

# ALZHEIMER HASTALIĞI VE BESLENME

Nevzat KONAR<sup>(1)</sup> İraz HASPOLAT KAYA<sup>(2)</sup> Ender Sinan POYRAZOĞLU<sup>(1)</sup> Köksal DEMİR<sup>(1)</sup>  
1. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi  
2. Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü Sosyoekonomik Gelişme ve Biyoteknoloji Anabilim Dalı

## Özet

Her geçen yıl ile birlikte, ortalama yaşam süresi uzamakta ve yaşlı nüfusun genel nüfusa oranı artmaktadır. Bu yaş grubunda önemli sağlık sorunlarından biri de Alzheimer Hastalığı'dır. Alzheimer Hastalığı, 65 yaşın üzerinde idrak fonksiyonlarında bozulmanın en yaygın nedenidir. Beslenme kalitesinin ve içeriğinin, yaşamsal faaliyetlerin sürdürülmesi yanı sıra, idrak kabiliyetleri ve fonksiyonları ile de ilişkisi bulunmaktadır. Bu ilişki, diyetle yer alan besin öğelerinden özellikle bazılarının düzeyleri ve fonksiyonları sonucu ortaya çıkmaktadır. Beslenme yaklaşımında Akdeniz diyeti ve kalori kısıtlaması ile besin öğelerinden antioksidan maddeler, B grubu vitaminler ile doymamış yağ asitleri bu fonksiyonlar açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada Alzheimer Hastalığı'nın gelişim ve ilerlemesinde önem taşıyan besin öğeleri ve beslenme tipini ele alan araştırmalar derlenmiştir.

## Anahtar Kelimeler

Alzheimer Hastalığı, Antioksidanlar, B Vitaminleri, Kalori Kısıtlaması, Yağ Asitleri

## Alzheimer's Disease and Nutrition

### Abstract

With each passing year, the average life expectancy is getting longer and the ratio of the general population of the elderly people increases. One of the most important health problems in the elderly population is Alzheimer's disease. Alzheimer's disease, over 65 years of age, is the most common cause of deterioration in cognitive function. Besides the maintaining vital activities, nutritional quality and nutritional content of foods are also related to cognitive function of elderly people. This relationship is especially resulted from the functional features of some nutritional components and their levels in foods. For approaching to nutrition and calorie restriction, mediterranean diet has a comprehensive affect and impotence. Among the effective nutritional components, group of vitamin B complex, antioxidants and unsaturated fatty acids can be stated from this perspective. In this study, researches for the development and progression of Alzheimer's disease and the best available diet types are compiled.

### Key Words

Alzheimer's Disease, Antioxidants, B Vitamins, Calorie Restriction, Fatty Acids

### Giriş

Dünya genelinde tüm ülkelerde insan ömrü uzamaya başlamıştır. Bununla koşt olarak yaşlılıkla birlikte bunama (demans) gibi hastalıkların da oranı artış göstermiştir (1). Bunamanın nedeni olarak aralarında Lewy vücut hastalığı, Pick hastalığı, serobrovasküler (beyin kan damarları ile ilgili) hastalık ve Alzheimer hastalığı olan çeşitli faktörlerin bulunduğu bildirilmektedir. Bunlar arasında Alzheimer Hastalığı bunamanın en genel formu olarak kayıt altına alınmıştır (2). Alzheimer Hastalığı ile ilişkilendirilen başlıca semptomların arasında idrak kabiliyeti bozukluğu ve hafıza kaybı yer almaktadır. Beslenme kalitesi sadece sağlık durumu ve yaşamsal faaliyetlerin sürdürülmesini değil, idrak fonksiyonların durumu ile de ilişkilidir. Birçok prospektif epidemiyolojik çalışma, beslenme alışkanlıkları ve Alzheimer Hastalığı gelişme riski ilişkisini değerlendirmiştir (3).

### Alzheimer Hastalığı

Alzheimer Hastalığı, tüm bunamalar arasında en sık görülen, dejeneratif doğada bir hastalıktır. Hastalık, genellikle ileri yaşlarda başlar ve hangi yaşta başlarsa başlasın, klinik ve patolojik olarak benzer bir seyir izler; ancak yaşın ilerlemesiyle



## Alzheimer Hastalığı ve Beslenme

başka morbiditeler de eklenmektedir. Yaşlılık olarak kabul edilen 65 yaşın üzerindeki idrak fonksiyonlarında bozulmanın en yaygın nedeni Alzheimer Hastalığı'dır (1). 65 yaş üstü kişilerde karşılaşılan bunamanın %50-60'nın Alzheimer Hastalığı'ndan kaynaklandığı düşünülmektedir (4). Bu popülasyonun yaklaşık %6-8'inde Alzheimer Hastalığı görülmekte, yaşla orantılı olarak artış göstererek 85 yaşın üzerinde %30'lara kadar çıkmaktadır. Toplumda yaşlı oranı arttıkça "Alzheimer Hastalığı" da giderek artan bir sorun haline gelmektedir. Hastalık süresi ölüme değin yaklaşık 3-20 yıllık bir seyir izlemektedir (1).

