



Diyet Yağlarının Alzheimer Hastalığı Patolojisi Üzerine Potansiyel Koruyucu Etkileri

Potential Protective Effects of Dietary Fats on The Pathogenesis of Alzheimer Disease

Mustafa Fevzi Karagöz¹, Nilüfer Acar Tek¹

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

Özet

Alzheimer hastalığı ilerleyici hafıza kaybı tablosuyla karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Öz bakım becerilerinde, bilişsel işlevlerinde yetersizlikler görülmektedir. Patolojik olarak amiloid plaklarla özdeşleşmiş olsalar da tau proteininin aşırı fosforillenmesi ve buna bağlı nörofibriler yumak oluşumu, nöron kaybı Alzheimer hastalığı ile birlikte görülebilmektedir. Amiloid plakların, tau proteinlerinin olumsuz etkisi, oksidatif strese yol açması, glukoz homeostazının bozulması gibi birçok nedenden kaynaklanabilmektedir. Patolojilere karşı geliştirilen tedavi yöntemleri de çeşitli olabilmektedir. Oksidatif strese karşı antioksidanlardan zengin beslenme, glukoz metabolizmasının bozulmasına karşı ketojenik diyet uygulamaları Alzheimer hastalığının diyet tedavisi içinde yer almaktadır. Orta zincirli yağ asitlerinin portal dolaşımdan hızlıca emilmeleri, β-oksidasyona ihtiyaç duymaksızın alternatif enerji kaynağı olarak kullanılabilmesini sağlamaktadır. Ayrıca uzun zincirli n-3 grubu yağ asitlerinden eikosapentaenoik asit (EPA) ve dekozaheksenoik asit (DHA) antiinflatuvar etkilerinden dolayı bilişsel işlevleri geliştirici etkide bulunmaktadır. Bu derlemede Alzheimer hastalığından korunmada, ilerlemesinin geciktirilmesinde ve hastalığın tedavisinde yağ asitlerinin metabolik süreçlerdeki etkileri irdelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Beslenme, Diyet Yağı

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder characterized by a progressive memory loss table. Self-care skills and cognitive functions are seen insufficiency. Although pathologically identified with amyloid plaques, excessive phosphorylation of the tau protein and consequent neurofibrillary tangle formation, and neuronal loss may be associated with Alzheimer's disease. Negative effects of amyloid plaques and tau proteins can result in many causes such as oxidative stress, impaired glucose homeostasis. Treatment methods developed against pathogens can also be varied. A diet rich in antioxidants against oxidative stress, ketogenic diet versus the deterioration of glucose metabolism in Alzheimer's is located in the dietary treatment of disease. Rapid absorption of medium chain fatty acids from the portal circulation ensures that they can be used as an alternative energy source without the need for β-oxidation. In addition, eicosapentaenoic acid (EPA) and dekozaheksenoic acid (DHA) of long chain n-3 fatty acids have been implicated in the development of cognitive functions due to antiinflammatory effects. In this review, it has been examined that the effects of fatty acids on metabolic processes in Alzheimer's disease, delayed progression and treatment of disease.

Key words: Alzheimer's Disease, Nutrition, Dietary Fats

Giriş

İlk olarak 1906 yılında Alman nöropatolog Alois Alzheimer tarafından tanımlanan Alzheimer hastalığı nöral yapılarda ilerleyici hücre kaybıyla karakterize hafıza kaybı tablosudur (1). Alzheimer hastalarının 2050 yılında 106,8 milyona ulaşacağı öngörülmekte olup, sosyoekonomik yüklerle birlikte gelişen önemli bir halk sağlığı sorunudur (2). Alzheimer Hastalığı demansın en sık nedeni olan kronik, nörodejeneratif bir hastalıktır. Bilişsel işlevlerde ve günlük yaşam etkinliklerini sürdürme becerilerinde azalma, davranışsal değişimler ve psikiyatrik belirtiler ile kendini göstermektedir. Yaşam kalitesinin büyük ölçüde azalmasına ve sonunda ölüme neden olmaktadır. Histopatolojik olarak senil amiloid plaklar (SP), nörofibriler yumak (NFY) oluşumu, sinaps-

