

Alzheimer Hastalığı ve Beslenme

Alzheimer Disease and Nutrition

Mendane Saka¹, Ezgi Karataş²

¹ Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

² Özel Alzeylül Hastanesi, Balıkesir, Türkiye

ÖZET

Alzheimer hastalığı (AH) hem zihinsel hem de sağlık maliyetleri açısından, yıkıcı bir hastalıktır. Ortalama yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak AH'li hasta sayısının giderek artacağı bir gerçektir. Alzheimer hastalığının gelişiminde ortaya konan kesin risk etmenleri yaş, aile öyküsü ve kişinin ApoE s4 alleline sahip olmasıdır. Hastalığın patofizyolojisinin ilk adımı yağ, kolesterol ve oksijen taşıma ile ilgili çok önemli plazma proteinlerinin ileri glikasyon-ürünleri tarafından hasara uğramasıyla temsil edilmektedir. Kolesterol eksikliği nöronların önemli ölçüde işlevlerinin bozulmasına sebep olmaktadır. Zamanla zincirleme bir tepki ile bozulmuş glutamat sinyalizasyonu, artmış oksidatif hasara, mitokondriyal ve lizozomal işlev bozukluklarına, artmış mikrobik enfeksiyon riskine, sonuçta apoptoza yol açabilmektedir. Diyetle yağ, kolesterol, antioksidan ve polifenol eksikliği yanı sıra, diyetle karbonhidrat alımının özellikle de früktoz alımının fazla olmasının, Alzheimer hastalığının gelişmesine neden olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı, beslenme

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a devastating disease whose recent increase in incidence rates has broad implications for rising health care costs. It is a fact that, number of Alzheimer's disease patient will increase associated with their average life period. Risk factors that appear on Alzheimer's disease growth are age, family history and having ApoE s4 allel gene. A first step in the pathophysiology of the disease is represented by advanced glycation end-products in crucial plasma proteins concerned with fat, cholesterol, and oxygen transport. This leads to cholesterol deficiency in neurons, which significantly impairs their ability to function. Over time, a cascade response leads to impaired glutamate signaling, increased oxidative damage, mitochondrial and lysosomal dysfunction, increased risk to microbial infection, and, ultimately, apoptosis. It has been seen that, dietary fat, cholesterol, antioxidants, lack of polyphenols and also over dietary carbohydrate, especially fructose can cause development of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, nutrition

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH) hem zihinsel hem de sağlık maliyetleri açısından, yıkıcı bir hastalıktır. Ortalama yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak AH'li hasta sayısının giderek artacağı bir gerçektir (1).

Alzheimer hastalığının gelişiminde ortaya konan kesin risk etmenleri yaş, aile öyküsü ve kişinin ApoE s4 alleline sahip olunmasıdır. Bunlardan yaş en önemli risk etmeni olup hastalığın prevelansı, 65-85 yaşları arasında her beş senede bir iki katına çıkmaktadır. Aile öyküsünde özellikle birinci derecede akrabaların etkilenmesi önemlidir, bu durumda risk dört kat artmaktadır. Kolesterol transportunda görevli bir protein olan Apolipoprotein

E'nin e4 allelinin, normal beyaz popülasyonda %16, Alzheimer hastalarında ise %35-50 sıklıkta bulunması hastalığın temel etmenlerindendir (2).

Hastalığın diğer olası risk etmenleri ise, kadın cinsiyeti, düşük eğitim seviyesi ve fazla bilişsel aktivite gerektirmeyen işlerde çalışma, Down sendromu, bilinç kaybına neden olan kafa travması, myokard infarktüsü öyküsü, aterosklerotik karotid hastalığı, hipertansiyon, atrial fibrilasyon, insüline bağımlı diyabet hastalığıdır (2).

Epidemiyolojik çalışmalarda AH başlangıcını geciktiren ya da hastalığa yakalanma olasılığını azaltan etmenler de gösterilmiştir. Bunlar östrojen, anti-inflamatuvar ilaçlar, statinler ve antioksidanların kullanılmasıdır (1,3,4).

