

ALZHEİMER TİPİ SENİL DEMANSLI HASTALARDA BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Araş. Gör. Özge KÜÇÜKERDÖNMEZ*, Doç. Dr. Neslişah RAKICIOĞLU*, Dr. Erdal EROĞLU**,
Dr. Oytun PORTAKAL***, Uzm. Biyolog Selime AYAZ****

ÖZET

Bu çalışma, 65 yaş üzeri Alzheimer tipi senil demanslı hastalar ile sağlıklı yaşlı bireylerin beslenme durumlarının karşılaştırılması ve bilişsel fonksiyon ile besin tüketimi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nöroloji Anabilim Dalı Demans Polikliniğine başvuran, Alzheimer tipi senil demans tanısı hekim tarafından yeni konmuş, toplam 20 yaşlı hasta (12 erkek, 8 kadın) ve toplam 20 sağlıklı yaşlı (7 erkek, 13 kadın) birey araştırma kapsamına alınmıştır. Bireylerin antropometrik ölçümleri kaydedilmiş, bioelektrik impedans analizi (BIA) yöntemi ile vücut bileşenleri ölçümü yapılmıştır. Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde mini mental durum muayene testi (MMSE) uygulanmış, bazı biyokimyasal parametrelere bakılmış ve bir günü hafta sonuna gelecek şekilde bireylerin birbirini izleyen 3 günde besin tüketim kayıtları alınmıştır. Ayrıca bireylerin fiziksel aktivite durumları da değerlendirilmiştir. MMSE testi sonuçları Alzheimer hasta grubunda 18.3 ± 0.56 puan, kontrol grubunda ise 27.3 ± 0.36 puandır ($p < 0.05$). Besin tüketimi sonuçlarına göre, sadece Alzheimer ve kontrol grubundaki erkek bireylerin karbonhidrat, demir (Fe^{+2} - hem) ve sodyum tüketimleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Fiziksel aktivite, bazal metabolik hız (BMH) ve günlük toplam enerji harcaması açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Yine

her iki gruptaki bireylerin MMSE testi puanı ile enerji ve besin öğeleri tüketimleri arasında, önemli bir ilişki bulunmamıştır. Alzheimerlı hasta ve kontrol gruplarındaki erkek bireylerin bel-kalça çevresi (cm), triseps deri kıvrım kalınlığı (mm), vücut yağ kütlesi (kg) ve vücut suyu (%) değerleri arasındaki farklar, istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Alzheimerlı hasta grubundaki kadın bireylerin alkalin fosfataz, total protein, albümin ve transferrin düzeyleri, erkek bireylerin ise serum B12 vitamini düzeyi kontrol grubundan farklı bulunmuştur ($p < 0.05$). Genelde Alzheimer hastalarının transferrin, pre-albümin ve serum B12 vitamini düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubundaki bireylerde serum homosisteini ile B12 vitamini düzeyleri ($r = -0.642$, $p < 0.01$), Alzheimer hasta grubunda ise MMSE testi değerleri ile serum homosistein düzeyleri ($r = -0.606$, $p < 0.01$) ters yönde ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada Alzheimer hastalarında tanı yeni konmuş olduğundan; serum B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin özellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde izlenmesi ve bu hastalarda her dönemde yeterli ve dengeli beslenmelerinin sağlanmasının yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Alzheimer, beslenme, B12 vitamini, folik asit, homosistein, beden bileşimi

ABSTRACT

The determination of nutritional status of patients with Alzheimer type senile dementia

This study was carried out to determine the nutritional status and the relationship between cognitive functions and food consumption of patients with Alzheimer type senile dementia. The study was conducted on 20 elderly patients (12

* Hacettepe Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

** Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nöroloji Anabilim Dalı

*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Patoloji

Laboratuvarı

**** Türkiye Yüksek İhtisas Araştırma ve Uygulama Hastanesi,

Hematoloji Bölümü

males, 8 females) with new diagnosis of Alzheimer type senile dementia who were admitted to the Dementia Clinic of Gülhane Military Medical Academy Neurology Department and 20 healthy elderly individuals (7 male, 13 female). A questionnaire and an evaluation of the cognitive functions using a mini mental status examination (MMSE) test were applied to all participants. Anthropometric measurements, body composition with bioelectric impedance analysis (BIA) and biochemical analysis were performed and consecutive 3 day food consumption with physical activity records were obtained for all participants. MMSE test values were 18.3 ± 0.5 points in Alzheimer disease patients, but were 27.3 ± 0.3 points in the control group ($p < 0.05$). According to food consumption only the differences between carbohydrate, heme iron and sodium consumption of Alzheimer disease patients and control group were found to be statistically significant ($p < 0.05$). There were no significant differences between the two groups in physical activity, basal metabolic rate (BMR) and total energy expenditure ($p > 0.05$). In addition, no significant correlations were found between MMSE test values and energy and nutrient consumptions in these two groups. However, it was found that waist and hip circumference (cm), triceps skinfold thickness (mm), body fat mass (kg) and body water (%) ($p < 0.05$) were different between the two groups of males and this was statistically important. According to biochemical analysis, serum alkaline phosphatase, total protein, albumin, transferrin levels of women and serum vitamin B12 levels of men were significantly different in both groups ($p < 0.05$). In general, it was found that serum transferrin, prealbumin and serum vitamin B12 levels in Alzheimer disease patients were significantly higher than the control group ($p < 0.05$). There were negative correlations between serum homocysteine and serum vitamin B12 levels in controls ($r = -0.642$, $p < 0.01$) and between MMSE test values and serum homocysteine levels in the Alzheimer disease patients group ($r = -0.606$, $p < 0.01$). According to the findings of this study, it was concluded that monitoring serum vitamin B12 and folic acid levels and management of balanced nutrition at all stages of the Alzheimer disease would be beneficial.