Alzheimer Hastalığı, sinir dokusunun bozulması ile ilgili olup, yaşlı insanlarda bunamanın önde gelen nedeni olarak kabul edilen hastalıktır. Bu hastalığın ana karakteristik özellikleri yaşlılıkta rutin ev yaşantısı faaliyetlerinde zorluklar ile idraksal ve duygusal düzensizliklerdir (5).

Alzheimer Hastalığı'nın patofizyolojisi kompleks olup, çok sayıda iz yolu ile alakası bulunmaktadır. Bu izyolları arasında, kusurlu beta-amyloid (A $\beta$ ) protein metabolizması, glutamaterjik anomalileri, adrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik nörotransmisyon bulunmaktadır. Bunlar arasında hormonal, oksidatif ve inflamatuvar izyolları da yer almaktadır (6).

Alzheimer Hastalığı ile ilişkilendirilen başlıca semptomların arasında idrak kabiliyeti bozukluğu ve hafıza kaybı yer almaktadır. Dil bozuklukları, depresyon, davranışsal problemler (galeyana gelme, ajitasyon dahil), ruh hali dengesizlikleri ve psikoz da Alzheimer Hastalığı'nın ileri evreleri ile ilişkilendirilen durumlardandır (2).

### Beslenme ve Alzheimer Hastalığı

Beslenme kalitesi sadece sağlık durumu ve yaşamsal faaliyetlerin sürdürülmesini değil, idrak fonksiyonlarının durumu ile de ilişkilendirilmektedir. Birçok prospektif epidemiyolojik çalışma, beslenme alışkanlıkları ve Alzheimer Hastalığı gelişme riski ilişkisini değerlendirmiştir (3). Yakın tarihli bir çalışmada, meyve-sebze, balık ve omega-3 bakımından zengin yağların sık ve yeterince tüketiminin, bunama ve Alzheimer Hastalığı riskini azaltabilir etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (7). Akdeniz Diyeti, Alzheimer Hastalığı riskinin düşürülmesi ile ilişkilidir. Bu diyet türünün karakteristik özellikleri arasında, antioksidanlarca zengin sebzelerin, baklagillerin, meyvelerin, tahılların ve doymamış yağ asitlerinin yüksek düzeyde alımı bulunmaktadır. Ayrıca Akdeniz Diyeti, hafif düzeydeki idraksal bozukluğunun gelişme göstermesi ve Alzheimer Hastalığı'na dönüşmesi riskinin azaltılması ile de ilişkili olduğu çeşitli araştırmalar sonucu bildirilmiştir (3, 6). Orta yaşlarda diyetsel yağ alımının, yaşamın ileriki yıllarındaki idrak performansı ve hafif düzeyli idrak bozukluğunu etkilediği görülmektedir. Düşük düzeyde doymuş ve trans yağ tüketimi ve çoklu doymamış yağların, doymuşlara oranla yüksek oranda alımının, tip 2 diyabetli bireylerde bilişsel yeteneklerin düşüşünü yavaşlattığı belirlenmiştir (8). Hayvan modelleri ile yapılan çeşitli araştırmalar, çoklu doymamış yağ asitlerinin Alzheimer Hastalığı'nın hücre içi iz yolları üzerindeki etkileri üzerinde önermelerde bulunmuşlardır (3, 48, 52, 54).

Diyette yer alan besin öğelerinden;

- Çoklu doymamış yağ asitleri,
- Antioksidan bileşikler ( $\beta$ -Karoten, Likopen, E Vitamini, A Vitamini, C Vitamini, Selenyum, Çinko),
- B grubu vitaminlerin (Folik asit, B12 Vitamini, B6 Vitamini)

yanı sıra kalori kısıtlamasının Alzheimer Hastalığı üzerinde etkilere sahip olduğu belirtilmektedir (3, 9, 10, 11).