İletişim/Correspondence:

Dyt. Ezgi Karataş

Özel Alzeylül Hastanesi, Paşamesçit Mah. İnönü Cad. No:146/19 Bandırma, Balıkesir, Türkiye

E-posta: dyt.ezgikrta@gmail.com

Geliş tarihi/received: 03.08.2012

Kabul tarihi/accepted: 06.08.2012

Hastalığın patofizyolojisinin ilk adımı yağ, kolesterol ve oksijen taşıma ile ilgili çok önemli plazma proteinlerinin ileri glikasyon-ürünleri tarafından hasara uğramasıyla temsil edilmektedir. Kolesterol eksikliği nöronların önemli ölçüde işlevlerinin bozulmasına sebep olmaktadır. Zamanla zincirleme bir tepki ile bozulmuş glutamat sinyalizasyonuna, artmış oksidatif hasara, mitokondriyal ve lizozomal işlev bozukluklarına, artmış mikrobik enfeksiyon riskine, sonuçta apoptoza yol açmaktadır. Diyetle yağ ve kolesterol eksikliği yanı sıra, karbonhidrat özellikle de fruktoz alımının fazla olması, Alzheimer hastalığının gelişmesine neden olan etmenlerdendir (5).

Antioksidanlar, serbest radikaller ve diğer oksijen türevlerini temizleyerek hücre zarının, organellerin, makro moleküllerin hasar görmesini engeller. Reaktif oksijen türlerinin birikimi hücrede antioksidan koruyucu rezervler tarafından baskılanır. Özellikle serbest radikallerin yol açtığı hasarlara karşı çok hassas olan nöronlar, beyin yaşlanmasında ve AH patogeneğinde önemlidir. Antioksidanlar yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi hafifletebilirler (6). Bu derleme makalede Alzheimer hastalığının gelişmesine neden olan ve önlenmesinde rolü olan diyet etmenleri üzerinde durulmuştur.

Tarihçesi

AH, Dr. Alois Alzheimer'ın 1907'de ilk olgusu 51 yaşındaki Auguste D'yi yayınlamasından sonra tanımlanmış ve hastalığa "Alzheimer" adını klinik şefi Dr. Emil Kraepelin vermiştir (7). İlerleyici zihinsel işlev bozukluğu ve davranış değişikliği yakınmaları ile hastaneye yatırılıp beş yıl boyunca izlenen ve ölümü ardından otopsi yapılan Auguste D.'nin beyin dokusunun mikroskopik incelemesinde görülen nörofibriler yumaklar ve senil plaklar hastalığın kesin tanı koydurucu patolojik belirleyicileri olarak kabul edilmiştir (8).

Prevelansı

Yaşlı popülasyonda görülen nörodejeneratif demansların en sık nedeni AH'dir. Tüm demansların 2/3'sinden sorumludur. Altmış beş yaş üzerindeki kişilerdeki AH prevelansı %10 civarındadır. Prevelans, yaş arttıkça yükselmekte ve 85 yaş üzerindeki kişilerde %45'e ulaşmaktadır (9).

İstanbul'un Kadıköy ilçesinde gerçekleştirilen "Türkiye Alzhemier Hastalığı Prevelansı Çalışması"nda 70 yaş üzerindeki kişiler arasında AH prevelansının %11 olduğu saptanmıştır. Bu prevelans değerine göre Türkiye'de 250-300 bin AH'li hasta olduğu varsayılmaktadır (3).

Ortalama yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak AH'li hasta sayısının giderek artacağı bir gerçektir. ABD'de 2050 yılında 50 milyon AH'li hasta olacağı öngörülmektedir. Öte yandan prevelans çalışmalarının ortaya çıkardığı bir sonuç da AH başlangıcını 5 yıl ertelemenin hastalık prevelansını yarıya indireceğidir (1).

Risk Etmenleri

Yaş: AH için en önemli ve değiştirilmesi mümkün olmayan risk etmeni yaştır. Yaş arttıkça AH'ye yakalanma olasılığı artmaktadır. Altmış beş yaşın üzerinde her beş yılda bir prevelans iki katına çıkmaktadır. Doksanlı yaşlardan sonra AH prevelansının plato çizdiği ileri sürülmekte ise de hastalığın görülme sıklığının artmaya devam ettiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (1,3).

Genetik özellikler: AH'nin çoğu genetik olmayan geçiş gösterirken, genetik geçişli AH, tüm olguların sadece %5 kadarını oluşturmaktadır. Presenilin 1 (kromozom 14), presenilin 2 (kromozom 1) ve amiloid prekürsör protein (kromozom 21) genlerindeki mutasyonlar hastalığın dominant geçişinden sorumlu genlerdir. Her üç protein de işlevleri yeterince bilinmeyen transmembran proteinleridir. Bu proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar A-beta amiloid metabolizmasını bozarlar ve hastalığın 60'lı yaşlardan önce başlamasına yol açarlar (4).