Key words: Alzheimer, nutrition, vitamin B12, folic acid, homocysteine, body composition

GİRİŞ

Demans, tüm dünyada özellikle yaşlı nüfusu etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Her iki cinsiyeti, tüm sosyo ekonomik ve etnik grupları etkilemektedir (1,2). Demans, yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu değil, yaşla ilgili bazı hastalıkların bir semptomudur (1). Kişinin günlük aktivitelerini ve yaşam kalitesini etkileyebilen birden çok bilişsel bozukluklarla karakterizedir (2). Demansın en yaygın şekli Alzheimer hastalığıdır (3). Altmış beş yaş ve üzeri olan tüm bireylerin yaklaşık %6-8'inde Alzheimer hastalığı görülmekte ve hastalığın prevalansı artmaktadır (4).

Beslenme, Alzheimer hastalığında koruyucu olarak rol oynayan etmenlerden biridir (4). Alzheimer hastalığında, etiyojisi bilinmeyen ağırlık kaybı, dolayısıyla düşük beden kütle indeksi (BKİ) söz konusudur (5). Ancak bütün çalışmalar bu bulguyu desteklememektedir (6). Alzheimer'da besine karşı ilgisizlik, gereksinim duyulan besinin tanınmasında bozukluk, yemek yemenin unutulması, yemek yemenin doğru olarak yapılmaması ve ağızda besinlerin biriktirilmesi gibi davranış bozukluklarına sıklıkla rastlanılmaktadır (7).

Bu araştırma; toplumda risk grubu içerisinde yer alan 65 yaş ve üzeri Alzheimer tipi senil demanslı yaşlı hastalar ile sağlıklı yaşlı bireylerin beslenme düzeylerinin karşılaştırılması ve bilişsel fonksiyon ile besin tüketimi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla planlanıp yürütülmüştür.

ARAŞTIRMA YÖNTEMİ ve ARAÇLARI

Araştırma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Nöroloji Anabilim Dalı Demans Polikliniğine başvuran, Alzheimer tipi senil demans tanısı hekim tarafından konmuş (2,8,9), yaş ortalaması ($x \pm Sx$) 70.2 ± 1.3 yıl olan 20 hasta (12 erkek, 8 kadın) ve 73.5 ± 1.5 yıl olan 20 sağlıklı birey (7 erkek, 13 kadın) üzerinde yapılmıştır. Vitamin-mineral kullanan bireyler kan parametrelerinin etkilenebileceği düşünce-

siyle çalışma kapsamına alınmamıştır. Kontrol grubundaki yaşlılar kronik hastalığı (diyabet, kronik böbrek yetmezliği, inme vb.) olmayan gönüllü bireyler arasından seçilmiştir. Araştırmaya katılan bireylere ilişkin genel bilgilerin toplanabilmesi için anket formu uygulanmıştır. Her iki gruptaki yaşlıların antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı-kg, boy uzunluğu-cm, triseps deri kıvrım kalınlığı-TDKK-mm, üst orta kol çevresi-ÜOKÇ-cm, bel ve kalça çevresi-cm ölçümleri) alınmış ve Bodystat 1500 (Bodystat Ltd; Isle of Man, UK) model alet kullanılarak biyoelektrik impedans analizi (BIA) ile vücut bileşenleri (toplam vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, vücut su miktarı) ölçülmüştür.

Besin tüketim durumunun saptanmasında bir günü hafta sonuna gelecek şekilde birbirini izleyen 3 günde "bireysel besin tüketimi yöntemi" kullanılmıştır (10). Tüketilen besinlerden sağlanan enerji ve diğer besin öğelerinin miktarı, besinlerin bileşim cetvelleri kullanılarak hesaplanmıştır (11,12). Yeterlilik durumunun değerlendirilmesinde ise bu yaş grubu için önerilen günlük besin ögesi (RDA: Recommended Dietary Allowences) verileri kullanılmıştır. Yaşlılar için önerilen RDA değerlerinin %<67'sini karşılama durumu "yetersiz", %67-133'sini karşılama durumu "yeterli", %>133'ünü karşılama durumu ise "fazla" olarak kabul edilmiştir (13). Fiziksel aktivite karşılığında harcanan enerjinin saptanmasında bireylerin günlük gruplandırılmış fiziksel aktivite türleri ve süreleri kaydedilmiştir. Fiziksel aktivite için harcanan enerjinin hesaplanmasında kaydedilen aktivite süreleri, aktivitelerin enerji değerleri ve vücut ağırlıkları ile çarpılmıştır (14). Schofield denklemi kullanarak bazal metabolik hız için harcanan enerji değeri bulunmuştur (10). Toplam enerji harcaması ise; fiziksel aktivite, bazal metabolik hız ve besinlerin termik etkisi için harcanan enerji değeri (karma diyetle BMH'nın % 10'u) toplanarak hesaplanmıştır. Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde mini mental durum muayene testi (MMSE) hekim ve psikolog tarafından uygulanmıştır. 0-9 puan ağır bilişsel bozukluk; 10-19 puan orta bilişsel bozukluk; 20-23 puan hafif bilişsel bozukluk ve 24-30 puan

normal olarak değerlendirilmiştir (15).

Araştırmaya katılan tüm bireylerin açlık kan örnekleri alınmıştır. Toplanan örneklerde; hemoglobin, hematokrit, glikoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, total protein, albümin, sodyum, potasyum, alkalen fosfataz, total kalsiyum, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, çinko, magnezyum, trigliserit, kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL kolesterol, vitamin B12, folik asit, ferritin değerlerine Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biyokimya Laboratuvarında; prealbümin, transferrin değerlerine Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Patoloji Laboratuvarında; total homosistein değerlerine ise Türkiye Yüksek İhtisas Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji Bölümünde bakılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesi, Windows ortamında SPSS 10.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. İki gruba ilişkin veri ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenler "İki Ortalama Arası Farkın Önemlilik Testi" ile, normal dağılım göstermeyenler "Mann-Whitney U testi" testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren verilere ait t değerleri ile, normal dağılım göstermeyen verilere ait U değerleri tabloda gösterilmiştir. Sürekli iki değişken arasındaki ilişki "Sperman Korelasyon Katsayısı" hesaplanarak bulunmuştur (16).