### Antioksidan Maddeler

İnsan beyni, reaktif oksijen türleri tarafından oluşturulabilen oksidatif hasara karşı oldukça yüksek düzeyde duyarlıdır. Oluşan reaktif oksijen türlerinin miktarı, solunum sırasında harcanan toplam oksijen miktarının yaklaşık %2'si düzeyindedir. Oksidatif hasardan etkilenmesini arttırabilecek çeşitli faktörler beyinde bir araya gelirler; beyin kolaylıkla perokside olabilir, yağ asitlerince (20:4 ve 22:6) zengindir ve yine beyinde antioksidan madde seviyesi düşük düzeydedir. Antioksidan maddelerce zengin bir diyet ve antioksidan özellikler taşıyan diğer diyetsel bileşenlerin (örneğin kafein, epigallokateşin galat esterleri (yeşil çay), resveratrol içeren kırmızı şarap, ginkgo biloba gibi) hayvan modellerinde beta amyloid veya amyloid aggregasyonunu inhibe ettiği ve idrak yetmezliğini azalttığı belirlenmiştir (12, 13, 14, 15, 16, 17, 3). Çizelge 1'de, son yıllarda gerçekleştirilen antioksidan madde tüketimi ve Alzheimer Hastalığı arasındaki ilişkiye yönelik araştırmalardan örnekler yer almaktadır.

**Kalori Kısıtlaması**

Yeterli beslenme ile birlikte uzun süreli kalori kısıtlamasının insanlarda maksimum ömür seviyesini uzattığı şu an için tam olarak bilinmiyor olmakla birlikte, malnütrisyon olmaksızın uzun süreli kalori kısıtlamasının, kemirgenlerdeki vücut ısısı, istirahat metabolizma hızı ve azaltılmış oksidatif stres belirleyicilerini kapsayan benzer bazı metabolik ve hormonal adaptasyonlarla sonuçlandığı bilinmektedir (25).

Kalori kısıtlamasının, Alzheimer Hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar, klinik çalışmaların yanı sıra hayvan modelleri kullanmasına ilaveten, popülasyon farklılıkları üzerinde çevresel etmenlerin etkileri üzerine de yoğunlaşmıştır. Çin, Japonya ve Nijerya gibi düşük yağ ve kalori alımı (1600-2000 kalori/gün) gerçekleştirilen ülkelerde Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa gibi daha yüksek düzeyde kalori ve yağ alımı (2500-3000 kalori/gün) gerçekleştirilen ülkelere oranla, Alzheimer Hastalığı'nda yaklaşık %50 oranında düşük insidans belirlenmiştir (9,26, 27, 28).

Kemirgenler ile yapılan çalışmalarda, düşürülmüş kalori alımı ile beslenenlerin, kontrol örnekleriyle yapılan karşılaştırmalarında kalori kısıtlamasının ortalama ömrü uzattığı ve nörodejeneratif sorunların insidansını düşürdüğü belirlenmiştir (29). İndirgenmiş kalori alımının enerji metabolizması hızını azalttığı, bunun da vücut sıcaklığında düşüşe, dolayısıyla oksijen tüketim hızında yavaşlamaya ve en önemlisi reaktif oksijen türleri üretiminde azalmaya neden olduğu belirlenmiştir (30, 9).

Yürütülen pek çok çalışmada, kısıtlanmış kalori alımının protein, lipidler ve DNA'nın oksidatif hasarlanmasını azalttığı ve hasarlanmayla bağlantılı olan yaşlanma süreci ve bu süreçle ilişkili Alzheimer Hastalığı gibi hastalıklarla ilişkili olduğu belirlenmiş olup, bu çalışmalara ilişkin bazı örnekler Çizelge 2'de verilmiştir.

**B Grubu Vitaminler**

B grubu vitaminlerinden folik asit, B6 ve B12 vitaminleri, homosisteinin metilasyonu ile ilişkilidirler. Düşük alım, yüksek talep veya enzimlerin (MTHFR, GCPII) polimorfizimi, hiperhomosisteinemi ile sonuçlanır. Çünkü homosistein yüksek düzeyde sitotoksik olup, hücre içi konsantrasyonu, katonolizm ve plazmaya hücrel aktarım mekanizması ile düşük düzeyde tutulur. Sonuç olarak, yüksek plazma konsantrasyonu, yüksek hücrel homosistein oluşumu belirtisidir. Serum toplam homosistein düzeyinde yükselme, kardiyovasküler hastalık riski oluşturur. Hiperhomosisteinemi öğrenme ve hafıza kapasitesini azaltmakta ve nörodejenerasyon üzerinde etkili olmaktadır (3). Farelerin B grubu vitaminlerce eksik olarak 10 hafta boyunca beslenmesi sonucunda hiperhomosisteineminin indüklendiği belirlenmiştir (38). Çizelge 3'de Alzheimer Hastalığı ve B grubu vitaminlerin ilişkisine dair araştırmalardan örnekler verilmiştir.

