

ALZHEİMER HASTALIĞINDAN KORUNMADA BESLENME

Prof. Dr. Ayşe BAYSAL*
Editörden

ÖZET

Alzheimer hastalığı, diğer kronik hastalıklar gibi uzun süre belirti vermeden yavaş yavaş gelişen kronik bir hastalıktır. Oksidatif stresin artışı ile ilintili yaşlanma, hastalığın ortaya çıkmasında önemli faktördür. Araştırma verileri hastalığın patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığını ve bazı B vitaminlerinin, belirtilerin ortaya çıkış hızını azaltıcı etki yaptığını işaretlemektedir. Bu nedenle, klinik belirtilerin ortaya çıkmasından önce bedenin antioksidan ve bazı B vitaminleri (B₁₂, B₆ ve folik asit) durumunu üst düzeyde tutacak bir beslenme, hastalıktan korunma veya belirtilerin ortaya çıkışını geciktirme açısından yarar sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı, beslenme, serbest radikaller, oksidasyon stresi, antioksidanlar

ABSTRACT

Alzheimer Disease and Nutrition

Alzheimer disease is likely similar to other chronic diseases that have long preclinical period. Aging, with its associated increase in oxidative stress is important factor for development of the disease. Research findings suggest that oxidative stress plays important role in the pathogenesis of disease and some of the B vitamins (B₁₂, B₆ and folic acid) may have preventing effect for development of symptoms. There fore in the preclinical period, diet rich in antioxidants and B vitamins may have beneficial effect in the prevention or delaying the symptoms occurrence.

Key Words: Alzheimer disease, nutrition, free radicals, oxidative stress, antioxidants

GİRİŞ

Yaşlılıktaki bunama belirtilerinin yarısından çoğunun nedeni Alzheimer hastalığıdır. Epidemiyolojik verilere göre 65 yaş üstü bireylerin %6-8'i Alzhe-

imer'dan etkilenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde hastalık prevalansı 65 yaş üstündeki nüfusta %10'un üzerindedir. Bu ülkede 4 milyona yakın insanın bu hastalıktan etkilendiği, bu sayının 2040 yılında 9 milyona ulaşacağı tahmin edilmiştir. Çok yaşlı (85 yaş ve üstü) nüfusta hastalık prevalansının %25-45 aralığında değiştiği, yaşam süresi uzadıkça hastalık prevalansının da arttığı bildirilmiştir (1). Bu hastalığın ekonomik maliyetinin kalp hastalığı ve kanserden daha yüksek olduğu, hastalıktan korunma veya oluşumunun geciktirilmesiyle bireyin yaşam kalitesinin yükseltilebileceği ve ekonomik maliyetin düşürülebileceği ileri sürülmüştür.

Alzheimer hastalığının oluşum süreci üzerinde yapılan araştırmaların sonuçları, bazı risk faktörlerinin önlenmesiyle hastalıktan belirli ölçüde korunulabileceğini veya belirtilerin ortaya çıkışının geciktirilebileceğini işaretlemektedir. Birçok hastalıkta olduğu gibi bu hastalıkta da risk faktörlerinin başında beslenme gelmektedir. Bu yazıda hastalıkla ilgili beslenme faktörleri gözden geçirilecektir.

Hastalığın Oluşumunda Oksidatif Stresin Rolü

Alzheimer hastalığı, yaşla ilintili ve gittikçe ilerleyen unutkanlık ve bilişsel işlev yetersizliğiyle karakterize sinir bozukluğudur. Hastalığın gelişiminde amiloid öncüsü protein sentezindeki farklılaşma sonucu β-amiloidin aşırı üretimi veya toplanmasının rol oynadığı hipotezi genelde kabul görmektedir. β-amiloidin oluşumunu arttıran genler tanımlanmıştır. Hastalıkta apolipoprotein (apo) E-4 genotipin önemli risk faktörü olduğu, diğer genlerde olduğu gibi bunun da amiloid birikimini arttırdığı belirlenmiştir. β-amiloidin serbest radikal oluşumunu indükleyerek sinir hücrelerinin lipid, protein ve DNA'sında hasara yol açtığı ileri sürülmüştür (2). Alzheimer'lı hastaların beyin hücrelerinin mitokondrial DNA'sında ve az oranda da çekirdek DNA'sında oksidasyon ürünleri saptanmıştır. Benzer şekilde hastalıklı beyin hücrelerinde lipid peroksidasyon ürünlerinden malonaldehid, peroksinitrit, ilerlemiş glikozilasyon son ürünleri [Advanced Glycosylated Endproducts (AGE'ler)]

* Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

gösterilmiştir. Bu veriler β -amiloide ek olarak diğer bazı tepkimelerin de oksidatif stresi indüklediğini işaretlemektedir.