BULGULAR

Araştırmaya katılan Alzheimer hastalarının %35.0'i ilkökul mezunudur. Kontrol grubunda bu oran % 15.0'tir. Kontrol grubundaki bireylerin çoğunluğu (%50.0) lise düzeyinde eğitim almışlardır. Alzheimer hastası olan erkek bireylerin %91.7'si emekli iken, kontrol grubunda bu oran %85.7'dir. Hasta grubundaki kadınların %50'si, kontrol grubundaki kadınların ise tamamı ev hanımıdır.

Alzheimer hasta grubundaki bireylerin %35.0'i hafif ve %65.0'i orta düzeyde bilişsel bozukluğa sahiptir. Kontrol grubundaki bireylerin tamamının MMSE değeri normal sınırlar

Tablo 1. Bireylerin enerji ve besin öğelerini tüketim düzeyleri ortalaması (\bar{x}) ve standart hata ($S\bar{x}$) değerleri

Enerji ve Besin Öğeleri	ERKEK (n:19)			KADIN (n:21)			Önemlilik Testi		
	Alzheimer (n:12)		Kontrol (n:7)	Alzheimer (n:8)		Kontrol (n:13)	Önemlilik Testi		
	\bar{x}	$S\bar{x}$	\bar{x}	\bar{x}	$S\bar{x}$	\bar{x}	$S\bar{x}$	\bar{x}	
Enerji (kkal) ¹	2242	154.85	1741	170.27	131.14	1938	101.50	t:0.706	
Protein (g) ¹	82.4	7.17	65.3	5.97	6.10	70.2	4.13	t:0.976	
Hayvansal Protein (g) ¹	44.1	4.51	35.0	3.86	5.97	38.0	2.98	t:1.051	
Bitkisel Protein (g) ¹	38.3	3.68	30.3	3.53	1.72	32.2	3.95	t:0.165	
Yağ (g) ¹	61.6	3.88	56.6	4.49	6.78	62.3	3.76	t:0.918	
Hayvansal Yağ (g) ²	30.0	3.08	29.0	3.87	4.94	31.4	3.30	U:50.0	
Bitkisel Yağ (g) ¹	31.6	2.64	27.6	2.42	3.73	30.9	3.95	t:1.079	
Doymuş Yağ Asitleri (g) ¹	8.44	0.98	7.52	1.00	1.08	7.81	0.90	t:0.965	
Tekli Doymamış Y.A (g) ¹	13.60	1.53	13.99	1.56	1.92	13.46	1.81	t:0.636	
Çoklu Doymamış Y.A (g) ²	4.02	0.62	4.02	1.27	1.72	5.41	0.59	U:42.0	
Kolesterol (mg) ¹	209	45.27	152	19.75	17.47	171	22.46	t:1.152	
Karbonhidrat (g) ¹	343.3	27.78	246.3	29.96	14.07	278.4	18.66	t:0.176	
Posa (g) ¹	6.5	0.85	5.4	0.3	0.42	5.9	0.66	t:0.446	
Kalsiyum (mg) ¹	781	88.78	654	66.97	106.76	720	60.04	t:0.316	
Fosfor (mg) ¹	1142	104.95	970	69.69	105.26	1009	70.14	t:0.581	
Demir (mg) ¹	12.0	0.99	10.9	0.79	0.77	11.7	1.08	t:0.632	
Hem demir (mg) ¹	6.4	0.67	3.6	0.76	0.83	5.1	0.69	t:0.568	
Bakır (mg) ¹	1.74	0.18	1.39	0.14	0.08	1.50	0.15	t:0.307	
Çinko (mg) ¹	8.6	0.81	7.7	0.78	0.94	7.4	0.57	t:0.855	
Magnezyum (mg) ²	260	24.09	233	17.25	17.47	234	18.86	U:50.0	
Potasyum (mg) ¹	2539	262.73	2324	183.94	167.75	2449	174.67	t:0.506	
Sodyum (mg) ¹	2261	216.13	1471	226.49	91.84	1761	177.03	t:0.352	
A Vitamini (IU) ²	6060	791.03	6625	1071.83	2188.56	7303	1206.79	U:45.0	
C Vitamini (mg) ²	153	22.97	135	14.51	17.59	144	17.82	U:46.0	
Folik Asit (mcg) ¹	220	26.30	188	16.77	11.21	199	17.87	t:0.147	
B ₁₂ Vitamini (mcg) ²	2.6	0.21	1.9	0.21	3.88	5.3	2.56	U:44.0	
Tiamin (mg) ¹	1.08	0.11	0.91	0.07	0.08	0.96	0.07	t:0.381	
Riboflavin (mg) ²	1.30	0.13	1.20	0.11	0.19	1.17	0.10	t:0.955	
Niasin (mg) ¹	13.8	1.53	13.4	2.44	1.03	11.4	0.87	U:39.0	

¹ İki Ortalama Arası Farkın Önemlilik Testi² Mann Whitney U Testi

* p<0.05

Tablo 2. Alzheimer ve kontrol grubundaki bireylerin enerji ve besin öğelerinin RDA'ya göre değerlendirilmesi (13)