Geç başlangıçlı AH olgularında saptanan genetik özelliklerden biri apolipoprotein E (APO E) gen (kromozom 19) mutasyonudur. APO E kolesterol metabolizmasında rolü olan bir serum proteindir. APO E geni 3 allelik formda bulunur ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$). Normal kişilerde allel dağılımı $\epsilon 3$ %70, $\epsilon 4$ %20 şeklindeyken, AH'li grupta $\epsilon 4$ iki kat fazla (%40) bulunmaktadır. APO E gen mutasyonu, diğer üç gen mutasyonu gibi hastalığın mutlak ortaya çıkışına yol açmayıp, ortaya çıkma olasılığını artıran bir risk etmeni gibi davranmaktadır. Ancak

bu mutasyonu taşıyan bireylerin hepsinde AH ortaya çıkmadığı gibi, bu mutasyonu taşımayan bireylerde AH görülebilmektedir (4).

Epidemiyolojik çalışmalar, yukarıda sözü edilen mutasyonlardan bağımsız olarak, birinci derecede akrabalarında AH olan bireylerde, AH gelişme olasılığının, akrabalarında AH olmayan bireylere göre 2 kat fazla olduğunu göstermiştir. Birinci derece akrabalarda AH'li olgu sayısı arttıkça risk daha da artmaktadır (4).

Cinsiyet: Cinsiyetin AH riski açısından öneminin ne olduğu tartışmalı bir konudur. Çoğu çalışmada AH'nin kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görüldüğü gösterilmiştir (1,3,4).

Eğitim: Düşük eğitim düzeyi AH'ye yakalanma olasılığını artırmaktadır. Eğitim düzeyinin yüksek olmasının hangi mekanizma ile AH'den koruyucu bir etkiye sahip olduğu bilinmemektedir (1,3,4).

Kafa travması: Çalışmaların çoğu, kafa travmasının AH riskini arttırdığını göstermektedir. Travmanın nöronal hasara yol açtığı, bunun A β (amiloid- β) birikimini arttırdığı, bunların da daha sonra amiloid plaklara dönüştüğü düşünülmektedir ve gerek hayvan gerekse de insan çalışmalarında gösterilmiştir (1,3,4).

Hastalığın diğer olası risk etmenleri ise, Down sendromu, myokard infarktüsü öyküsü, aterosklerotik karotid hastalığı, hipertansiyon, atrial fibrilasyon, insüline bağımlı diyabet hastalığı ve depresyondur (1-4).

Koruyucu Etmenler

Epidemiyolojik çalışmalarda AH başlangıcını geciktiren ya da hastalığa yakalanma olasılığını azaltan etmenler de gösterilmiştir.

Östrojen kullanımı: Menopoz sonrası östrojen kullanan kadınlarda, kullanmayanlara göre AH gelişim oranı daha azdır. Östrojen dozunun artması ve kullanım süresinin uzaması AH gelişim riskini daha da azalmaktadır. Östrojenin bu etkilerinin mekanizması, sinir büyüme etmeni üzerine etkisi ve APO E düzeylerini düşürmesine bağlanmaktadır (1,3,4).

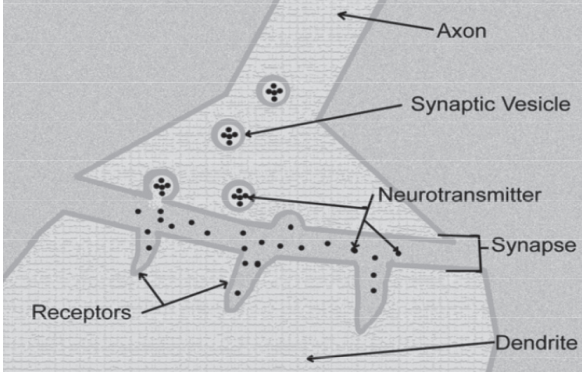
Antiinflatuvar ilaçlar: Antiinflatuvar ilaçların AH'den koruyucu etki gösterdiklerine ilişkin veri, romatizmal-inflatuvar hastalıkları için anti-inflatuvar ilaç kullanılan bireyler arasında AH görülme sıklığının, bu ilaçları kullanmayanlara göre daha az olması gözlemine dayanmaktadır. Bu durum anti-inflatuvar ilaçların amiloid plak etrafında gelişen inflamatuvar reaksiyonu önlemelerine bağlanmaktadır (1,3,4).