Reaktif oksijen türleri, hücre zarı fosfolipidlerinin yıkımıyla toksik ögelerin oluşmasına neden olur. Bunlardan 4-hidroksinonenal konsantrasyonunun Alzheimer'lı hastalarda yükseldiği belirlenmiştir. Bu öge sinir hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır. Aynı şekilde hastalarda F2-isoprüstan düzeyi de yükselmektedir. Bu bileşik siklooksigenaz enziminden bağımsız serbest radikallerin katalize ettiği araşidonik asitin peroksidasyonu sonucu oluşur (3).

Protein glukozlaşması yaşlılıktaki birçok patolojik durumla ilintilidir. Protein glukozlaşması enzim katalizörlüğü olmadan şekerin serbest aminoasitle birleşmesi ile oluşur ve Maillard tepkimesi olarak bilinir. Glukozlaşmış proteinin oksidasyonu ile AGE'ler oluşur. Bazı araştırmalar, Alzheimer hastalığında β -amiloid ve taurin gibi 2 önemli proteinde AGE'lerin varlığını göstermiştir. Buna göre AGE'ler hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (4). Serbest radikallerin protein glukozlaşmasındaki rolü diğer araştırmacılar tarafından da kabul edilmekle birlikte β -amiloidin glukozlaşmasının daha geç bir süreç olduğu, AGE'ler ve serbest radikallerin birlikte yarattıkları oksidatif stresin hastalığın patogenezinde rol aldığı bildirilmiştir (5).

Birçok serbest radikal Alzheimer hastalığı ile ilintili bulunmuştur. Bunlar arasında hidroksi radikali ve süperoksit peroksinitrit yer almaktadır. Hastaların beyinlerinde bu tür serbest radikaller belirlenmiştir. Hastalığın oluşmasında serbest radikallerin rolü şöyle açıklanmaktadır:

1. Sinir hücreleri serbest radikallere karşı duyarlıdır.
2. Yaşın, hastalığın başlıca risk faktörü olması birikimli serbest radikal etkisi ile ilintilidir.
3. Hastalıklı beyinde serbest radikallerin yaptığı DNA, protein, lipid hasarları ve AGE'lerin varlığı gösterilmiştir.
4. Hastalıklı beyinde serbest radikallerin üretiminde katalizörlük yapan demir, bakır, çinko ve alüminyum elementlerinin varlığı saptanmıştır.
5. Serbest radikal tutucuların verilmesi, β -amiloid toksisitesini azaltmaktadır.
6. β -amiloid serbest radikallerin etkisine duyarlıdır ve peptid formunda serbest radikal üretmektedir.

7. Hastalık mitokondrial anomaliler ile ilintilidir ve bu da anormal düzeyde serbest radikal üretiminin göstergesidir (6).

Hastalığın Oluşmasında Diğer Faktörler

Otopsi çalışmaları sinir kayıplarında bazı inflamatuvar tepkimelerinin önemli katkıları olduğunu işaretlemektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, Alzheimer hastalığı ile uzun süreli steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlarının kullanılmasını gerektiren romatizmal hastalıklar arasında ters ilinti olduğunu bildirmektedir. Uzunlamasına yapılan bir çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, romatizmal artrit olan yaşlı bireyler arasında Alzheimer görülme sıklığının daha düşük olduğu bulunmuştur (7).

Alzheimer hastalığında beynin hastalıktan etkilenen bölümünde kan akımının son bulduğu gözlenmiştir. Östrojen, vasküler hastalıklarda koruyucu etki gösterdiği gibi hastalıklı damarlarda da kan akımını hızlandırır. Miyokard infarktüsü geçirmiş menapoz sonrası kadınlarda Alzheimer hastalığının gelişme riski artmaktadır. Bazı araştırmacılar menapoz sonrası östrojen yerine koyma tedavisinin Alzheimer oluşum riskini azalttığını bildirirken, bazıları ise böyle bir etki saptayamamışlardır. Bazı araştırmalarda östrojen tedavisi alan ve almayan kadınlar karşılaştırıldığında, östrojenin bilişsel işlevin gerilemesini önleyici yönde etki gösterdiği bulunmuştur (8).

Bazı araştırmacılar, eğitim düzeyi düşük bireylerde Alzheimer riskinin arttığını ileri sürmektedirler. Kanada Sağlık ve Yaşlılık Araştırması, eğitim düzeyi düşük bireylerin hastalığa yakalanma riskinin eğitim düzeyi yüksek olanlara göre daha yüksek olduğunu belirtmektedir (9).