**Doymamış Yağ Asitleri**

Özellikle trans-yağlar başta olmak üzere, yüksek doymamış yağ tüketimi Alzheimer Hastalığı riskini artırır. Bu nedenle, doymuş yağ ve trans yağ alımının düşürülmesi ile diyetin modifiye edilmesinin, gerek kardiyovasküler hastalığın gerekse de Alzheimer Hastalığı'nın önlenmesi üzerinde potansiyel yararları bulunmaktadır (10). Morris et al. tarafından gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışma sonucunda da, yüksek düzeyde omega-3 yağ asitleri içeren balık tüketiminin Alzheimer Hastalığı riskini azalttığı belirtilmiştir (46). Sonuç olarak daha düşük trans yağ ve daha çok omega-3 yağ asitleri tüketimi yönünde diyet stratejisinin değişimi vasküler hastalıkta olduğu gibi Alzheimer Hastalığı'nın önlenmesi yönünde de potansiyel sahibidir (10, 47). Başta EPA (Eikosapentaenoik asit) ve DHA (Dekosaheksaenoik asit) başta olmak üzere yağ asitleri ve bu yağ asitlerince zengin olan balık kullanılarak yapılan araştırmalara örnekler Çizelge 4'de yer almaktadır.

**Sonuç**

Alzheimer Hastalığı'nın ortaya çıkışında ve gelişiminde sadece beslenme özellikleri etkili olmamakla birlikte, özellikle nörodejeneratif sorunların ortaya çıkışında risk düzeyini azaltmak konusunda ve oksidatif hasarlanmanın önüne geçilmesi ile hastalık başlangıcı ve gelişimin engellenmesi ve/veya hızının azaltılması açılarından önem taşımaktadır. Bu amaçla antioksidan içeriği zengin gıdalar en önemli diyet bileşenleri arasında yer almakla beraber, kalori kısıtlamasını gidilmesi ancak bu kısıtlamanın malnütrisyonu neden olmayacak biçimde gerçekleştirilmesi dikkat edilmesi gereken hususlar arasındadır. Çalışma kapsamındaki beslenme ilkeleri ve besin öğelerinin, yaşlılık süreci öncesinde de dikkate alınması ve uygulanması, risk düzeyini azaltmak açısından büyük önem taşımaktadır. Gerek antioksidanların gerekse de



## Alzheimer Hastalığı ve Beslenme

doymamış yağ asitlerinin Alzheimer Hastalığı dışındaki sağlık problemlerine yönelik etkileri de dikkate alınmalıdır. Oluşturulacak diyetin, bu besin öğelerini içeren gıda maddelerinden oluşması, malnütrisyon riski açısından tercih edilmelidir. B grubu vitaminler ile ilgili gerçekleştirilen araştırmaların farklılıklar arz etmesi dikkat çekici bir unsurdur.

**Çizelge 1 . Bazı Anti oksidan Maddelerin Alzheimer Hastalığı'yla İlişkisi İle İlgili 2003 -2010 Yılları Arasında Gerçekleştirilen Çalışmalara Örnekler**

Antioksidan Madde	Denek	Araştırma Süresi	Sonuç/Öneri	Kaynak
E vitamini	626 yaşlı kişi	3 yıl	Plasma E vitamini konsantrasyonu düşük kişilerde yüksek Alzheimer riski bulunmaktadır	18
E vitamini, α-tokoferol equivalentleri	65 yaş üstü 4759 kişi (Alzheimer hastası 1041 kişi ve idrak kabiliyeti değişikliği gösteren 3718 kişi)	6 yıl	E vitamini ve α-tokoferol equivalentlerinin yüksek düzeyde alımları, Alzheimer Hastalığının düşük insidans göstermesi ve idrak kabiliyeti azalmasının düşük hız göstermesi ile ilişkilidir	19
E Vitamini (Ardışık günlerde 6000 IU)	65 yaş üstü 6377 kadın	4 yıl	Plasebo ve E vitamini gruplarının ortalama idrak fonksiyonları değişimi benzerlik göstermektedir	20
β-Karoten (Serum)	65 yaş üstü 455 kişi	7 yıl	Serumda yüksek β-karoten düzeyi düşük idrak yetenekleri kaybı ile ilişkilidir	21
C ve E vitamini içeren gıda takviyesi	70-79 yaş arası 14698 kadın	15 yıl	Besin desteği olarak uzun süreli E ve C vitamini kullanımı olumlu sonuç vermiştir	22
C ve E vitamini (Gıda Takviyesi)	65 yaş üstü 3227 kişi	3 yıl	Besin desteği olarak E ve C vitaminleri Alzheimer hastalığı insidansında düşüş görülmesini sağlamakla birlik te yalnız başlarına kullanılmaları halinde bu etki tespit edilmemiştir	23
Kuersetin (Zenginleştirilmiş diyet)	C75BL/6 Fareler	6 hafta	Kuersetin ile zenginleştirilmiş diyetin beyinde bulunan Alzheimer ile ilişki genler üzerinde herhangi bir etkisi belirlenmemiştir	24

**Çizelge 2 . Kalori Kısıtlanmasının Alzheimer Hastalığı'yla İlişkisi İle İlgili 2002 -2009 Yılları Arasında Gerçekleştirilen Çalışmalara Örnekler**