Statinler: Statin kullanan bireyler arasında da AH prevalansı, kullanmayanlara göre daha az bulunmuştur. Bu etkinin statinlerin, kolesterolün, amiloid plak oluşum sürecine etkilerini engellemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (1,3,4).

Alzheimer Hastalığı ve Beslenme İlişkisi

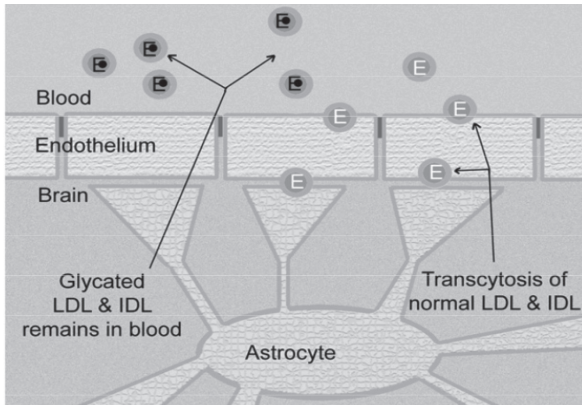
Kolesterol, Apo E: Beyin, vücudun toplam kütlelerinin sadece %2'sini temsil ederken toplam kolesterolünün %25'ini içermektedir. Kolesterol, gösterdiği antioksidan özellik sayesinde elektrik yalıtımını sağladığı, sinir ağı için bir yapı iskelesi görevi gördüğü ve tüm membranın işlevsel bir bileşeni olduğundan beyin için gereklidir. Kolesterol aynı zamanda nörotransmitterlerin dış kılıfında, beyinde sinaps oluşumunda ve işleyişinde de önemli rol oynamaktadır. Nörotransmitter sinaps sinaptik veziküller lipid ve kolesterolden oluşmuş nörotransmitter kılıflardır (Şekil 1). Hem vezikülün hem de nöron membranının sinaptik mekanizmalarını destekleyen lipid ve kolesteroldür. Aksondan tetikleme sinyali alındığında, sinaps membran ile vezikül membranı arasındaki füzyon sonucu açığa çıkan nörotransmitterler, sinaps içindeki dendrit reseptörlerine göç etmektedirler. Serbest bırakılan nörotransmitterler vezikül ve sinaptik membranında kolesterol açısından zengin alanlara bağlanmaktadır (5).

Alzheimer hastalığında risk artışına yol açan ve en çok bilinen genetik varyant Apolipoprotein E-4 (ApoE-4)'tür. Apolipoproteinler, plazma membranlarındaki belirli reseptör mekanizmaları aracılığıyla, karaciğerden vücudun tüm hücrelerine yağ, kolesterol ve antioksidanların iletilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (5).



Şekil 1. Nörotransmitter sinaps. Sinaptik veziküller lipid ve kolesterolden oluşmuş nörotransmitter kılıflarıdır. Hem vezikülün hem de nöron membranının sinaptik mekanizmalarını destekleyen lipid ve kolesteroldür. Aksondan tetikleme sinyali alındığında, sinaps membran ile vezikül membranı arasındaki füzyon sonucu açığa çıkan nörotransmitterler, sinaps içindeki dendrit reseptörlerine göç ederler. Serbest bırakılan nörotransmitterler vezikül ve sinaptik membranında kolesterol açısından zengin alanlara bağlanırlar (5).

Astrofitlerin, LDL reseptörü aracılığıyla kan beyin bariyeri (KBB) boyunca LDL'nin değişmeden taşınmasını sağlamak için var olduğunu kesin olarak gösterilmiştir. Ayrıca, astrofitler lipid yetersizliğinde LDL transsitoz oranını artırma yönünde hareket etmektedir. Astrofitler kan dolaşımında LDL'den kolesterolü, yağları ve antioksidanları doğrudan alma yeteneğine sahiptirler. ApoE-4 allelin hipokampusda astrofitlerin azalmış kolesterol alımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle hasarlı LDL alımının ApoE-4 alleli olarak görülmesi durumunda astrofitlerde ve dolayısıyla nöronlarda bu besinlerin kullanılabilirliğinin azalmasına (Şekil 2) yol açmaktadır (5).