nöron kaybı ve beyinde belirgin bir atrofi mevcuttur (3). Yapılan çalışmalar sigara kullanımı ve diyabet, depresyon, kardiyovasküler hastalık varlığının AH riskini arttırdığını, antiinflatuvar tedavi yaklaşımının ise bu hastalarda AH ilerleyişini ve bilişsel gerilemeyi azaltacağını bildirmektedir (4-6). Oksidatif stres ise hücre ve mitokondri zar sistemlerinde lipid peroksidasyonuna neden olarak sağlıklı sinirsel faaliyetlerde olması gereken mitokondri işlevleri, enerji üretimi, sinaps işlevleri, sinyal iletimi vb. etkinliklerin bozulmasına yol açarak AH ilerlemesini hızlandırabilir (7). Bu sebeple oksidatif stres hasarını önlemek için antioksidan vitaminler ve fitokimyasalların kullanımı önerilmektedir (8). Aynı zamanda kalp hastalıkları için de yüksek risk faktörü olan homosistein seviyelerinin yüksek olması AH ile ilişkili bulunmuştur. Bu sebeple yetersizlikleri varlığında, başlıca

folik asit olmak üzere B6, B12 vitaminlerinin kullanımının AH riskinin azalmasında uygun olduğu düşünülmektedir (9, 10). Bunların yanında yağ asitleri, kolesterol, lipid salları sinir hücresi zar yapısına katıldığı için yağ asitleri ile AH arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (11). Nitekim omega-3 yağ asidi kaynağı olan balık tüketiminin AH ve demans üzerinde olumlu sonuçlarının görüldüğü bildirilmiştir (12). Alzheimer hastalığının önlenmesi ve tedavisinde beslenme ve besin öğelerinin önemli rolleri bulunmaktadır. Bu perspektifte, Alzheimer hastalığından korunmada, ilerlemesinin geciktirilmesinde ve hastalığın tedavisinde yağ asitlerinin metabolik süreçlerdeki etkileri bu derleme çalışmasında farklı boyutlarıyla irdelenmiştir.

Alzheimer Hastalığı Patolojisi

Alzheimer Hastalığı demans tablosunun en sık nedeni olan kronik seyirli nörodejeneratif bir hastalıktır. Temel olarak iki patolojik süreçten bahsedilmektedir (13). Bunlardan birisi nörofibriler yumaklardır ve temel bileşeni aşırı fosforillenmiş 'tau'proteinidir. Alzheimer Hastalığı patojenezinde hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar, tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozmaktadırlar. Nörofibriler yumaklar (NFY) hücre iskeletinin bütünlüğünü ve akson geçişini bozarak hücre ölümüne neden olmaktadır (14). Diğer temel nöropatolojik olay ise amiloid plaklardır. Temel bileşeni amiloid β proteinidir (A β). Amiloid β , diffüz plaklar halinde agregat olmaktadır ve bunlar yoğun nöritik plaklara dönüşmektedir. Gevşek plaklarda amiloid β birikimi oksidatif gerilim ve serbest radikallerin oluşumuna yol açmakta ve plaklar oluşuktan sonra inflamasyon, eksitotoksosite ve ikincil kaskad ek hasar oluşmasına aracılık etmektedir (15). Ancak bilişsel gerileme A β 'dan ziyade NFY miktarı ile ilişkilidir (16).

Amiloid Plaklar; Alzheimer hastalığındaki temel nöropatolojik değişikliklerden biridir. Temel bileşeni amiloid β proteinidir (A β) ve amiloid prekürsör protein (APP)'den proteolitik yolla oluşur (17–19). Amiloid prekürsör proteinin hücre içi karboksil ucu, hücre dışı amino ucu bulunmaktadır. Amiloid β , APP'nin membran içi bölgesini de içeren bir parçasıdır ve APP'nin bir dizi proteolitik enzimle metabolize edilmesiyle oluşmaktadır. Bu enzimler α , β ve γ sekretazlardır. α -sekretaz APP'yi A β 'nın yaklaşık olarak ortasından kesmektedir. β -sekretaz APP'yi amino ucundan, γ -sekretaz karboksil ucundan bölmekte ve ürün olarak A β oluşmaktadır. Oluşan A β proteinler 40 veya 42 aminoasit uzunluğundadır. Bunlardan daha fazla amiloidojenik olanı 42 aminoasitlik yapıdaki A β olup ilk çöken de odur (20). Erken demansı olan bireylerde A β 42 ve A β oligomerlerinin yüksek düzeyde bulunduğu belirtilmiştir. Bu durum bilişsel gerileme ile ilişkilidir (21).

Alzheimer hastalığında α -sekretaz yolu baskılanırken, dengenin β ve γ -sekretaz yollarına saptığı ileri sürülmektedir. Çoğunlukla 60 yaşından itibaren, normal bireylerde β ve γ -sekretaz ürünü A β temizlenemeyip plaklarda birikmeye başlar. İlk birikim neokortekste olur ve gevşek plaklar halinde bulunmaktadır. Gevşek plaklarda A β birikimi oksidatif

gerilim ve serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Nöritik olmayan katı plaklar sağlıklı beyinlerde de görülebilir. Hücre ölümüne ve nörodejenerasyona sebep olursa bu plaklar nöritik olarak adlandırılmaktadır. Nöritik plağın oluşmasını takiben inflamasyon, eksitotoksosite ve ikincil kaskad ek hasar oluşumuna katkıda bulunmaktadır (15).

