer LJ ve ark. (1995) Glucose intolerance, hyperinsulinemia and cognitive function in a general population of elderly men. *Diabetologia*, 38:1096-1102.
- Kurita A, Katayama K, Mochio S (1996) Neurophysiological evidence for altered higher brain functions in NIDDM. *Diabetes Care*, 19:361-364.
- Landin K, Blennow K, Wallin A ve ark. (1993) Low blood pressure and blood glucose levels in Alzheimer's disease: Evidence for a hypometabolic disorder. *J Intern Med*, 233:357-363.
- Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA ve ark. (1997) Risk of dementia among persons with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*, 145:301-308.
- Meneilly GS, Hill A (1993) Alterations in glucose metabolism in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 41:710-714.
- Mykkanen L, Laakso M, Uusitupa M ve ark. (1990) Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in elderly subjects and their association with obesity and family history of diabetes. *Diabetes Care*, 13:1099-1105.
- Nielson KA, Nolan JH, Berchtold NC ve ark. (1996) Apolipoprotein-E genotyping of dibetic dementia patients: Is diabetes dementia patients: Is diabetes rare in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 44:897-904.
- Perlmutter LC, Hakami MK, Hodgson-Harrison C ve ark. (1984) Decreased cognitive function in aging non-insulin dependent diabetic patients. *Am J Med*, 77:1043-1048.
- Richardson JT (1990) Cognitive function in diabetes mellitus. *Neurosci Biobehav Rev*, 14:385-388.
- Sinclair AJ, Allard I, Bayer A (1997) Observations of diabetes care in long-term instituonal settings with measures of cognitive function and dependency. *Diabetes Care*, 20:778-784.
- Tandon OP, Verma A, Ram BK (1999) Cognitive dysfunction in NIDDM: P3 event related evoked potential study. *Indian J Physiol Pharmacol*, 43(3):383-388.
- Tun PA, Natham DM, Perlmutter LC (1990) Cognitive and affective disorders in elderly diabetics. *Clin Geriatr Med*, 6:731-746.
- Winograd C, Jacobson D, Minkoff J (1991) Blood glucose and insulin response in patients with senile dementia of the Alzheimer's type. *Biol Psychiatry*, 30:507-511.
- Worrall G, Moulton N, Briffett E (1993) Effect of type II diabetes mellitus on cognitive function. *J Fam Pract*, 36:639-643.
- Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I ve ark. (1996) Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama study. *Diabetologia*, 39:1392-1397.
- Zaslavsky LM, Gross JL, Chaves ML ve ark. (1995) Memory dysfunction and autonomic neuropaty in non-insulin-dependent (type II) diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 30: 101-110.