	Alzheimer Hasta Grubu (n:20) RDA (%)										Kontrol Grubu (n:20) RDA (%)																
	%<67			%67-133			%>133			Toplam (n:20)			%<67			%67-133			%>133			Toplam (n:20)					
	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	\bar{x}	SX	S	%	S	%	S	%	S	%	\bar{x}	SX	S	%	S	%	\bar{x}
Enerji (kkal)	2	10.0	17	85.0	1	5.0	1	5.0	101.7	4.92	2	10.0	17	85.0	1	5.0	92.8	5.10									
Protein (g)	-	-	8	40.0	12	60.0	140.2	8.60	5	25.0	11	55.0	4	20.0	127.6	7.36											
Vitamin A (mcg)	1	5.0	5	25.0	14	75.0	239.7	38.56	-	-	5	25.0	15	75.0	272.3	35.18											
Vitamin C (mg)	-	-	3	15.0	17	85.0	238.2	25.63	-	-	2	10.0	18	90.0	234.6	20.71											
Tiamin (mg)	3	15.0	15	75.0	2	10.0	94.5	6.23	4	20.0	15	75.0	1	5.0	89.1	5.51											
Riboflavin (mg)	3	15.0	14	70.0	3	15.0	100.9	8.50	4	20.0	15	75.0	1	5.0	93.3	6.14											
Niasin (mg)	3	15.0	15	75.0	2	10.0	93.8	6.76	6	30.0	13	65.0	1	5.0	88.1	6.92											
Folik Asit (mcg)	4	20.0	11	55.0	5	25.0	109.4	8.11	2	10.0	15	75.0	3	15.0	105.7	7.48											
Vitamin B ₁₂ (mcg)	2	10.0	10	50.0	8	40.0	220.0	81.11	2	10.0	12	60.0	6	30.0	205.2	84.14											
Kalsiyum (mg)	7	35.0	10	50.0	3	15.0	96.3	8.14	5	25.0	14	70.0	1	5.0	87.1	5.63											
Fosfor (mg)	7	35.0	10	50.0	3	15.0	139.7	9.28	5	25.0	14	70.0	1	5.0	124.4	6.34											
Magnezyum (mg)	7	35.0	13	65.0	-	-	77.5	4.80	7	35.0	12	60.0	1	5.0	77.6	4.98											
Demir (mg)	1	5.0	12	60.0	7	35.0	115.1	6.71	6	30.0	10	50.0	4	20.0	114.2	7.47											
Çinko (mg)	12	60.0	8	40.0	-	-	61.9	4.60	14	70.0	6	30.0	-	-	58.1	3.69											

Tablo 3. Bireylerin günlük fiziksel aktivite ve toplam enerji harcaması ortalaması (\bar{x}) ve standart hata ($S\bar{x}$) değerleri

Enerji Harcaması (kcal/gün)	ERKEK (n:19)			KADIN (n:21)			Önemlilik Testi			
	\bar{x}	$S\bar{x}$	Kontrol (n:7)	Önemlilik Testi	Alzheimer (n:8)	Kontrol (n:13)				
BMH ¹	1365	47.16	1468	27.79	t:-1.563	1242	28.63	1276	22.73	t:-0.918
Fiziksel Aktivite Harcaması ¹	612	32.59	711	24.17	t:-2.116	635	55.15	607.4	32.56	t:0.461
Toplam Enerji Harcaması ¹	2113	74.14	2326	38.47	t:-2.074	2001	82.20	2011	47.60	t:-0.107

¹ İki Ortalama Arası Farkın Önemlilik Testi

(BMH: Bazal Metabolizma Hızı)

Tablo 4. Bireylerin antropometrik ve BIA ölçümü ortalaması (\bar{x}) ve standart hata ($S\bar{x}$) değerleri

	ERKEK (n:19)			KADIN (n:21)			Önemlilik Testi			
	\bar{x}	$S\bar{x}$	Kontrol (n:7)	Önemlilik Testi	Alzheimer (n:8)	Kontrol (n:13)				
Ağırlık (kg) ¹	66.0	4.03	75.2	2.38	t:-1.563	64.9	3.18	68.6	2.53	t:-0.918
Boy (cm) ¹	163.0	1.34	165.1	2.99	t:-0.750	151.1	2.41	151.7	2.04	t:-0.208
BKİ (kg/m ²) ¹	25.0	1.41	27.6	0.41	t:-1.383	28.3	0.99	29.9	1.22	t:-0.912
ÜOKÇ (cm) ²	25.5	1.08	28.4	0.57	U:20.0	29.3	0.73	29.2	0.65	U:51.5
Bel (cm) ¹	84.8	3.25	98.3	2.83	t:-2.805*	84.0	1.83	89.1	2.87	t:-1.283
Kalça (cm) ¹	94.5	2.37	104.1	2.40	t:-2.669*	104.1	2.23	105.8	1.63	t:-0.607
Bel/Kalça ¹	0.90	0.02	0.94	0.03	t:-1.584	0.81	0.02	0.84	0.02	t:-1.003
TDKK (mm) ¹	10.5	0.99	14.5	1.38	t:-2.347*	19.6	1.20	21.1	1.13	t:-0.861
Yağ Kütlesi (kg) ¹	20.3	1.42	24.5	1.52	t:-1.928*	30.0	1.21	32.4	2.12	t:-0.842
Yağsız Kütle (kg) ¹	45.7	3.27	50.7	1.91	t:-1.100	34.9	2.28	36.2	1.18	t:-0.563

¹ İki Ortalama Arası Farkın Önemlilik Testi² Mann Whitney U Test

* p<0.05

(BKİ: Beden kütle indeksi, ÜOKÇ: Üst orta kol çevresi, TDKK: Triseps deri kıvrım kalınlığı)

Tablo 5. Bireylerin biyokimyasal bulgularına ait ortalamaya (\bar{x}) ve standart hata (S.X) değerleri