Alzheimer hastalığı patojenezinde A β ve NFY'nin birbiriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Amiloid- β birikimi kaspazların aktivasyonunu tetikleyerek tau proteinin kaspaz tarafından bölünmesine neden olmaktadır. Bunun yanında NFY ve A β AH başlatıcısı değil, AH'nin oluşumundan sonraki sonuç ürünleri olabilmektedir. Burada genetik ve çevresel etkenlerden dolayı artan plastisite yükünün beyin tarafından kaldırılamaması sonucu normal yaşlanmadan sapma söz konusudur. Nöroplastisite yükünün en fazla olduğu bölge limbik sistemdir ve NFY oluşumu en yaygın olarak burada görülmektedir. Plastisite yükünün fazla olduğu bölgelerde kinaz-fosfataz dengesinin bozulması tau proteinin patolojik büyümesine neden olmaktadır (22).

Bununla birlikte ailesel AH' da mutasyonun tau proteinlerini değil, A β 'yı artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca AH dışındaki hiçbir tau patolojisinde A β tortuları olmadığı için A β 'nın AH' na özgü olduğu düşünülmektedir (16,23).

Nörofibriler Yumaklar; Nörofibriler yumakların temeli aşırı fosforile olmuş tau proteinleridir. Tau oluşumun AH dışı diğer nörodejeneratif hastalıklarda da olduğu ve tau oluşumunun doğrudan nörodejenerasyona sebep olduğu bilinmektedir (23). Tau depozitleri AH dışında, Parkinson (PH) ve Huntington Hastalığı (HH) gibi birçok nörodejeneratif hastalıklarda da bulunmaktadır. (16).

Nöron Kaybı; Alzheimer hastalığında nöron kaybı entorinal korteksten başlamakta ve bunu limbik sistem takip etmektedir. Amiloid oluşumu ve sinapslardaki dejenerasyon hücre ölümüne neden olmaktadır (16).

Sinaps Kaybı; Alzheimer hastalığında etkilenmiş beyin bölgelerinde nöron kaybının yanında sinaps kaybı da görülmektedir. Sinaps kaybı genellikle nöron kaybını takiben ikincil etki olarak görülmektedir. Ancak birincil hasar sinapslarda ise bu durum nöron kaybına neden olabilir (16).

İnflamasyon; Alzheimer hastalığında kompleman elemanları, akut faz proteinleri, sitokinler, astrogial ve mikroglial hücrelerin aktivasyonu gibi unsurların bulunması inflamasyonun hastalığın patojenezine ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Astrogial ve mikroglial hücrelerin aktivasyonu sitokin üretimiyle inflamasyona neden olmaktadır. Ayrıca nörotoksinlerle birlikte nöron hasarına yol açmakta ve var olan hasarı şiddetlendirmektedir (24,25).

Kolinerjik kayıp; Asetilkolin (Ach) hipokampus ile serebral korteks arasındaki iletişimi sağlayan nörotransmitterdir. Asetilkolin dikkat tonusunun sağlanması ve yeni bilginin depo edilmesiyle nöroplastisiteye katkıda bulunmaktadır. Asetilkolin reseptörü uyarım kaybı A β oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca kolinerjik kaybın kendisi de A β oluşumuna aracılık etmektedir. Amiloid β birikimi de kolinerjik kayba neden olduğundan sonuç olarak A β birikimi ve kolinerjik kayıp arasında kısır bir döngü gelişmektedir (26).

Yağ Asitleri ve Alzheimer Hastalığı İlişkisi

Kısa zincirli yağ asitleri

Kısa zincirli yağ asitleri 2–5 karbon atomundan meydana gelir ve diğer yağ asitlerinden farklı olarak bağırsaklarda mikrobiyotaya tarafından lif metabolizması sonucu doğal olarak da oluşmaktadır. Başlıca kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) asetik asit, propiyonik asit, bütirik asittir ve büyük miktarda mikrobiyotaya bağlıdır. Kısa zincirli yağ asitlerinin AH'daki etkinliği Histon Deasetilaz inhibitörü (HDACi) olarak davranmasından ileri gelmektedir. Histonlar asetillendiğinde yoğun DNA depolarına izin vermektedir. Histon deasetilaz hasarlı DNA'nın salınımına izin veren histonları deasetile ederek bu işlemi gerçekleştirmektedir. Bu noktada kısa zincirli yağ asitleri HDAC'ın aktif bölgesine bağlanarak HDAC etkinliğini inhibe etmektedir (27). KZYA'nın bu özelliğine bakacak olursak barsak sağlığının geliştirilmesi KZYA üretimini geliştirecektir ve bu sayede mikrobiyotanın geliştirilmesi AH'na karşı koruyucu olacaktır (28).