Denek	Araştırma Süresi	Sonuç/Öneri	Kaynak
Alzheimer hastası transjenik fareler	6-14 hafta	Yüksek kalori içerikli diyet, Alzheimer hastalığı riskini arttırmakta ve yavaş hastalık gelişim süresi için düşük kalori alımı önerilmektedir	31
Bunama problemi olmayan 65 yaş üstü 980 kişi	4 yıl	Yüksek kalori ve yağ alımı, apolipoprotein Eε4 allele taşıyan bireylerde yüksek Alzheimer hastalığı riski oluşturur	32
Ratler	24 ay	Yaşa bağlı olarak plasma membran lipid peroksidasyonu, protein karbonil eşleşmesi, nitrotirosin artışı, kalori kısıtlaması ile düşürülmektedir	33
Alzheimer hastası P25 transjenik fareler	2-12 ay	Resveratrol ve kalori kısıtlaması nörodejenerasyonu azaltmaktadır	34
Ortalama 60,5 yaşında, sağlıklı 50 kişi	3 ay	Kalori kısıtlamasının, sağlıklı yaşlı kişilerin hafıza fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır.	35
Alzheimer hastası triple-transjenik fareler	14 ay	Kalori kısıtlaması ve aralıklı oruç ile yapılan perhiz, idrak fonksiyonlarındaki yaşa bağlı eksiklikleri (amyloid-β peptid veya tau patolojileri ile ilişkili olabilen veya olmayabilen) iyileştirebilir	36
Erkek Sprague Dawley ratler	24 ay	Kalori kısıtlaması dokuları fibrozis ve oksidatif hasardan korumaktadır.	37

### Kaynaklar

- 1) Küçükçüçü, Ö. 2003. Alzheimer Hastalığı ve Hemşirelik Bakımı. Demans Dergisi, 3, 86-92.
- 2) Howes, M.J.R., Perry, N.S.L., Houghton, P.J. 2003. Plants with Traditional Uses and Activities Relevant to The Management of Alzheimer's Disease and Cognitive Disorders. Phytoter Res, 17(1), 1-18.
- 3) Von Armin, C.A.F., Gola, U., Biesalski, H.K. 2010. More than the sum of its parts? Nutrition in Alzheimer'd disease. Nutrition, 26, 694-700.
- 4) Howes, M.J.R., Houghton, P.J. 2003. Plants Used in Chinese and Indian traditional medicine for improvement of memory and cognitive function. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 75, 513-527.
- 5) Dos Santos-Neto, L.L., De Vilhena Toledo, M.A., Medeiros-Souza, P., De-Souza, G.A. 2006. The Use of Herbal Medicine in Alzheimer's Disease- A Systematic Review. eCAM, 3(4), 441-445.
- 6) Frank, B., Gupta, S. 2005. A Review of Antioxidants and Alzheimer's Disease. Annuals of Clinical Psychiatr, 17(4), 269-286.
- 7) Barberger-Getau, P., Raffaitin, C., Letenneur, L., Berr, C., Tzourio, C., Dartigues, J.F. 2007. Dietary patterns and risk of

**Çizelge 3. B Grubu Vitaminlerin Alzheimer Hastalığı'yla İlişkisi İle İlgili 2001-2008 Yılları Arasında Gerçekleştirilen Çalışmalara Örnekler**

B Grubu Vitamin	Denek	Araştırma Süresi	Sonuç/Öneri	Kaynak
Folat, B6 ve B12 vitamini	65 yaş ve üstü, bunama sorunu olmayan 965 kişi	6.1±3.3 yıl	Toplam folat alımının en üst kartili düşük Alzheimer hastalığı riski ile ilişkili bulunmuştur	39
Folat ve B12 Vitamini (Serum seviyeleri)	75 yaş üstü bunama sorunu olmayan 370 kişi	3 yıl	Serum B12 vitamini veya folat düzeyleri düşük olan kişilerin diğerlerine oranla iki kat Alzheimer hastalığı gelişme riski bulunmaktadır	40
Folat (750µg/gün), B12 vitamini (15µg/gün) B6 vitamini (75 mg/gün) veya plasebo	Sağlıklı, genç, orta yaşlı ve yaşlı 211 kadın	1 ay	Hafıza performansı üzerinde belirgin olumlu etkiler belirlenmiştir	41
Folat (5 mg/gün), B6 vitamini (25 mg/gün), B12 vitamini (1 mg/gün)	Ortalama 76.3 yaşında, hafif-orta düzeyde Alzheimer hastası 409 kişi	18 ay	İdrak fonksiyonlarında gelişme tespit edilmemiştir. Depresyon düzeyinde artış olmuştur	42
Folat, B6 ve B12 vitamini (Diyetsel alım)	65 yaş ve üstü Alzheimer hastası olmayan 1041 kişi	3.9 yıl	Alzheimer hastalığı gelişimi ile folat veya B12 vitamini alımı arasında ilişki tespit edilememiştir	43
Folat (800 µg)	50-70 yaş arası, idrak fonksiyonları açısından sağlıklı, 818 kişi	3 yıl	Folat alımı, bilişsel testlerde daha iyi performans ile ilişkilendirilmiştir	44
B12 vitamini (0.5 mg, folat (1 mg), B6 vitamini (5 mg) veya plasebo	Orta derecede Alzheimer hastası, 50 yaş üstü 89 kişi	26 hafta	İdrak fonksiyonları üzerinde etki belirlenmemiştir	45