	Alzheimer Hasta Grubu (n:20)		Kontrol Grubu (n:20)		Önemlilik Testi
	\bar{x}	S.X	\bar{x}	S.X	
Glukoz (mg/dL) ¹	85.6	2.26	92.6	3.79	U:155.0
Üre (mg/dL) ¹	39.5	2.71	34.8	1.78	t:1.462
Ürik asit (mg/dL) ¹	4.5	0.30	4.1	0.27	t:1.122
Kreatinin (mg/dL) ²	0.9	0.06	1.0	0.2	U:137.5
Trigliserit (mg/dL) ²	123.8	13.53	107.6	11.65	U:166.5
Kolesterol (mg/dL) ¹	201.2	8.84	190.1	7.16	t:0.976
HDL (mg/dL) ¹	44.8	1.22	46.0	1.96	U:196.0
LDL (mg/dL) ¹	137.8	8.68	122.6	7.63	t:1.315
VLDL (mg/dL) ²	23.8	2.19	21.6	2.28	U:167.5
Sodyum (mEq/L) ¹	139.7	0.71	139.7	0.77	t:0.048
Potasyum (mEq/L) ¹	4.2	0.11	4.3	0.12	U:174.0
Alkalen fosfataz (U/L) ²	75.5	5.31	83.1	6.29	U:168.0
Total protein (g/dL) ¹	6.9	0.13	6.9	0.11	t:0.089
Albümin (g/dL) ¹	4.1	0.07	4.2	0.07	t:-1.313
Transferrin (mg/dL) ²	333.9	23.0	281.0	12.14	U:126.5*
Prealbümin (mg/dL) ¹	27.4	1.06	23.6	1.01	t:2.592*
Magnezyum (mg/dL) ¹	2.1	0.07	2.0	0.07	t:0.922
Kalsiyum (mg/dL) ¹	9.2	0.14	9.4	0.09	t:0.816
Çinko (μ /dL) ¹	72.8	3.58	75.8	2.03	t:-0.716
Demir (μ /dL) ¹	80.1	7.85	72.3	5.69	t:0.802
Demir Bağlama (μ /dL) ¹	291.0	10.79	284.3	11.99	t:0.415
Ferritin (ng/mL) ²	52.0	9.16	74.0	14.00	U:156.0
Hemoglobin (g/dL) ¹	13.7	0.34	13.4	0.32	t:0.812
Hematokrit (%) ¹	41.0	0.98	39.6	0.93	t:0.994
Vitamin B ₁₂ (pg/mL) ²	385.6	38.0	268.7	40.95	U:108.5*
Folik Asit (ng/mL) ²	9.4	1.49	11.0	1.58	U:172.0
Total homosistein (μ mol/L) ²	15.7	1.13	14.0	0.97	U:156.0

¹ İki Ortalama Arası Farkın Önemlilik Testi² Mann Whitney U Test

* p<0.05

içerisinde bulunmuştur. MMSE testi puan ortalaması, Alzheimer hastalarında 18.3 ± 0.56 iken, bu değer kontrol grubunda 27.3 ± 0.36 'dır ($p < 0.05$).

Besin öğelerinin tüketim durumu incelendiğinde; enerji tüketimi açısından gruplar arasında farklılık olmamasına karşın ($p > 0.05$), erkek bireylerde karbonhidrat, hem demir ve sodyum tüketimleri Alzheimerlı hastalarda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 1). Her iki grupta da bireylerin MMSE testi değerleri ile enerji ve besin öğelerini tüketim miktarları arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Araştırmaya katılan bireylerin enerji ve besin öğeleri tüketiminin gereksinmeyi karşılama durumları Tablo 2'de gösterilmiştir. Her iki gruptaki bireylerin % 85.0'nin enerji alımlarının yeterli düzeyde olduğu (% 67-133) görülmüştür. Alzheimer hasta grubundaki bireylerin %35.0'i kalsiyum, magnezyum ve fosforu, % 60.0'i çinkoyu yetersiz tüketmektedir. Kontrol grubundaki bireylerin % 70.0'i çinkoyu, % 35'i magnezyumu, % 30.0'u demir ve niasini, % 25.0'i kalsiyum ve fosforu gereksinmenin altında tüketmektedir. Alzheimer hastalarının ancak % 50.0'si B12 vitamini, % 55.0'i folik asiti yeterli düzeyde tüketmektedir. Bu oran kontrol grubunda sırasıyla % 60.0 ve % 75.0'dir. Bununla birlikte Alzheimer hastalarının % 60.0'ında protein tüketimi gereksinmenin üzerinde bulunmuştur. RDA enerji ve besin öğeleri yeterlilik yüzde oranlarının ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Kontrol grubundaki yaşlıların bazal metabolizma hızı (BMH), fiziksel aktivite ve toplam enerji harcaması değerleri, Alzheimer hasta grubundan yüksek olmasına karşın, farklılık önemli bulunmamıştır (Tablo 3).

Alzheimer hasta grubundaki erkek bireylerin bel çevresi, kalça çevresi, TDKK, vücut yağ kütlesi değerleri kontrol grubundan belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4).

Alzheimer hastaları ile kontrol grubundaki bireylerin; transferrin (sırasıyla; 333.9 ± 23.0 mg/dL, 281.0 ± 12.14), prealbümin (sırasıyla; 27.4 ± 1.06 mg/dL, 23.6 ± 1.01 mg/dL), B12 vitamini (sırasıyla; 385.6 ± 38.0 pg/mL, 268.7 ± 40.95 pg/mL) düzeyleri istatistiksel açıdan belirgin şekilde farklıdır ($p < 0.05$) (Tablo 5).

Alzheimer hastası ve sağlıklı yaşlıların diyetle aldıkları besin öğeleri ile bu vitamin-minerallerin kan düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubundaki yaşlıların serum total homosistein düzeyleri ile B12 vitamini düzeyleri arasında ters yönde ilişki önemli bulunmuştur ($r = -0.642$, $p < 0.01$), Alzheimer hasta grubunda MMSE testi ve kan parametrelerinden sadece serum total homosistein düzeyleri ters yönde ilişkilidir ($r = -0.606$, $p < 0.01$).