Orta zincirli yağ asitleri

Orta zincirli yağ asitleri (OZYA) 6–12 karbon zincirinden oluşmaktadır. Hindistan cevizi yağı bilinen en iyi kaynağıdır. Alzheimer Hastalığının tedavisinde alternatif bir enerji kaynağı olarak kullanılabilirliği orta zincirli yağ asitlerine ilgi uyandırmıştır. Neden bir alternatif enerji kaynağı arayışına girildiğini anlamak için beyin glukoz metabolizmasının yaşlanmayla birlikte nasıl etkilendiğine bakmak gerekir. Yaşlanmayla birlikte glukozun sistemik kontrolü ve dolayısıyla beyin glukoz alımı bozulmaktadır. Her ne kadar kesin olduğuna dair kanıtlar yeterli olmasa da beyin glukoz alımının azalmış olması bilişsel bozukluğun ilerleyişinde başlatıcı olabileceği düşünülmektedir (29). Bu sebeple Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip2DM) ve / veya İnsülin Direnci'nde nöronal insülin sinyalizasyonunun bozulmasıyla doğrudan; glukotoksik ve lipotoksik hasar verici etkisi nedeniyle AH riskini artırdığı bildirilmektedir (30).

Orta zincirli yağ asitleri kan dolaşımına girince karaciğerde ketonlara metabolize olur. Ketonlar ise Krebs döngüsünde ATP kaynağı olarak kullanılmak üzere Asetil CoA'ya dönüşebilmektedir. Ketonun enerji kaynağı olması sebebiyle keton kaynaklarının alternatif enerji kaynağı olduğu düşünülmektedir. Portal venden doğrudan emildikleri ve mitokondriye geçmek için de geçiş proteinine ihtiyaç duymadıkları için OZYA, uzun zincirli yağ asitlerinden daha iyi keton kaynağıdır (31).

Ketojenik diyetle birlikte kullanıldığında astroglial hücreleri kurtararak A β üretimini ve beyinde birikimini azaltmaktadır. Tıpkı KZYA gibi HDAC inhibitörü gibi davranarak beyni oksidatif stresten koruduğu bildirilmektedir (31). Genel olarak “yağ asitlerinin AH üzerindeki etkisi” Tablo1'de özetlenmiştir.

Uzun zincirli yağ asitleri

Karbon atomu sayısı 12'den fazla olan yağ asitleridir. Beynin lipid bileşimi için, vücudun diğer dokularına göre çok daha elzemdir. Çünkü bu yağ asitleri beyin dokusunun %10-30'unu oluşturur. Beyin katı maddesi çoğunlukla membran lipidlerinden, özellikle de fosfolipidlerden, oluşmaktadır. Beyin dokusu yağ asidi kompozisyonunun yaşam süresince değiştiği, beyin fosfolipid konsantrasyonunun yaşa bağımlı olduğu gösterilmiş, değişen beyin yağ asidi kompozisyonunun beyin işlevlerinin bozulmasına sebep olabileceği bildirilmiştir (32).

Sinir membranının yaklaşık %50'si, miyelin kılıfının da %70'i çoklu doymamış yağ asitlerinden oluşmaktadır. En önemli çoklu doymamış yağ asitleri omega-3 ve omega-6 grubu yağ asitleridir. Omega-3 yağ asitleri içinde en çok araştırılanlar DHA ve EPA'dır. Omega-3 yağ asitleri nöronal fosfolipidlerin ve retina pigment epitellerinin yapısına katılır. Ancak DHA beyin dokusu için EPA'dan daha önemlidir. Çünkü EPA kan beyin bariyerini geçerken oksitlenmekte; DHA ise büyük oranda membran fosfolipidlerinin yapısına

Tablo 1. Diyet yağlarının ah patolojisi üzerine olası etkileri

Yağ Asidi Çeşidi	Etki Mekanizması	Olası Etkiler
1. Kısa zincirli yağ asidi	-Histon Deasetilaz inhibitör -Antioksidan	-A β , tau vb. birikimini önler. -A β üretimini ve agregasyonunu önler.
2. Orta zincirli yağ asidi	-Keton kaynağı -Histon Deasetilaz inhibitörü -Antioksidan	-Glukoz tolerans bozukluğunda beyin hücresi için alternatif enerji kaynağı, -A β üretimi, birikimi, agregasyonu önler.
3. Uzun zincirli yağ asidi	-Hücre zarı yapısı -Antioksidan -Antiinflamatuvar	-Nöroplatisitenin devamını sağlar; A β üretimi, birikimi, agregasyonu önler. -İnflamasyonu önler. -Eksikliğinde, hafıza ve bilişsel bozukluk
4. Kolesterol	-Oksidan -Koruyucu	- β -sekretazı etkiler, A β agregasyonuna neden olur. -Yüksek membran kolesterolü A β agregasyonunu düşürmüş ve toksisiteyi önlemiştir.

