

# Alzheimer Önlenebilir mi?

## Can Alzheimer Be Prevented?

Dr. Servet ARIOĞUL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları AD,  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Servet ARIOĞUL  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları AD, ANKARA  
sariogul@hacettepe.edu.tr

**ÖZET** Demansın en sık nedeni olan Alzheimer hastalığı kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Temel olarak geri döndürülemeyen bir süreç olması nedeniyle Alzheimer hastalığı'nda önlemeye yönelik girişimler büyük önem taşımaktadır. Alzheimer Hastalığı'nın patogenezinin aydınlatılması ve risk faktörlerinin tespit edilmesi hastalığın erken tanısının sağlanması ve hatta önlenmesiyle ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi gibi risk faktörlerin modifikasyonu ve uygun yaşam biçim değişiklikleri Alzheimer hastalığı gelişme riskini azaltmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer hastalığı, demans, risk faktörleri

**ABSTRACT** Alzheimer disease as the commonest form of dementia is a chronic neurodegenerative disorder. Since it is basically an unreversible process, the preventive measures carry great importance. Early diagnosis and even prevention of the Alzheimer Disease would be possible by evaluation of the pathogenesis and the risk factors. The studies showed a risk reduction by modification of risk factors like smoking, hypertension, hyperlipidemia, hyperglycemia and by appropriate life style changes.

**Key Words:** Alzheimer disease, dementia, risk factors

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S119-S121

**D**emans hafıza, öğrenme, hatırlama, oryantasyon, dil fonksiyonları, algılama, karar verme, plan yapma ve kişilik gibi kognitif fonksiyonların bozulması ile karakterize, kişinin günlük yaşamdaki aktivitelerini sosyal ve iş hayatında etkileyen, ölümlü sonuçlanabilen santral sinir sisteminin progresif nörodejeneratif bir hastalığıdır. En sık demans sebebi olan Alzheimer Hastalığı (AH) tüm demans vakalarının %50-80'ini oluşturmaktadır<sup>1</sup>. Temel olarak geri döndürülemeyen bir süreç olması nedeniyle Alzheimer hastalığı'nda önlemeye yönelik girişimler büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle Alzheimer Hastalığı (AH) risk faktörlerinin bilinmesi araştırmaların yoğunlaştığı önemli bir alandır. Alzheimer Hastalığı'nın patogenezinin aydınlatılması ve risk faktörlerinin tespit edilmesi hastalığın erken tanısının sağlanması ve hatta önlenmesiyle ilişkilidir. Hastalığın vasküler orijininin olduğu önceden hiç düşünülmediyse de vasküler risk faktörleri ve AH arasındaki ilişkiyi gösteren giderek artan sayıda kanıtlar ortaya çıkmaktadır<sup>2</sup>. Alzheimer Hastalığı patogenezinde en çok üzerinde durulan hipotez olan amiloid beta hipotezinin yanı sıra vasküler risk faktörlerinin rolü ile ilgili son yıllarda ço-

ğalarak artan kanıtlar mevcuttur. Alzheimer hastalarının beyinlerinde serebral kapiller atrofi, fokal konstriksiyon, endotel hücrelerinde yapısal değişiklikler ve damar duvarında amiloid birikimi gibi mikrovasküler değişiklikler meydana gelmektedir. Bunun yanında kardiyovasküler hastalıklar için risk olarak kabul edilen hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, hiperhomosisteinemi ve sigara gibi faktörlerin AH için de risk teşkil ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>3</sup>

## SİGARA

Sigara kullanımının AH ile ilişkisi ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. 1999'a kadar olan vaka kontrol çalışmalarında sigara kullanımının demans riskini azalttığı tespit edilmiştir. Sigaranın AH riskinde azalma ile birlikte olmasının sebebi sigaranın nikotidik etkilerine ve nikotinin nöroprotektif etkisine bağlanmıştır. Ancak kohort çalışmalarda sigaranın toplam demans riskini ve AH riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle sigaranın AH riskini azalttığı yönündeki veriler artık geçerliliğini ve önemini yitirmiştir. Mevcut kanıtlar sigaranın AH ile ilişkisi olmadığı ya da risk artışı ile birlikte olduğu yönündedir.<sup>4</sup>

## HİPERTANSİYON

Hipertansiyon AH için risk faktörleri arasında kabul edilmekle birlikte bu ilişkinin biraz karmaşık olduğu belirtilmiştir. Hatırı sayılır sayıda çalışma yüksek kan basıncının AH riskini arttırdığı yönünde kanıtlar sunmaktayken bazı çalışmalar ilginç bir şekilde düşük kan basıncının AH risk artışı ile birlikte olduğunu göstermiştir. Günümüzde elimizdeki güncel kanıtların ışığında orta yaştaki kan basıncının ileri yaşlardaki AH ile ilişkili olduğu, AH gelişmeden dekadlar önce kan basıncının yükseldiği, antihipertansif tedavinin demans ve AH insidansını azalttığı gibi verilerin elde edilmesiyle hipertansiyonun AH için bir risk faktörü olduğu söylenebilir.<sup>5</sup> Ayrıca hipertansiyon AH'nın nöropatolojik bulguları ile de ilişkili bulunmuştur. Hipertansiyonun beyin damarlarında duvar değişikliğine neden olarak serebrovasküler hastalığa yol açması ve beyin perfüzyonunun azalmasına, iskemi ve hipoksiye neden olmasının, hipertansiyonda gelişen küçük damar hastalığı ve beyaz cevher lezyonlarının demans ve spesifik olarak da AH riskini arttıran mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. Ayrıca son yıllarda beyindeki renin-angiotensin sisteminin bu risk artışında rolü olduğu düşünülmektedir. Yaşlı bireylerde SKB'nın 140 mmHg ve altında tutulması önerilmektedir.<sup>6</sup>