TARTIŞMA

Alzheimer hastalarında demans nedeniyle yemek yemenin unutulması veya tekrar yenilmesi; bazı vakalardaki çiğneme-yutma güçlüğü gibi fiziksel faktörler beslenme durumunu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu durumda enerji ve diğer besin öğeleri yeterli tüketilememektedir. Ancak bu çalışmada besin öğelerinin tüketim durumu incelendiğinde, Alzheimer hasta ve kontrol grubu arasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Sadece hasta grubundaki erkeklerin kontrol grubundaki erkeklere göre karbonhidrat, hem demir ve sodyum tüketimi daha fazla bulunmuştur ($p < 0.05$). Sonuçlar benzer çalışmalarda enerji ve diğer besin öğelerinin tüketimi konusundaki veriler ile çelişkilidir. Besin öğelerinin tüketiminin Alzheimer hastalarında farklı olmadığını gösteren çalışmaların yanı sıra (17-20) enerji tüketiminin düşük (21) veya yüksek (22) olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmada genelde Alzheimer hasta grubundaki yaşlıların besin öğelerini tüketim durumları kontrol grubundaki yaşlılardan daha iyi bulunmuştur. Bu farklılığın hasta olmaları nedeniyle, Alzheimerlı yaşlıların beslenmesine, gerek aileleri gerekse bakıcıları tarafından özen gösterilmesinden kaynaklanabileceğini söyleyebiliriz.

Alzheimer ve kontrol grubundaki bireylerin enerji ve besin öğeleri alımları RDA ile karşılaştırıldığında bireylerin genel olarak enerji ve besin öğelerini yeterli düzeyde aldıkları saptanmıştır (Tablo 2). Yine bu çalışmada Alzheimer hastalarının % 60.0'nun protein tüketiminin gereksiniminin üzerinde olması, hastalıkları nedeniyle beslenmelerine özen gösterildiğinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Yapılan benzer bir çalışmada da Alzheimer hastaları ve kontrol grubunun enerji, protein ve mikro besin öğelerinin alım düzeylerinin çoğunluğunun RDA kriterlerine uygun olduğu saptanmıştır (17).

Alzheimer hastalarında dinlenme metabolik hızı ve fiziksel aktivite için enerji harcaması değerlerinin genellikle düşük olduğu gösterilmiştir. Çünkü bu bireyler aynı zamanda daha az metabolik aktif dokulara (yağsız vücut kütlesi gibi) sahiptirler (6). Nitekim bu çalışmada da biyoelektrik impedans analizi sonucunda istatistiksel açıdan önemli olmamakla birlikte yağsız vücut kitlesi miktarı Alzheimer hasta grubunda, kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (sırasıyla erkeklerde; 45.7 ± 3.27 'e karşın 50.7 ± 1.91 , kadınlarda; 34.9 ± 2.28 'e karşın 36.2 ± 1.18) (Tablo 4). Yapılan bir çalışmada, dinlenme metabolik hızı ve fiziksel aktivite enerji harcamasındaki düşüklüğe bağlı olarak, Alzheimer hastalarında günlük toplam enerji harcamasının sağlıklı yaşlı bireylere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (23). Bir başka çalışmada ise kontrol grubundaki bireyler ve Alzheimer hasta grubundaki bireylerin toplam günlük enerji harcaması arasında farklılık saptanmıştır (18). Benzer şekilde bu araştırmada da, toplam enerji harcaması açısından gruplar arasında farklılık yoktur Ancak, hastalığın erken aşamalarında meydana gelen enerji metabolizmasındaki bozukluklar Alzheimer hastalarında ağırlık kaybına neden olabilmektedir (18). Yapılan çalışmalar sınırlı olsa da, kaşeksi gelişen Alzheimer hastalarında açıklanamayan ağırlık kaybında, hipermetabolik durumun etkili olduğu gösterilememiştir (24).

Demanslı yaşlı hastalarda yavaş olarak ilerleyen ağırlık kaybı klinik açıdan önem taşımaktadır. Yeterli düzeyde enerji alan bireylerde meydana

gelen ağırlık kaybının açıklanması zordur. Ağırlık kaybı ile ilgili olarak; besin öğelerinin sinsi olarak ilerleyen malabsorpsiyonu, artmış enerji harcaması, biyolojik bozukluklar, vücut ağırlığının düzenlenmesindeki fonksiyon bozuklukları ve orta temporal korteks atrofi üzerine bir çok hipotez öne sürülmüştür. Alzheimer hastalarında günlük enerji harcamasındaki artış, fiziksel aktivite ve/veya dinlenme metabolik hız enerji harcamasındaki artışa bağlı olabileceği düşünülmektedir (25-27). Ancak bu çalışmada ağırlık takibi yapılmamakla birlikte Alzheimer hasta grubundaki yaşlıların ağırlık ve BKİ değerleri istatistiksel açıdan önemsiz olmasına karşın kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Ayrıca kontrol grubunda bel, kalça çevresi, TDKK, vücut yağ kitlesi hasta grubuna göre daha yüksektir ($p < 0.05$). Bu durum, fark önemsiz olsa da vücut ağırlığının Alzheimer hastalarında düşük olmasının nedenini açıklayabilir. Antropometrik ölçümlerin gerek Alzheimer hasta grubu gerekse kontrol grubunda farklılık göstermesi; bireylerin kaldıkları hastane, bakımevi, ev ortamı veya eşlik eden hastalıklardan etkilenebilmelerinden kaynaklanmaktadır (18,28,29).

Hasta grubunda bazı biyokimyasal bulguların (prealbumin, transferrin ve vitamin B12) kontrol grubundan yüksek olması, bu hastaların iyi beslenmesi nedeniyle enerji, hayvansal protein ve hem demir gibi besin öğelerinin yüksek düzeyde tüketilmesi ile açıklanabilir.