A β : β -amiloid plak

1. Kısa zincirli yağ asitleri histon deasetilaz inhibitörü ve antioksidan etkinliği sayesinde A β , tau vb. birikimini, üretimini ve agregasyonunu önlemektedir.

2. Orta zincirli yağ asitleri, kısa zincirli yağ asitleri gibi, asitleri histon deasetilaz inhibitörü ve antioksidan etkinliği sayesinde A β , tau vb. birikimini, üretimini ve agregasyonunu önlemektedir. Ayrıca keton kaynağı olmaları sayesinde, glukoz tolerans bozukluğu varlığında beyin hücreleri için alternatif enerji kaynağı olarak işlev görmektedir.

3. Uzun zincirli yağ asitleri hücre zarına katılması sayesinde nöroplatisitenin devamını sağlamaktadır. Bununla birlikte antioksidan özelliği sayesinde A β birikimini, üretimini ve agregasyonunu önlemektedir. Antiinflamatuvar özelliği sayesinde inflamasyonu önlemektedir. Eksikliğinde ise hafızada kayıp ve bozulmalar ve bilişsel bozukluk görülmektedir.

4. Kolesterol oksidan etkisi sebebiyle β -sekretazı tetikleyerek A β agregasyonuna neden olabilmektedir. Ancak bunun yanında yüksek hücre zarı kolesterolü A β agregasyonunu düşürebilmekte ve toksisiteyi önleyebilmektedir.

katılmaktadır. Omega-3 yağ asitlerinin membrandan kolesterol ve omega-6 yağ asitleri yerine nöron membranına katılması nöron akışkanlığını artırmaktadır (33).

Beyin, çeşitli makro molekülleri içeren sıvı akışkan yapısı ve yüksek düzeyde oksijen kullanan bir organ olması nedeniyle oksidatif hasara karşı hassastır (34). Lipid peroksidasyonu, DNA ve protein oksidasyonu, ileri glikasyon son ürünleri ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu AH patojenezinde oksidatif strese neden olan başlıca sebepler arasında yer almaktadır (35). Genel anlamda ise demir, alüminyum ve cıva gibi metallerin beyin dokusunda artması, malondialdehit (MDA), 4-hidroksinonenal (HNE) ve akrolein gibi lipid peroksidasyon, protein ve DNA oksidasyon ürünlerindeki artışın, çoklu doymamış yağ asitlerinin ve antioksidan miktarındaki azalmanın Alzheimer hastalarının beyin dokusundaki oksidatif stresin artışıyla doğrudan ilişkisi bulunmaktadır (36).

Alzheimer hastalığının çeşitli çevresel risk faktörleri ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bireylerin beslenmesi, diyet örüntüsü bu çevresel faktörler arasında yer alan en önemli etkenlerdendir. Folat, B₆, B₁₂, E, C ve A vitamini, antioksidan tüketimi, diyetin yağ içeriği ve yağ asidi kompozisyonu gibi diyetel faktörlerin Alzheimer hastalığı ile ilişkisi vurgulanmaktadır (37). Diyetin doymuş ve trans yağ asidi içeriğinin AH üzerinde yüksek riskle, tekli ve çoklu doymamış yağ asidi içeriğinin ise düşük riskle ilişkili olduğu belirtilmektedir (38). Özellikle DHA alımı ile Alzheimer ve demans riski arasında güçlü negatif ilişki bulunmaktadır (39). Framingham çalışmasında plazma DHA seviyesinin demans riskinde %47 düşüşle ilişkili olduğu saptanmıştır (40). Genel olarak DHA'nın beyin koruyucu etkisinin gen ekspresyonunun düzenlenmesi, antioksidan ve antiinflamatuvar etki ile hücre zararının yeniden biçimlenmesindeki etkinliğinden ileri geldiği düşünülmektedir (41). Bunun yanında DHA'dan zengin diyetin Aβ üretiminin azalmasını sağlayarak AH patolojisini hafiflettiği bildirilmiştir (42, 43). Bu nedenle tıbbi beslenme tedavi stratejilerinde tekli ve çoklu doymamış y.a. ve özellikle DHA önemli bir rol üstlenmektedir (44).