## DIABETES MELLİTUS

Çeşitli çalışmalarda diabetes mellitus (DM) ve demans gelişimi ilişkili bulunmuştur. Diabetin AH risk artışına neden olması iki yönlüdür. Bunlar DM'un hem vasküler hem de metabolik risk faktörü olması, dolayısıyla sessiz enfarktılara ve serebral mikroanjiyopati nedeniyle azalmış serebral kan akımına neden olmasıdır. DM'un AH riskini artırma sebebi yalnızca hipergliseminin toksik etkisi ve vasküler sonuçları değildir. Hiperglisemiye uzun süre maruz kalmamış bireylerde de (bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, yeni tanı DM) kognitif bozulmanın gösterilmiş olması bunu düşündürmektedir. Bu durum da DM'un metabolik etkileri, insülin direnci ile açıklanabilmektedir. İnsülinin beyindeki nöromodulator etkileri, öğrenme ve hafızaya etkileri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. İnsülin direncinin serebral ekivalanı olarak serebral insülin reseptör sinyallerindeki değişiklikler, insülinin amiloid beta ve tau metabolizmasına etkileri ile ilgili kanıtların ortaya çıkması insülin ve demans arasında bağlantı kurulmasına neden olmuştur.<sup>7,8</sup>

## HİPERLİPIDEMİ

Hiperlipidemisinin AH gelişme riskini arttırdığının gösterildiği pek çok çalışma olmasına rağmen statinlerin koruma veya tedavideki rolü kesin değildir. Serum kolesterolün azaltılmasının AH gelişimini azaltacağı yolunda biyolojik ve epidemiyolojik kanıtlar olsa da bu konuda randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar eksiktir. Statin kullanımının hiperlipidemiye düzeltmenin yanında APO E sekresyonunu da baskıladığı ve amiloid beta düzeyini azalttığı hipotez edilmektedir ve bu hipotez hayvan çalışmalarıyla desteklenmiştir. Simvastatinin amiloid beta düzeyinde belirgin ve anlamlı azalmaya neden olduğu da bir randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Bunların yanında statinlerin antiinflamatuvar etkileri, alfa sekretazı artırıcı etkileri, antioksidan etkileri ve serebral endotelial nitrik oksit sentazı arttırarak serebral dolaşımı artırıcı etkileri AH gelişimini önlemede etkili olan olası mekanizmalar olarak sayılmaktadır.<sup>9,10</sup>

## HİPERHOMOSİSTEİNEMİ

Hiperhomosisteineminin AH riskini arttırması ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Yalnızca bir büyük prospektif çalışmada yüksek homosisteinin demans ve spesifik olarak da AH riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bazı kesitsel çalışmalarda ve vaka-kontrol çalışmalarında homosisteinin

AH'da yüksek olduğu bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir kesitsel çalışmada ise homosisteinin AH ile ilişkili olmadığı bulunmuştu. Kim ve ark'nın yaptığı 2,4 yıl izlem süresi olan bir çalışmada da homosistein düzeyi ile demans insidansı arasında ilişki bulunamadı. Bu konuda yapılmış çalışmaların incelendiği bir derlemede homosisteinin kognitif bozukluk veya AH taramasında kullanılmasının kullanışlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.<sup>11</sup>

## YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ

Kardiyovasküler hastalıklar ile olumlu yönde ilişkisi olduğu bilinen yaşam tarzı değişikliklerinin AH için de

risk azaltıcı olduğu yönünde az da olsa çalışmalar vardır. Diyetle toplam yağ, doymuş yağ ve kolesterol alımının yüksek olmasının demans riskini arttırdığı görülürken balık ve deniz ürünlerinin tüketilmesinin demans riskini azalttığına dair epidemiyolojik çalışmalardan gelen veriler vardır. Az miktarda kırmızı şarap tüketiminin AH risk azalması ile birlikte olduğu yönünde bazı çalışmalarda veriler olsa da randomize kontrollü çalışmalar yoktur ve yüksek doz alımının hem nörolojik hem de diğer organ hasarlarına neden olduğu, intoksikasyon riski olduğu unutulmamalıdır. Birçok çalışmada düzenli fiziksel aktivitenin AH riskini azalttığı ve kognitif fonksiyonların korunmasında rolü olduğu tespit edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Patterson C, Feightner J, Garcia A, MacKnight C. General risk factors for dementia: A systematic evidence review. *Alzheimers Dement* 2007;3:341-7.
2. de la Torre JC. Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:196-215.
3. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung GY, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* 2008;178:548-56.
4. Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002;97:15-28.
5. Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2006;28:605-11.
6. in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 2001;22:407-12.
7. Biessels GJ, Kappelle LJ; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 5):1041-4.
8. Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med* 1999;16:93-112.
9. Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004;61:705-14.
10. Crisby M, Carlson LA, Winblad B. Statins in the prevention and treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16:131-6.
11. Köseoglu E, Karaman Y. Relations between homocysteine, folate and vitamin B12 in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin Biochem* 2007;40:859-63.