Şekil 2. Kan beyin bariyerinden transitozis ile LDL'yi içine alan bir astrofit. Normal ApoE etiketli LDL(E) reseptörleri tarafından tanınacak ve kan beyin bariyeri boyunca epitelden transport edilecek ApoE etiketi glikasyon (E) ile zarar görmüşse, adipositerce yakalanıp imha edilinceye kadar kan içinde kalacaktır (5).

ApoE-4 alleli olan kişiler yüksek serum LDL düzeyine sahiptirler. 1998 yılında, araştırmacılar tarafından oluşan bir ekip bu yüksek kolesterol düzeyinin beyindeki yetersiz oranda kolesterol alımını ayarlamak için vücudun bir çabası olup olamayacağı sorusunu ele almışlardır. On yıl önceye dayanan kapsamlı kolesterol kayıtları olan ve yaşları 70 ila 89 arasında olan 444 erkek birey üzerinde yapılan çalışmada AH belirtileri önce gelişen erkeklerin kolesterol seviyelerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu araştırmanın sonucunda yüksek kolesterol düzeyinin AH karşı koruyucu bir mekanizması olabileceğini düşünmüşlerdir. Ayrıca 85 yaşın üzerindeki kişilerde kolesterol düzeyinin yüksek olmasının, uzun ömür, güçlü hafıza işlevi ve azalan demans gibi bazı durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

Kolesterolün önemli rollerinden biri hücre zarlarında lipoproteinlerin moleküler yapıda paketlenmesini sağlamaktır. Böylece yağ asitleri hem istilacı patojenlerden hem de oksidatif hasara maruz kalmaktan korunmaktadır. AH'nin beyindeki nöronlar aşırı miktarda glutamatın yanı sıra, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerine maruz kalarak mitokondriyal kusura neden olmaktadır. Hücre duvarını onarmak için yetersiz yağ asidi temin edilmesi ile patojenler tarafından penetreyona uğramaktadır (5).

Omega-3 yağ asitleri: Esansiyel yağ asitlerinin besinlerle alınması, nöronal membranların yapısal bütünlüğü açısından büyük önem taşımaktadır. Beyinde en fazla bulunan yağ asidi dokozahexaenoik asittir (DHA). DHA serebral korteks gri cevherinin ve retinanın fotoreseptör hücrelerinin fosfolipidlerin yaklaşık %30-40'ını oluşturmaktadır. DHA, özellikle sinaptik membranda ve miyelin kılıflarda yoğunlaşmıştır. İnsan ve hayvan çalışmaları DHA'nın sinaptik plastisitede, sinirsel ve görsel beyin işlevlerinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Beyin genellikle KBB (kan beyin bariyeri) tarafından kanla taşınan dış etkenlere karşı korunmaktadır. Ancak, serebral yağ asidi bileşimi çoğunlukla diyet lipitleri tarafından ayarlanmakta ve DHA diğer yağ asitlerine göre beyin tarafından daha çok tercih edilmektedir. Alzheimer hastalarının plazmadaki ve beyindeki omega-3 yağ asit düzeyleri (DHA dahil) sağlıklı bireylere göre an-

lamalı derecede düşüktür, ve besinlerle artan DHA alımı genel nüfusta AH riskinin azalması ile ilişkilidir (10).

Glikoz ve oksitleyici ajanlara uzun süreli maruz kalmanın etkisi: Hücre zarı oksidatif hasara karşı kendi yağ ve kolesterolüne bakım ve onarım için sürekli ihtiyaç duymaktadır. Oksidatif hasarın oluşması, mitokondriyal kusurlar, nöronlardaki yağ ve kolesterol kaynaklarında oluşan defektler nedeniyle nöronlar sinyallerini etkili bir şekilde iletemez ve komşu hücre zararlarını önlemek için en iyi seçenek apoptozistir. Nöronlara kolesterol ve yağ kaynağı olan glial hücreler için astrositler hayati önem taşımaktadır. Glikoz ve oksitleyici ajanlara aşırı maruz kalmanın sonucunda ilk olarak astrositler, ApoE, glikasyon ve oksidasyon nedeniyle hasara uğramaktadır. Sonraki basamaklarda sinyal iletim kusurları, ilerleyen mitokondriyel işlev bozukluklarına, insülin direnci ve artmış Aβ sentezi gerçekleşmektedir. Aβ'nin aktif proteinleri ve membranları olası oksidasyon ve glikasyonun zararlarını azaltmak için mitokondriyenin sitoplazma sıvılarına doğru enerjiyi yönlendirmek ve kolesterol sağlamak gibi görevleri bulunmaktadır. Bu tür sorunlar oluşurken nöron, komşu nöronlar ve glial hücreler tehlikeli seviyelerde oksidatif ajanlara maruz kaldığından nöron görevini (sinirsel) yerine getiremez. Mikroglia arızalı nöronu hücre ölümü için proglamlar, hücre apoptoza uğradığında proteazom ve lizozom sistemlerinin oksidasyona maruz kalması ve ATP yetersizliği genellikle geri dönüşümsüz hasarlara neden olmaktadır. Geride kompleks protein artıkları kalmaktadır (5).