**Çizelge 4. Doymamış Yağ Asitleri Tüketiminin Alzheimer Hastalığı'yla İlişkisi İle İlgili 1996-2009 Yılları Arasında Gerçekleştirilen Çalışmalara Örnekler**

Yağ Asidi ve/veya Gıda Maddesi	Model	Araştırma Süresi	Sonuç/Öneri	Kaynak
Balık ve Omega-3 Yağ Asitleri	65-94 yaş arası, başlangıçta Alzheimer hastası olmayan kişiler	3.9 Yıl	Omega-3 yağ asitlerinin diyetle yer alması, ve haftada bir balık tüketimi, Alzheimer Hastalığı vakası riskini azaltmaktadır	48
1.7 g/gün DHA ve 0.6 g/gün EPA	Ortalama 75 yaşındaki Alzheimer hastası 204 kişi	6 Ay	Hafif ve orta düzeyde Alzheimer hastası kişiler üzerinde omega-3 yağ asitleri alımı, idraksal gelişim sağlanması yönünde etkide bulunmamıştır. Ancak çok hafif düzeyde Alzheimer hastası kişilerde olumlu etkiler gözlenmiştir	49
Diyetsel DHA ve balık tüketimi	Ortalama 76 yaşındaki araştırma başlangıcında bunama sorunu olmayan 899 kişi	9,1 yıl	Plasma fosfatidilkinolin DHA düzeyi ile bunama ortaya çıkışı ve gelişimi arasında ilişki vurgulanmıştır	50
Alfa-linolenik ve linoleik yağ asitleri	Alzheimer hastası 50 -73 yaş arası 100 kişi	4 hafta	Plasebo uygulaması yapılmayan 60 kişiden 49'unda duygudurumu, işbirliği, yemek alışkanlıkları, uyku, evde yön bulma yeteneği ve kısa süreli hafıza açılarından gelişme belirlenmiştir	51
Omega-6 çoklu doymamış yağ, tekli doymamış yağ, doymuş yağ	65 yaş ve üstü Alzheimer hastası olmayan 815 kişi	3,9 yıl	Doymamış ve hidrojenize olmayan yağların yüksek düzeyde alımı Alzheimer hastalığına karşı koruyucu olabilemekte iken doymuş veya trans-doymamış (hidrojenize) yağ alımı, riski artırmaktadır	52
Balık ve EPA+DHA	70-89 yaş arası 210 erkek	5 yıl	EPA+DHA'nın orta düzeyde alımı, yaşlı erkeklerde kognitif düşüşü geciktirme etkisi gösterebilmektedir	53
Omega-3 yağ asitleri ve balık	55 yaş üstü bunama sorunu olmayan 5395 kişi	Ortalama 9,6 yıl	Orta düzeyde balık ve omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri tüketimi ile uzun vadede bunama riski ilişkili bulunmamıştır	54

dementia: the three-city cohort study. *Neurology*, 69, 529-537.

8) Devore, E.E., Grodstein, F., van Rooij, F.J.A., Hofman, A., Rouner, B., Stampfer, M.J., Witteman, J.C.M., Breteler, M.M.B. 2009. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am J Clin Nutr*, 90, 170-176.

9) Steele, M., Stuchbury, G., Münch, G. 2007. The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Experimental Gerontology*, 42, 28-36.

10) Bell, I.R. 2005. Diet and Nutrition In Alzheimer's Disease and Other Dementias of Late Life. *Diet and Nutrition*, 1(4), 299-301.

11) Van der Beek, E. M., Kamphuis, P.J.G.H. 2008. The potential role of nutritional components in the management of Alzheimer's Disease. *European Journal of Pharmacology*, 585, 197-207.