Yaşlı demansında ve aterosklerotik vasküler hastalıkların patogenezinde homosistein metabolik bir halkayı temsil etmektedir (30). Homosistein, protein yapısında yer almayan, sülfür içeren, metionin demetilasyonu sonucu S-adenozil türevlerinden oluşan bir ara üründür (31). Homosistein metabolizması; folat, B12 vitamini ve B6 vitamini metabolizmaları ile yakından ilişkilidir. Homosisteinin, yüksek plazma konsantrasyonu, metabolizmasının bozulduğunu göstermektedir (32). Bu vitaminlerin eksikliğinden dolayı homosisteinin metionine yetersiz metilasyonu; myelin, nörotransmitter ve membran fosfolipitlerinin sentezinde gerekli olan metil gruplarının yetersiz olmasına yol açmak-

tadır (33). Yüksek homosistein düzeylerinin yaşlılarda azalmış bilişsel performans ile bağlantısı eksitotoksiste ile de açıklanmaktadır. Bu durum; hiperhomosisteineminin fazla miktarda homosisteinik asit ve sistein sülfirik asit oluşumuna yol açması ve bu maddelerin N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörlerinin endojen agonistleri olarak etki etmelerine bağlanmaktadır. Hiperhomosisteineminin birden çok genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak oluştuğu ve yaşa bağlı dejenerasyon olayının bu duruma patogenetik bir zemin hazırladığı (vasküler ve/veya nörodejeneratif bozukluklar) bilinmektedir. Farklı psikogeriatric durumlarda yapılan sistemik çalışmalarda vitamin suplementasyonundan önce ve sonra homosistein düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir (34).

Alzheimerlı hastalarda serum total homosistein düzeyine ilişkin çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda, Alzheimer hastalarında total homosistein düzeyleri yüksek bulunmuştur (35-37). Oysa Ravaglia ve ark (38) ise yaptıkları çalışmada homosistein düzeylerinin, normal bireylerde ve Alzheimer hastalarında farklı olmadığını göstermişlerdir. Benzer şekilde bu araştırmaya katılan Alzheimerlı hastaların ve kontrol grubundaki yaşlıların serum total homosistein düzeyleri arasında da farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Bu araştırmaya katılan kontrol grubundaki bireylerin serum homosistein düzeyleri ile B12 vitamini düzeyleri arasında ters yönde önemli bir ilişki varken ($r = -0.642$, $p<0.01$) Alzheimer hastalarında böyle bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, Alzheimer hasta grubundaki bireylerin MMSE test puanı ile serum homosistein düzeyleri arasında, istatistiksel açıdan önemli ters yönde bir ilişki gözlenmiştir ($r = -0.606$, $p<0.01$). Alzheimerlı bireyler ve toplumda yaşayan yaşlılar üzerinde yapılan çalışmalarda bilişsel fonksiyon testlerindeki performans ile hiperhomosisteineminin ilişkili olduğu bulunmuştur (39, 40). Yapılan bir çalışmada ise tersi olarak hem sağlıklı yaşlıların hem de Alzheimer hastalarının total homosistein düzeyleri ile MMSE skoru arasında bir ilişki bulunamamıştır (41).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, Alzheimer hastalarında tanı yeni konmuş olduğundan uygun beslenme düzeyine sahip oldukları ve beslenme desteğinin gerekli olmadığı saptanmıştır. Ancak hastalar takip edilerek hastalığın ilerleyen dönemlerinde periyodik olarak bireylerin antropometrik ölçümleri, kan parametreleri ve besin tüketim durumlarına göre yeniden değerlendirme yapılması ve her hasta için ayrı bir beslenme programının planlanması uygun olacaktır.