İleri glikasyon ürünlerinin nöronlara kolesterol ve yağ temin edilmesini engellemesi: Yüksek oranda basit karbonhidratlı ve düşük yağlı beslenme alışkanlığı zamanla insülin direnci ve diyabete yol açabilmektedir. Yüksek düzeyde glikoza maruz kalan serum proteinlerinde, glikasyon adı verilen işlem nedeniyle bozulmalar oluşmakta, sonuçta ileri glikasyon son ürünleri (AGE) olarak bilinen bir grup modifiye protein ortaya çıkmaktadır. Bir şeker olan früktoz çeşitli AGE'lere öncülük eden glikoza göre çok daha zararlı indükleyici bir ajandır. Farelerle yapılan bir çalışmada sadece früktozla beslenen farelerde glikoz ya da sükrözla

beslenen farelere göre glikasyon ile ilgili göstergelerin çok daha kötü olduğu saptanmıştır (5).

LDL'ye zarar vererek beyindeki astrositlerde LDL reseptör tabanlı alımın hasara uğramasına yol açan AGE'nin, kolesterol ve yağın tükenmesine neden olduğu düşünülmektedir. Apolipoproteinler glikasyondan önemli derecede etkilenen diğer proteinlerdir (5).

Tip-2 diyabetli hastalarda AH için riskin 2-5 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Diyabette nöron işlev bozukluğunun yetersiz kolesterol sentezinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Fare çalışmalarında hem nöronlarda hem de astrositlerde kolesterol sentezini serum insülin düzeyini etkilediği, azalmış insülinin kolesterol sentezinde azalmaya neden olduğu bulunmuştur. ApoE-4 alleli ile diyabet arasındaki bu etkileşim tahmin edilenden çok daha büyük risk altındadır. Kan serum kolesterolündeki hasarlı ApoE-4 ve glikasyonun bu durumu daha da kötüleştirebileceği düşünülmektedir (5).

Alzheimer hastalarının beyinlerinde yüksek düzeyde bulunan AGE amiloid plak birikimine katkıda bulunmaktadır. ApoE'nin glikolizasyona duyarlı olduğu ve glikozillenmiş ApoE'nin Alzheimer hastalarında serebrospinal sıvının içinde bulunduğu gösterilmiştir. ApoE'nin glikasyonu AH için erken bir adım ve ApoE-4'ün artmış afinitesi AH riskinin artması için önemli bir etmen olabileceğini düşündürmektedir (5).

Miyelin ve nöronal membran bütünlüğünün bozulması: Aksonları çevreleyen oligodendrositler darbe, sızıntı, ısınma ve oksidatif hasardan aksonları korumak ve sarmak için sürekli miyelin üretirler. Miyelin kolesterol oksidasyonuna karşı oldukça hassastır. Oligodendrositlerde yeni kolesterol ile değiştirilmesi gereken okside kolesterol, çevresindeki sıvının içinde çözünmektedir. Oligodendrosit serebrospinal sıvıdaki ApoE sabit bir kolesterol kaynağına ihtiyaç duymaktadır. Glikasyon ve oksidasyonunun zararları nedeniyle ApoE hasar gördüğünde, akson hasarı oluşabilmekte ve bu sinyal iletiminin bozulmasına yol açabilmektedir. Kolesterolün azalması nedeniyle hücre membranının bütünlüğünün bozulması membran potan-

siyelinin kaybına enerji üretimindeki azalmaya ve A β proteinlerin üretimindeki hasara yol açmaktadır. Çeşitli çalışmalarda kolesterol eksikliği olan beyin hücrelerinin, nörolojik sorunlara dayanmada daha az yetenekli oldukları belirtilmektedir (5).

Glutamat homeostazının bozulması: Önemli nörotransmitter olan glutamat homeostazının bozulması genellikle nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkilidir. Sinapslardan bir beyin hücresinden diğerine sinyal taşınmasını sağlamak için salgılanmaktadır. Sinaptik veziküllerin kolesterolünün tükenmesi, membran iyon dengesinin bozulmasına ve sonrada vezikülden glutamat sızıntısına yol açmaktadır (5).