- 12) Das, U.N. 2003. Long-chain polyunsaturated fatty acids in the growth and development of the brain and memory. *Nutrition*, 19, 62-65.
- 13) Kolosova, N.G., Scheglova, T.V., Sergeeva, S.V., Loskutova, L.V. 2006. Long-term antioxidant supplementation attenuates oxidative stress markers and cognitive deficits in senescent-accelerated OXYS rats. *Neurobiol Aging*, 27, 1289-1297.
- 14) Cao, C., Cirito, J.R., Lin, X., Wang, L., Verges, D.K., Dickson, A. 2009. Caffeine suppresses amyloid-beta levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice. *J Alzheimer's Dis*, 17, 681-697.
- 15) Mandel, S.A., Amit, T., Kalfan, L., Reznichenko, L., Weinreb, O., Youdim, M.B. 2008. Cell signaling pathways and iron chelation in the neurorestorative activity of green tea polyphenols: special reference to epigallocatechin gallate (EGCG). *J Alzheimer's Dis*, 15, 211-222.
- 16) Karuppagounder, S.S. Pinto, J.T., Xu, H., Chen, H.L., Beal, M.F., Gibson, G.E. 2009. Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurochem Int*, 59, 111-118.
- 17) Luo, Y., Smith, J.V., Paramasivam, V., Burdick, A., Curry, K.J., Buford, J.P. 2002. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 12197-12202.
- 18) Helmer, C., Peuchant, E., Letenneur, L., Bourdel-Marchasson, I., Larrieu, S., Dartigues, J.F., Duborg, L., Thomas, M.J., Barberger-Gateau, P., 2003. Association between antioxidant nutritional indicators and the incidence of dementia: Results from the PAQUID prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr*, 57, 1555-1561.
- 19) Morris, M.C., Evans, D.A., Tangney, C.C., Bienias, J.L., Wilson, R.S., Aggarwal, N.T. 2005. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr*, 81, 508-514.
- 20) Kang, J.H., Cook, N., Manson, J., Buring, J.E., Grodstein, F.A. 2006. A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Intern Med*, 166, 2462-2468.
- 21) Hu, P., Bretsky, P., Crimmins, E.M., Guralnik, J.M., Reuben, D.B., Seeman, T.E. 2006. Association between serum beta-carotene levels and decline of cognitive function in high-functioning older persons with or without apolipoprotein E4 alleles: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 61, 616-620.
- 22) Grodstein, F., Chen, J., Willet, W.C. 2003. High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr*, 77, 975-984.
- 23) Zandi, P.P., Anthony, J.C., Khachaturian, A., Stone, S.V., Gustafson, D., Tschanz, J.T. 2004. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol*, 81, 508-514.
- 24) Huebbe, P., Wagner, A.E., Boesch-Saadatmandi, C., Sellmer, F., Wolfam, S., Rimbach, G. 2010. Effect of dietary quercetin on brain quercetin levels and the expression of antioxidant and Alzheimer's disease relevant genes in mice. *Pharmacological Research*, 61, 242-246.
- 25) Fontana, L. 2009. The scientific basis of caloric restriction leading to longer life. *Current Opinion in Gastroenterology*, 25, 144-150.
- 26) Grant, W.B. 1997. Dietary links to Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Dis Rev*, 2, 42-55.
- 27) Mattson, M. P., Chan, S. L., Duan, W. 2002. Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet and behaviour. *Physiol Rev*, 82, 637-672.
- 28) Ott, B. R., Owens, N. J. 1998. Comorbidity and alternative medicines for Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 11, 163-173.
- 29) Sohal, R. S., Weindruch, R. 1996. Oxidative stress, caloric restriction and aging. *Science*, 273, 59-63.
- 30) McCarter, R., Masoro, E.J., Yu, B.P. 1985. Does food restriction retard aging by reducing the metabolic rate? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 248, 488-490.
- 31) Patel, N.V., Gordon, M.N., Connor, K.E., Good, R.A., Engelman, R.W., Mason, J., Morgan, D.G., Morgan, T.E., Finch, C.E. 2005. Caloric restriction attenuates A $\beta$ -deposition in Alzheimer transgenic models. *Neurobiology of Aging*, 26, 995-1000.
- 32) Luchsinger, J.A., Tang, M.X., Shea, S., Mayeux, R. 2002. Caloric Intake and the Risk of Alzheimer Disease. *Arch Neurol*, 59, 1258-1263.
- 33) Hyun, D.H., Emerson, S.S., Jo, D.G., Mattson, M.P., de Cabo, R. 2006. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 103(52), 19908-19912.
- 34) Kim, D., Ngugen, M.D., Dobbin, M.M., Fischer, A., Sananbasi, F., Rodgers, J.T., Delalle, I., Baur, J.A., Sui, G., Armour, S.M., Puigserver, P., Sinclair, D.A., Tsai, L.H. 2007. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *European Molecular Biology Organization Journal*, 26(13), 3169-3179.