Bazı araştırmalar, bilişsel yeterlilikle serum B vitaminlerinin konsantrasyonları arasında korelasyon olduğunu belirtmektedirler. Alzheimer hastalarında serum vitamin konsantrasyonları, özellikle, B₁₂ vitamini düşüktür. B₁₂, B₆ vitaminleri ve folik asit miyelin, bazı nörotransmitterler ve hücre zarı metabolizması için metil grubu sağlayan metionin metabolizması için koenzim etkinliği gösterirler. Bu vitaminlerin yetersizliğinde kanda homosistein düzeyi yükselir. Aşırı düzeydeki homosistein kan damarlarının yıpranmasına neden olur. Bazı araştırmalarda Alzheimer'lı hastalarda plazma homosistein ve metilmalonik asit düzeyinin önemli derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (10). Metilmalonik asitin yüksekliği B₁₂ vitamininin yetersizlik belirtisidir. Yaşlılarda yetersizliği görülen vitaminlerin başında B₁₂ gelmektedir.

Hastalıktan Korunmada Antioksidanların Etkisi

Alzheimer hastalığının patogeneğinde oksidasyon stresinin rol oynadığı anlaşıldıktan sonra antioksidanlı koruma üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır. Vitamin E, lipid peroksidasyonunu önleyen başta gelen antioksidandır. Deneysel çalışmalarda vitamin E'nin, hastalıkta 1. derecede etkin olan β -amiloid toksisitesini azalttığı gösterilmiştir (11).

Antioksidanların, β -amiloid öncüsü proteinlerin glukozlaşmasını, oksidasyon ve serbest radikallerin etkisiyle karşıt bağlanma yolu ile toksik β -amiloid oluşumunu önleyebildiği deneysel olarak gösterilmiştir (12). Diyete E vitamini eklenmesi beyin vitamin E düzeyini arttırmaktadır. Deneysel çalışmalarda vitamin E ve diğer antioksidanların yaşlı hayvanlarda bilişsel performansı geliştirdiği sinir hücre membranlarını peroksidasyondan koruduğu gözlenmiştir (13).

Alzheimer hastalığı eşgüdümlü araştırmada, çeşitli merkezlerde Alzheimer hastaları üzerinde E vitamini ve selegilinle yapılan klinik çalışmalar toplanmıştır. Selegilin antioksidan niteliğe sahip bir monoamin oksidaz B inhibitörüdür. Çeşitli merkezlerde 341 hasta üzerinde çift-kör, plasebo-kontrollü yapılan bu çalışmada hastalara 2000 IU/gün E vitamini veya 10 mg/gün selegilin veya plasebo verilerek hastalığın gidişatı değerlendirilmiştir. E vitamini alımı hastalığın kötüleşmesini önemli derecede azaltmış ($p < 0.001$), selegilin de olumlu yönde etkili bulunmuştur ($p < 0.01$). İkisinin birlikte verilmesi olumlu etkiyi fazla değiştirmemiştir (14). Bu çalışmanın sonuçları yüksek doz E vitamini eklenmesiyle hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılabileceğini göstermektedir.

Hastalığın denetiminde en uygun E vitamini dozunun ne olabileceği araştırılmış, günlük 2000 IU E vitamini (1342 α -tokoferol eşdeğeri) alımının vitamin konsantrasyonunu plazmada 3 kat arttırdığı, bunun beyinde E vitamini konsantrasyonunda %50'den fazla artışın göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır.

Fransa'da 3777, 65 yaş üstü birey üzerinde yapılan ileriye dönük bir çalışmada orta düzeyde (günlük 250-500 mL) kırmızı şarap içen bireylerde Alzheimer insidansı içmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur (15). Kırmızı şarabın bu etkisi içerdiği flavonoidlerden kaynaklanabilir. Ancak bu bulgu başka araştırmacılar tarafından henüz desteklenmemiştir. Birçok sebze ve meyve, özellikle kırmızı şarabın yapıldığı kara üzüm, kiraz, vişne, karadut, kızılcık, turuncgiller güçlü antioksidan özelliğe sahip flavonoidlerden zengindirler.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Alzheimer hastalığı, koroner kalp hastalığı ve kanser gibi uzun dönem belirti vermeden yavaş gelişen kronik bir hastalıktır. Hastalıkta patofizyolojik değişiklikler klinik belirtilerin ortaya çıkmasından yıllarca önce başlar. Bu dönem klinik öncesi olarak bilinir. Oksidatif stresin artışı ile ilişkili yaşlanma, hastalığın ortaya çıkmasında önemli faktördür. Patolojik değişiklikler çok ilerlediği zaman ancak klinik belirtiler ortaya çıkar. Bu nedenle, klinik öncesi dönemde alınacak koruyucu önlemler klinik belirtilerin ortaya çıkmasını önler veya yavaşlatır.