Güçlü bir oksidatif ajan olan glutamatın nöronlarda oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir. Astrositler sinapslardan aşırı glutamatın geri alınımından sorumludurlar. Kolesterol eksikliği glutamatın artmış sentezine ve azalmış degradasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca oksidatif hasarlı A β 'nin astrositler tarafından sinapslardan glutamatın geri alınımını engellediği gösterilmiştir (5).

Keton Cisimleri ve Ketojenik Diyet

Ketojenik diyetin (KD) AH'de tedavi edici olduğu tespit edilmiştir. Bu diyetle enerjinin en fazla %88'i yağlardan karşılanmaktadır. Bu miktarda yağ kullanılması, yağların biyoyararlılığına bağlı olarak hasarlı membranı onarmak için kullanıldığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, ketojenik diyetler diyet glukozun alternatif bir yakıtı olarak kullanılabilen kandaki keton cisimlerinin düzeylerinin önemli ölçüde artmasına neden olmaktadır (5).

Yüksek miktarda karbonhidrat içeren diyetlerin insülin sinyalizasyonunu arttırdığı ve lipit metabolizmasını baskıladığı bilinmektedir. Ayrıca bu tür diyetler nöronlarda lipit hasarına amiloid prekürsör proteinin yarılanma süresinin bozulmasına ve sonuçta hücresel sızıntılara ve AH riskinin artmasına yol açabilmektedir (11).

Alzheimer hastası fareler üzerinde yapılan bir çalışmada kısa bir süre düşük karbonhidrat yüksek doymuş yağ içeren diyetin kullanılmasının toplam A β düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Öte yandan kalori kısıtlaması yapılan Alzheimer'lı

farelerde ketojenik diyetle olduğu gibi hastalığın seyrinde iyileşme görülmüştür. Bu durum düşük kalorili diyetin ve ketojenik diyetin benzer mekanizmalar aracılığı ile çalıştığını düşündürmektedir. KD insülin sinyalizasyonunu azaltmakta ve açlık etkisi göstermektedir. Böylece yağ asitlerinin oksidasyonu artmakta ve katabolik süreç teşvik edilmektedir. Benzer şekilde, düşük kalorili diyetin de serum insülin ve insülin benzeri büyüme etmeni (IGF) seviyelerini azalttığı bilinmektedir (11).

Laktat: A β , LDH (laktat dehidrogenaz) üretimini katalize etmektedir. Normalde piruvat mitokondride parçalanırken oksijen tüketilmektedir. Ancak, laktat dehidrogenaz piruvatın anaerobik fermentasyonu ile laktata dönüşmesini sağlamaktadır. Laktat daha sonra ATP elde etmek için nöronlar tarafından kullanılabilir ve böylece mitokondrideki glikoz metabolizmasına olan bağımlılık azalmış olur glikasyon hasarı da azalmış olmaktadır. Fakat kan serumundaki laktat kaynağı kan beyin bariyeri nedeniyle direkt olarak nöronlar için bir seçenek değildir (5).

Antioksidan vitaminler: AH'de B grubu vitamininde azalma gözlenmiştir ve bilişsel düşüş ile de ilişkili bulunmuştur. Folik asit ve kobalamin eksikliğinde membran fosfolipidlerinin biyosentezi engellenebilir ve bu nöronal membran dejenerasyonuna neden olabilmektedir. Bu nedenle B grubu vitaminleri açısından zengin besin alınımının nöronal fosfodilkolin (PC) oluşumunu teşvik edebileceği öne sürülmektedir (11).

Antioksidanlar serbest radikaller ve diğer oksijen türevlerini temizleyerek hücre zarının, organelerin, makromoleküllerin hasar görmesini engellerler. Reaktif oksijen türlerinin birikimi hücrede antioksidan koruyucu rezervler tarafından baskılanabilmektedir. Özellikle serbest radikallerin yol açtığı hasarlara karşı çok hassas olan nöronlar, beyin yaşlanmasında ve AH patogeneğinde önemli olabilmektedir. Böylece diyetle antioksidan alınımı veya vitamin takviyesi alımı nöron koruyucu olabilmektedir (6). AH ve diğer demans prevelansının ve indeksinin genetik ve çevresel öncüllerle bağlantısını değerlendiren büyük nüfus tabanlı araştırma "The Cache County Study" veri sonuçları incelendiğinde, E vitamini ve C vitamini

içeren multivitaminleri kullananlarda AH riskinin belirgin ölçüde düşük olduğu bulunmuştur. Ancak tek başına E veya C vitamini, multivitamin veya B kompleks vitamin kullanımının koruyucu etkisine ilişkin bir kanıt bulunamamıştır (6).