- 35) Wittle, A.V., Fobker, M., Gellner, R., Knechet, S., Flöel, A. 2009. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 106(4), 1255-1260.
- 36) Halagappa, V.K.M., Guo, Z., Pearson, M., Matsuo, Y., Cutler, R.G., LaFerla, F.M., Mattson, M.P. 2007. Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 26(1), 212-220.
- 37) Castello, L., Froio, T., Cavallini, G., Biasi, F., Sapino, A., Leonarduzzi, G., Bergamini, E., Poli, E., Poli, G., Chiarotto, E. 2005. Calorie restriction protects against age-related rat aorta sclerosis. *FASEB Journal*, 19, 1863-1865.
- 38) Troen, A.M., Chao, N.A., D'Anci, K.E., Shukitt-Hale, B., Smith, D.E. 2008. Cognitive impairment in folate-deficient rats corresponds to depleted brain phosphatidylcholine and is prevented by dietary methionine without lowering plasma homocysteine. *J Nutr*, 138, 2502-2509.
- 39) Luchsinger, J.A., Tang, M.X., Miller, J., Green, R., Mayeux, R. 2007. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch Neurol*, 64, 86-92.
- 40) Wang, H.X., Wahlin, A., Basun, H., Fastbom, J., Winblad, B., Fratiglioni, L. 2001. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology*, 67, 1370-1376.
- 41) Bryan, J., Calveresi, E., Hughes, D. 2002. Short-term folate, vitamin B-12 or vitamin B-6 supplementation slightly affects memory performance but not mood in women of various ages. *J Nutr*, 132, 1345-1356.
- 42) Aisen, P.S., Schneider, L.S., Sano, M., Diaz-Arrastia, R., van Dyck, C.H., Weiner, M.F., 2008. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 300, 1774-1783.
- 43) Mooris, M.C., Evans, D.A., Schneider, J.A., Tangney, C.C., Bienias, J.L., Aggarwal, N.T. 2006. Dietary folate and vitamins B-12 and B-6 not associated with incident Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis*, 9, 435-443.
- 44) Durga, J., van Boxtel, M.P., Schouten, E.G., Kok, F.J., Jolles, J., Katan, M.B., 2007. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet*, 369, 208-216.
- 45) Sun, Y., Lu, C.J., Chien S.T., Chen, S.T., Chen, R.C., 2007. Efficacy of multivitamin supplementation containing vitamins B6 and B12 and folic acid as adjunctive treatment with a cholinesterase inhibitor in Alzheimer's disease: a 26-week, randomized, double blind, placebo-controlled study in Taiwanese patients. *Clin Ther*, 29, 2204-2214.
- 46) Morris, M.C., Evans, D.A., Bienias, J.L. 2003. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 60, 940-946.
- 47) Petot, G.J., Friedland, R.P. 2004. Lipids, diet and Alzheimer's Disease: an extended summary. *J Neurol Sci*, 226, 31-33.
- 48) Morris, M.C., Evans, D.A., Bienias, J., Tangney, C.C., Bennett, D.A., Wilson, R.J. 2003a. Consumption of Fish and n-3 Fatty Acids and Risk of Incident Alzheimer Disease. *Arch Neurol*, 60, 940-946.
- 49) Freund-Levi, Y., Eriksdotter-Johnagen, M., Cederholm, T., Basun, H., Faxen-Irving, G., Garlind, A., Vedin, I., Vesuby, B., Wahlund, L.O., Palmblad, J. 2006. W-3 Fatty Acid Treatment in 174 Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease. *Arch Neurol*, 63, 1402-1408.
- 50) Schaefer, E.J., Bongard, V., Beiser, A.J., Lamon-Fava, S., Robins, S.J., Au, R., Tucker, K.L., Kyle, D.J., Wilson, P.W.F., Wolf, P.A. 2006. Plasma Phosphatidylcholine Docosahexaenoic Acid Content and Risk of Dementia and Alzheimer Disease. *Arch Neurol*, 63, 1545-1550.
- 51) Yehuda, S., Rabinovitz, S., Carasso, R.L., Mostofsky, D.I. 1996. Improves Alzheimer's Patients Quality of Life. *Intern J Neuroscience*, 87, 141-149.
- 52) Morris, M.C., Evans, D.A., Bienias, J.L., Tangney, C.C., Bennett, D.A., Aggarwal, N., Schneider, J., Wilson, R.S. 2003b. Dietary Fats and the Risk of Incident Alzheimer Disease. *Arch Neurol*, 60, 194-200.
- 53) Van Gelder, B.M., Tijhuis, M., Kalmijn, S., Kromhout, D., 2007. Fish consumption, n-3 fatty acids and subsequent 5-year cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr*, 85, 1142-1147.
- 54) Devore, E.E., Stampfer, M.J., Breter, M.M., Rosner, B., Hee Kang, J., Okereke, O. 2009. Dietary fat intake and cognitive decline in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32, 635-640.