Diyetteki doymuş yağ içeriği artışının oksidatif stres nedeniyle beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) seviyesini düşürdüğü ve bu durumun bilişsel gerilemeye neden olduğu belirtilmiştir (45). Doymuş yağ asitleri kadar trans yağ asitlerinin varlığı ve bakır gibi ağır metal birikiminin de bilişsel kaybı hızlandırdığı bildirilmiştir (46).

Yağ asidi çeşidine bakılmaksızın diyetin toplam yağ içeriği yüksek olduğunda bilişsel gerileme ile ilişkili bulunmuştur. Lipid peroksidasyon ürünlerinin artışı BDNF'nin azalmasına neden olmaktadır (47, 48). Ayrıca yüksek yağlı diyet nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrat (NADPH) oksidaz alt üniteleri ile siklooksijenaz-2 ekspresyonunun, prostaglin E₂'nin ve reaktif oksijen türlerinin artışına neden olmaktadır (49).

Alzheimer hastalığında β-amiloid plak ve tau proteini oluşumu inflamatuvar etki yapmaktadır. Diyetin yağ asidi içeriğinin bilişsel gerilemeyle ilişkili olabileceği buna bağlı olarak inflamasyonun AH için bir risk faktörü olabileceği

düşünülmektedir (50). Omega-6 yağ asitleri proinflamatuvar sitokin üretimini artırarak inflamasyona katkıda bulunurken; omega-3 yağ asitleri antiinflamatuvar sitokin üretimini sağlayarak inflamasyonu düşürdüğü bilinmektedir. Omega-6 / omega-3 oranının önemi burada devreye girmektedir. Beyindeki omega-6 / omega-3 oranının 1:1 - 2:1 olarak hedeflendiği (51); diyetle alınan omega-6 / omega-3 oranının 2:1-3:1 arası olduğunda inflamasyonu önlediği ve 5:1 oranının aşılması gerektiği; 10:1 ve daha fazla alındığında ise olumsuz etki gösterdiği bildirilmiştir (52).

Tekli doymamış yağ asitleri de dokunun inflamatuvar sitokinlere cevabını azaltarak inflamasyonun azalmasına katkı sağladığı bildirilmiştir. Diyetle yüksek doymuş yağ ve kolesterol alımı kardiyovasküler hastalıklar, bilişsel gerileme ve AH için risk oluşturduğu, orta düzeyde balık tüketiminin bozulmuş bilişsel fonksiyon ile olumlu yönde ilişkili olduğu; bunun da omega-3'ün antioksidan, antiinflamatuvar, membran yapısına katılması gibi özelliklerinden ileri geldiği bildirilmiştir (53). Ayrıca DHA kolesterol/fosfolipid molar oranını ve lipid peroksidasyonunu düşürerek nöron koruyucu etki göstermekte (54), DHA takviyesi de hafızayı (episodik ve çalışan) geliştirmektedir (55). Omega-3'ten fakir diyetin laboratuvar farelerinde bozulmuş bilişsel işlevlerle ilişkisi bulunmuştur (11). Günümüzde "batı diyeti" olarak adlandırılan beslenme örüntüsü içinde omega-3 yağ asitlerinden zengin besin kaynaklarının tüketimi azalmıştır ve diyetin omega-6 / omega-3 oranı önerilenin çok üstündedir (20:1). Diyetin yağ içeriğinin yağ asidi dağılımına bağlı olarak değişmesi, trombojenizin uyarılması, inflamasyonun artması, immün cevabın azalması, beyin zararının işlevselliğini kaybetmesi gibi negatif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (33).

Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)'nün 2016 yılında yayımlanmış olduğu raporda uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin beyin hücre zarı fosfolipid tabakasının elzem bir bileşeni olduğu için, sinirsel işlevlerin sürdürülmesini ve hücre zarı bütünlüğünün korunmasını sağlayarak bilişsel işlevlerin azalmasına, Alzheimer hastalığına ve demans riskine karşı koruma sağlayacağı bildirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalar incelendiğinde omega-3 takviyesinin sağlıklı yaşlıların ve Alzheimer hastalarının bilişsel işlevlerini etkilemediği; hafif bilişsel bozukluğu olan bireylerde dikkat, hatırlama hızı gibi bilişsel işlevlerde ilerleme kaydedildiği görülmüştür (56).