Polifenoller: Antioksidan vitaminler dışında diyetle en bol bulunan antioksidan özellik gösteren polifenollerdir. Birçok meyve ve sebze ve otlarda polifenoller bulunmasına rağmen, çay, meyve suyu ve şarap gibi içecekler polifenollerin önemli kaynaklarıdır. Prospektif kohort çalışma olan “Kame Projesi”nde polifenollerin zengin bir kaynağı olarak, haftada 2-3 kez meyve ve sebze tüketiminin haftada 1-2 kez tüketenlere göre Alzheimer hastalığından koruyacağı ve başlangıcını geciktirebileceği belirtilmiştir (12).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Alzheimer hastalığının erken göstergeleri mitokondriyal işlev bozukluğu ve beyindeki insülin direnci olarak belirlenmiştir. ApoE-4 Alzheimer hastalığı için bir risk etmenidir ve ApoE sinyal iletimi ve oksidatif hasara karşı koruma için gerekli olan yağların ve kolesterolün taşınmasında rol oynar.

Yüksek glisemik indeksli karbonhidratlı, özellikle fruktozlu, az yağlı ve kolesterolü, bir diyetin, astrositlerin metabolizması için önemli proteinlerin glikasyonu ile başlayan yıkıcı bir sürece neden olduğu düşünülmektedir. Astrositler nöronlara yağ ve kolesterol sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Glikasyonun hasarları astrositlere yeterli miktarda yağ ve kolesterol taşınmasını sağlayamaz ve nöronlar zarar görmeye başlar.

Basit diyet değişiklikleri, daha az işlenmiş karbonhidrat ve daha fazla yağ ve kolesterol tüketiminin Alzheimer hastalığına karşı koruyucu bir önlem olduğu düşünülmektedir.

AH'nın beyin omurilik sıvısında kolesterol ve omega-3 yağ asit düzeylerinin düşük olduğu ve

DHA'nın diğer yağ asitlerine göre beyin tarafından daha çok tercih edildiği görülmüştür. E vitamini ve C vitamini içeren multivitaminler AH riskinin azaltılmaktadır. Polifenollerin zengin bir kaynağı olan, meyve ve sebzelerin tüketimi Alzheimer hastalığından koruyucudur ve başlangıcını geciktirmektedir.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Bickel H, Kurz A. Education, occupation, and dementia: The Bavarian School Sisters Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27(6):548-556.
2. Topçuoğlu E, Selekler K. Alzheimer hastalığı. *Türkiye Geriatri Dergisi* 1998;1(2):63-67.
3. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008;23(1):67-76.
4. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR, et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol* 1991;30(6):817-824.
5. Seneff S, Wainwright G, Mascitelli L. Nutrition and Alzheimer's disease: The detrimental role of a high carbohydrate diet. *Eur J Int Med* 2011;7(1):8-20.
6. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: The Cache County Study. *Arch Neurol* 2004;61:82-88.
7. Selekler K. Alzheimer Hastalığı: patoloji, klinik, tanı ve ayırıcı tanı. *Modern Tıp Semineri*. 26. Alzheimer ve diğer demanslar. Ed. Kaynak Selekler. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara, 2003.
8. Bick KL. Alzheimer hastalığının başlangıç öyküsü. Çeviri Editörü; Gürvit İH. *Alzheimer Hastalığı*. Yelkovan Yayıncılık; 2001: 1-10.
9. Gürvit Hİ. Demans sendromu, Alzheimer hastalığı ve Alzheimer dışı Demanslar. Bahar SZ ve Öge AE, editörler. *Nöroloji*. 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2004: 367-415.
10. Kamphuisaun PJ, Wurtman RJ. Nutrition and Alzheimer's disease: Pre-clinical concepts. *Eur J Neurol* 2009;16(1):12-18.
11. Auwera IV, Wera S, Leuven FV, Henderson ST. A ketogenic diet reduces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nutr Metab* 2005;17(2):28.
12. Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC, Larson EB. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: The Kame Project. *Am J Med* 2006;119:751-759.