Hastalığın patogeneğinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı düşünülerek erken yaşlardan itibaren bedenin "oksidan-antioksidan dengesinin" korunmasına yönelik beslenmeye önem verilmelidir. Oksidanlar metabolizma sırasında oluştuğu gibi dış çevreden de gelebilir. Bedenin antioksidanlardan yeterli durumda olması, bunları etkisizleştirebilir. Antioksidanların başında A, E ve C vitaminleri, karotenoidler ve flavonoidler gelir. Bunların başlıca kaynağı sebze ve meyvelerdir. Koroner kalp hastalığı ve kanserde olduğu gibi her gün 5 porsiyon ve daha çok sebze ve meyve tüketimi bu hastalığın önlenmesi ve geciktirilmesi için de geçerlidir. Hafif bilişsel işlev yetersizliği (anımsamada zorlanma gibi) aşamasında ek E vitamini alınmasının yararlı olduğu belirtilmiştir. Yüksek doz E vitamini alımının yan etkilerinin olmadığı bildirilmiştir.

Koroner kalp hastalığında olduğu gibi bu hastalıkta da plazma homosistein düzeyi yükselmektedir. Hafif bilişsel işlev yetersizliği görülenler ve yaşlılar homosistein yönünden değerlendirilerek gerektiğinde ek olarak folik asit, B₁₂ ve B₆ vitaminlerinin alımı önerilebilir. Yaşlılarda B₁₂ vitamini yetersizliğinin sık görüldüğü gözönüne alınarak bireyin diyetinde yeterli düzeyde hayvansal protein kaynaklarının bulunmasına özen gösterilmelidir. Yaşlı bireylere çoğu kez yumurta yememeleri önerilir. Yumurta en iyi kalite protein içerdiği gibi bilişsel işlevde rolü olan lesitinden zengindir ve B₁₂ vitamini de sağlar. Sanıldığı gibi yumurta kan kolesterolünü yükselten bir besin değildir ve fiyatı etten daha ucuzdur. Yumurtanın et seçeneği olarak yenmesinin sakıncası yoktur. Genelde bitkisel besinlere dayalı bir diyetle 1 yumurta, 2 bardak yağı az süt veya yoğurt tüketimi yeterli B₁₂ vitamini sağlanması için gereklidir.

Yüksek sebze ve meyve tüketimi yeterli folik asit sağlanmasında da yardımcı olur.

Hastalığın oluşmasında inflamatuvar olayların da etkin olduğu düşünülerek yaşlı bireylere özellikle hafif

anımsama güçlüğü belirtileri görülenlere, antiinflamatuar ve antitrombotik etkiye sahip balık yağının ek olarak verilmesi uygun olur. Günlük beslenmede de çoklu doymamış yağ alımında omega-6, omega-3 dengesine dikkat edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Poehlman ET, Duorak RV. Energy expenditure, energy intake and weight loss in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:650.
2. Selkoe DS. Cell biology of the beta-amyloid precursor protein and the genetics of Alzheimer's disease. *Cold Spring Hard Symp Quant Biol* 1996;61:587.
3. Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer disease. *Free Radical Biology Medicine* 1997; 23:134.
4. Harrington CR, Cals C. A glycation connection. *Nature* 1994;370:247.
5. Yan SD, Chen X Fuj, et al. AGE and amyloid-B-peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996;382:685.
6. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am Clin Nutr* 2000;71:621.
7. Mc Geer PL, Rogers J. Antiinflammatory agents as a therapeutic approach to Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:447.
8. Nourhashemi F, Gillette-Guyonnet S, Adrieu S, et al. Alzheimer disease: Protective factors. *Am J Clin Nutr* 2000;71:643.
9. Anon. The Canadian Study of Health and Aging; risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Arch Neurology* 1994;44:2073.
10. Diaz-Arrustia R. Hyperhomocysteinemia: A new risk factor for Alzheimer disease? *Arch Neurology* 1998; 55:1.
11. Behl C, Davis J, Cole GM, Schutert B. Vitamin E protects nerve cells from amyloid beta protein toxicity. *Biochem, Biophys Res Commun* 1992;198:914.
12. Smith MA, Sayre LM, Monnier VM, et al. Radical AGE ing in Alzheimer's disease. *Trends Neuroscience* 1995;18:172.
13. Socci DJ, Grandall BM, Arendash GW. Chronic antioxidant treatment improves the cognitive performance of aged rats. *Brain Research* 1995;693:88.
14. Grundman M. Vitamin E and Alzheimer disease: The basis for additional clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2000;71:630.
15. Orgogozzo JM, Bartiques JF, Lafont S, et al. Wine consumption and dementia in elderly: Prospective community study in the Bordeaux area. *Review Neurology* 1997;155:185.