Alzheimer hastalığı tanısı konulan yaşlılarda beslenme durumunun pratik olarak değerlendirmesinde ağırlık takibinin yapılması önem taşımaktadır. İlerleyen dönemlerde ciddi düzeylere ulaşabilecek ağırlık kayıplarını en aza indirmek için hastaların yeterli ve dengeli beslenmeleri sağlanmalı, yaşam kaliteleri arttırılmaya çalışılmalıdır. Besinin ağızda tutulması, yutma ve çiğnemenin unutulması, besinin dışarı çıkartılması, besin alımının red edilmesi gibi yemek yeme problemlerinden dolayı malnütrisyon ve dehidratasyon gelişebilir. Bu durumlarda hastalar enerji ve besin öğeleri gereksinimlerini karşılayabilmek için enteral gerekirse parenteral olarak beslenmelidir. Hastaların yakınları ve kurumlarda bulunan bakıcılar, hastaların beslenmesi konusunda eğitilmelidir. Yaşlılarda demansın önlenmesi için serum B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin izlenmesi yararlı olabilir. Yetersizlik durumlarında bu vitaminlerin takviyesi bilişsel fonksiyonların düzenlenmesinde yardımcı olacaktır. Ayrıca bu çalışmada antioksidan vitaminlerin düzeylerine bakılmamasına karşın, hastalığın erken evresinde E vitamini gibi ek antioksidanların alımının artması hastalık belirtilerinin ilerlemesini yavaşlatacağı düşünülmektedir. Bu nedenle hastalık belirtileri başlarken ek E vitamini verilmesi ve diyetin antioksidan içeriğinin artırılması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. Nöroloji Ders Notları. 3.Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara 1998.
2. Villareal DT, Morris JC. The diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease Review* 1998; 3: 142-152.
3. Coni N, Davison W, Webster S. Ageing the Facts. Oxford University Press, Oxford 1992.
4. Nourhashemi F, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Ghisolfi A, Ousset PJ, Grandjean H, Grand A, Pous J, Vellas B, Albaredo JL. Alzheimer disease: protective factors. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl): 643-9.
5. Ortega GR., Guyonnet S, Ousset PJ, Nourhashemi F, Vellas B. Weight loss in Alzheimer's disease and resting energy expenditure (REE), a preliminary report. *J Am Geriatric Soc* 1997; 45(11): 1414-1415.
6. Poehlman ET, Dvorak RV. Energy expenditure, energy intake, and weight loss in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl): 650-5.
7. Wahlqvist ML. Requirements in maturity and ageing. in: Wahlqvist ML (eds.). *Food and Nutrition*. Allen & Unwin Pty. Ltd, Australia, 1997: 317-328.
8. Cummings, JL, Khachaturian, ZS. Definitions and diagnostic criteria. In: Gauthier S (eds.). *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*. Martin Dunitz Ltd., second edition, London, 1999: 3-15.
9. Henderson, AS. Dementia. World Health Organization, Geneva, 1994.
10. Pekcan, G. Hastanın beslenme durumunun saptanması. in: Baysal A, Bozkurt N, Pekcan G, Besler HT, Aksoy M, Kutluay Merdol T, Keçecioglu S, Mercanligil SM (eds). *Diyet El Kitabı*. 3. Baskı, Hatiboğlu Yayınevi, Ankara, 1999: 61-106.
11. Baysal A, Keçecioglu S, Arslan P. ve ark. Besinlerin Bileşimi. *Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını*: 1, Yeniçağın Basın-Yayın, Ankara, 1991.
12. Paul AA, Southgate DAT. McCance and Widdowson's *The Composition of Foods*. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1988.
13. Food and Nutrition Board Recommended Dietary Allowances (RDA), National Academy Press, Washington, 1989.
14. World Health Organization, Energy and Protein Requirements, Report of Joint FAO/WHO/UNU Expert Committee, WHO, Geneva, 1985.
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98.
16. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. *Biyostatistik*. Özdemir Yayıncılık, 4. Baskı, Ankara. 1993.
17. Winogard CH, Jacobson DH, Butterfield GE, Cragen E, Edler LA, Taylor BS, Yesavage JA. Nutritional intake in patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1991; 5(3): 173-80.
18. Niskanen L, Pürainen M, Koljonen M, Uusitupa M. Resting energy expenditure in relation energy intake in patients with Alzheimer's disease, multi-infarct dementia and in control women. *Age and Ageing* 1993; 22: 132-137.
19. Dvorak RV, Poehlman ET. Appendicular skeletal muscle mass, physical activity, and cognitive status in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51(5): 1386-90.
20. Litchford MD, Wakefield LM. Nutrition intakes and energy expenditures of residents with senile dementia of the Alzheimer's type. *J Am Diet Assoc* 1987; 87: 211-13.
21. Spindler AA, Renvall MJ, Nichols JF, Ramsdell JW. Nutritional status of patients with Alzheimer's disease: a 1-year study. *J Am Diet Assoc* 1996; 96(10): 1013-8.
22. Renvall MJ, Spindler AA, Ramsdell JW, Paskvan M. Nutritional status of free-living Alzheimer's patients. *Am J Med Sci* 1989; 298(1): 20-7.
23. Poehlman ET, Toth MJ, Goran MI, Carpenter WH, Newhouse P, Rosen CJ. Daily energy expenditure in free-living non-institutionalized Alzheimer's patients: a doubly labeled water study. *Neurology* 1997; 48 (4): 997-1002.
24. Poehlman, ET, Dvorak, RV. Energy expenditure in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 1998: 2(2), 115-8.
25. Franklin CA, Karkeck J. Weight loss and senile dementia in an institutionalized elderly population. *J Am Diet Assoc* 1989; 89, 790-2.
26. Guyonnet S, Nourhashemi F, Ousset PJ, Glisezinki I, Riviere D, Albaredo JL, Vellas B. Alzheimer's disease and nutrition (abs). *Rev Neurol (Paris)* 1999: 155(5), 343-9.
27. Guyonnet S, Nourhashemi F, Reyes-Ortega G, Glisezinki I, Adoue D, Riviere D, Vellas B. Weight loss in patients Alzheimer-type dementia (abs). *Rev Med Interne* 1997: 18(10), 776-85.
28. Singh S, Mulley GP, Losowsky MS. Why are Alzheimer patients thin?. *Age and Ageing* 1988; 17: 21-28.
29. Burns A, Marsh A, Bender DA. Dietary intake and clinical, anthropometric and biochemical indices of malnutrition in elderly demented patients and non-demented subjects. *Psychological Medicine* 1989; 19: 383-391.
30. Parnetti L, Bottiglieri T, Lowenthal D. Role of homocysteine in age-related vascular and non-vascular diseases (abs). *Ageing (Milano)* 1997; 9 (4):241-257.
31. Woodside JV, Yarnell JW, McMaster D, Young IS, Harmon DL, McCrum EE, Patterson CC, Gey KF, Whitehead AS, Evans A. Effect of B-group vitamins and antioxidant vitamins on hyperhomocysteinemia: a double-blind, randomized, factorial design, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 858-866.
32. Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl): 614-20.
33. Ravaglia G, Forti P, Muscari A, Sacchetti L, Arnone G, Nativio V, Talerico T, Mariani E. Homocysteine and cognitive function in healthy elderly community dwellers in Italy. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 668-73.
34. Yener G. Alzheimer tipi demansta moleküler fizyopatoloji ve ilişkili tedavi erişimleri. *Aktüel Tıp Dergisi* 1999; 4(10): 565-569.

35. Joosten E, Lesaffre E, Riezler R, Ghekiere V, Dereymacker L, Pelemans W, Dejaeger E. Is metabolic evidence for vitamin B12 and folate deficiency more frequent in elderly patients with Alzheimer's disease? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52 (2): 76-79.
36. Leblhuber F, Walli J, Artner-Dworzak E, Vrecko K, Widner B, Reibnegger G, Fruchs D. Hyperhomocysteinemia in dementia. *J Neural Transm* 2000; 107(12): 1469-74.
37. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55(11): 1407-8.
38. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Vettori C, Grossi G, Bargossi AM, Caldarera M, Franceschi C, Facchini A, Mariani E, Cavalli G. Elevated plasma homocysteine levels in centenarians are not associated with cognitive impairment. *Mechanisms of Ageing and Development* 2001; 121: 251-261.
39. Bell IR, Edman JS, Selhub J, Morrow FD, Marby DW, Kayne HL, Cole JO. Plasma homocysteine in vascular disease and in nonvascular dementia of depressed elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 386-390.
40. McCaddon A, Davies G, Hudson P, Tandy S, Cattell H. Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13(4): 235-239.
41. Riggs KM, Spiro III A, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B12, vitamin B6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the normative aging study. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 306-314.