Kolesterol, Apolipoprotein E ve Alzheimer Hastalığı İlişkisi

Kolesterol

Kolesterol ve AH arasında ilişki olduğu ilk olarak 1994'te kolesterol alımıyla Aβ depozisyonu arasındaki ilişkinin rapor edilmesiyle bildirilmiştir. Yüksek kolesterol içeren diyetle beslenen tavşanlarda hipokampüsteki nöronlar arasında yüksek yoğunlukta Aβ olduğu görülmüştür (57). Amiloidlerden oluşan protofibriller, por yapısından hücreye doğru geçişte toksik etki gösteren moleküllerdir. Amiloid proteinlerin sitotoksik etkisi, özgün olmayan geçirgenlikle birlikte, hücre zarına agragatif etkileşimi sonucu olmaktadır. Hücre zarı dinamik dengenin sağlanmasında kompleks bir yapı olarak görülmektedir. Bu yapı içinde lipid salları

endositoz, apoptoz, oksidatif stres gibi hücrel süreçlerde önemli rol oynar. Kolesterol, sfingolipid vb. öğelerden zengin olan bu mikro moleküller akışkan lipid tabakaları arasında yüzer. Lipid salları nörotoksik protein oligomerlerinin toplandığı yerlerdir. Lipid sallarıyla ilişkili süreçlerden biri olarak A β peptid ve nörotoksik protein agregasyonu ve kolesterol homeostazındaki değişiklikler, nörodejeneratif hastalıkların birincil nedeni olarak etki göstermektedir (58). Yüksek nöron membran kolesterolü APP ve β -sekratazi etkilemekte dolayısıyla A β agregasyonuna neden olmaktadır. Düşük nöron membran kolesterolü olduğu durumda ise lipid salları yanlış kümelenir ve β -sekratazin diğer moleküllere translokasyonu sonucu A β agregasyonunu artırmaktadır (59). Kolesterol ve bilişsel işlev arasında ilişkiyi incelemek üzere toplam kolesterol (TK), HDL, LDL, trigliserit değerleri ile bazı bilişsel işlev test sonuçları karşılaştırılmıştır. Yüksek HDL düzeylerine sahip bireylerin (>60mg/dl) bilişsel işlev test sonuçlarında yüksek puanlar gözlenirken; TK, LDL ve trigliserit ile test sonuçları arasında ilişki bulunmamıştır (60).

Diyet kolesterolünün sinaptik plastisite ve hipokampal nöron üzerine etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada diyet kolesterolünün doza bağlı olarak spinal plastisiteyi de hipokampal nöronların dentrit morfolojisini de düzenlediği bulunmuştur (61). Orta yaşlı bireylerde yüksek kolesterol seviyelerine sahip olmak ileriki yaşlarda AH ve demans için yüksek risk etkeni olarak bulunmuştur (62, 63). Bunun yanında ileri yaşlardaki yüksek kolesterol seviyeleri, AH riskinin artışı ile ilişkili bulunmamıştır. Aslında ileri yaşlarda düşük kolesterol seviyelerinin normal yaşlanmanın ve/veya demansın sonucu olabileceği bildirilmiştir (64). ApoE ϵ 3 ve ϵ 4 alleli olan farelerin beyin lipid profili üzerinde yüksek yağlı, yüksek kolesterollü diyetin etkisinin incelendiği bir çalışmada, bu diyetin, özellikle yaşlı ApoE ϵ 4 alleli olan farelerde olmak üzere, kolesterol esterlerinde çok önemli bir artış olduğu bulunmuştur. Yaş etkeninin beyin lipid kompozisyonu üzerinde fark edilir etkisi olduğu bildirilmiştir (65). Membran kolesterolünün A β 'dan kaynaklı oksidatif stres üzerine önleyici etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada membran kolesterolünün lipoperoksidasyon artışı ve A β 42 kaynaklı reaktif oksijen türlerinin üretimini önlediği bulunmuştur. Bunun yanında kolesterolün tükendiği fibroblastlarda amiloid birikiminin önemli derecede arttığı görülmüştür. Yüksek membran kolesterolü hücre membranına A β agregasyonunu düşürmüştür, A β toksisitesini önlemiştir (66).

Hücre zarının temel yapısal öğelerinden biri olan kolesterol hücre zarı dinamiğinde önemli role sahiptir. Kolesterol homeostazındaki değişiklikler, amiloid ve nörotoksik protein aktivitesinin şiddetlenmesine yol açarak doğrudan nörodejeneratif hastalıklara neden olabilir. Lipoperoksidasyonu ve A β 42 kaynaklı reaktif oksijen türlerini önlemesinden dolayı kolesterol koruyucudur. Ancak orta yaşlı bireylerde yüksek kolesterol demans ve Alzheimer hastalığı için risk oluşturmaktadır. Bunun yanında yüksek kolesterolün kalp damar hastalıklarına karşı da risk etmeni olmasından dolayı günlük en fazla alım önerisi olan 300 mg üzerine çıkılmaması koruyucu olacaktır.

Apolipoprotein E

Apolipoprotein E (ApoE) merkezi sinir sisteminde (MSS) kolesterolün başlıca taşıyıcısıdır ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL), şilomikronların ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) bileşenidir (67). Apolipoproteinler kolesterolün taşınmasına dâhil olan plazma proteinleridir ve bunu lipoproteinlerin bağ yapmasını ve katabolizmasını sağlayarak yapmaktadırlar. Apolipoprotein E periferde LDL reseptörün, MSS' de ise LDL reseptör ilişkili proteinin temel ligandıdır. Sporadik ve geç başlangıçlı AH'da bilinen en güçlü risk faktörüdür (33).

Batı diyeti ve ilişkili obezitenin yüksek AH insidansı ile bağlantılı olduğu da bildirilmiş (68), Akdeniz diyetine adapte olmak düşük AH riskiyle ilişkilendirilmiştir (69). Bu bağlamda diyetin yağ içeriğinin plazma ApoE seviyelerine etki edeceği düşünülmektedir. Fareler üzerinde yüksek yağlı diyetin hipokampal ApoE içeriğine etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak diyetin hipokampal ApoE üzerine doğrudan etki ettiği bulunmuş ve AH diyetsel müdahalelerinde ApoE genotipinin göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (70).

ApoE ϵ 4 genotipinde hipokampüste ApoE seviyeleri diyet içeriğinden daha çok etkilenmektedir. Buna bağlı olarak Akdeniz diyeti gibi diyetsel müdahaleler Alzheimer hastalığını önlemede akılcı yöntem olarak kullanılabilir. Özellikle yüksek yağlı diyet tüketimi amiloid birikiminde etkili rol oynamaktadır.

Sonuç

Enerji yoğunluğu yüksek, tuzlu, basit karbonhidratlı, kızartılmış besinlerin tüketiminin fazla olduğu beslenme alışkanlığı son 10-20 yıl içinde yaygınlaşmıştır. Diyetteki yağ miktarı artmakla beraber yağ asidi kompozisyonu da değişim göstermiştir. Özellikle n-6 grubu yağ asitlerinin tüketimi artarken, n-3 grubu yağ asitlerinin tüketimi azalmış, dolayısıyla n-6/n-3 oranı artmıştır. Yağ asitlerinin (n-6 ve n-3) metabolizmada birbirlerine yaptıkları zıt etki nedeniyle dengeli alınmaları sağlık için önemlidir. Çoklu doymamış yağ asitleri (n-6 ve n-3 grubu) eikosanoid sentezine katılırlar. N-6 yağ asidi olan linoleik asitten sentezlenen eikosanoidler proinflamatuvar etki gösterirken; n-3 yağ asitlerinden oluşan eikosanoidler antiinflamatuvar etki göstermektedirler (71). Linoleik asidin çok yüksek seviyelerde alındığı durumlarda α -linolenik asitten (ALA) EPA ve DHA' ya endojen dönüşümde yetersizlik meydana geldiği belirlenmiştir (72). Çoklu doymamış yağ asitlerinden n-3 grubu yağ asitleri hem araşidonik asit ve proinflamatuvar eikosanoidlerin üretimine karşı olan antagonist etkisi hem de oksidatif stresten kaynaklanan apoptotik süreci hafifletmesi yolu ile koruyucu etki göstermektedir (71). Yaşa bağlı bilişsel bozuklukta ve nörodejeneratif hastalıklarda kronik inflamasyon ve oksidatif stresin ikisi de etkin görülmektedir.

Tekli doymamış yağ asitleri antiinflamatuvar etkinin yanında aynı zamanda, antioksidan etkilere de sahiptir (73). Diyetle alınan tekli doymamış yağ asitlerinin yaşlı kadınlarda bilişsel gerilemeyi azalttığı gösterilmiştir (74).

Kolesterolün hipokampal ve serebral kortekste birikmesi

öğrenme ve hafızayı olumsuz etkilemektedir. Orta yaşta yüksek kolesterole maruz kalmanın ileri yaşlarda AH için risk olduğu bildirilirken, ileri yaşlardaki yüksek kolesterolün AH ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Bunların yanında hücre zarının yapısına katılarak plastisitenin ve membran akışkanlığının sağlanması işlevlerinden dolayı kolesterolün elzem olduğu bildirilmiştir. Hatta Aβ kaynaklı oksidatif stresi, lipoperoksidasyonu azalttığı, hücre zarını Aβ agregasyonundan koruduğu bildirilmektedir.

Diyette tüketilen yağ seçimine dikkat edilmeli, doymuş ve trans yağ tüketiminden ziyade tekli doymamış ve belli ölçülerde çoklu doymamış yağ asidi tüketimi sağlanmalıdır. Yüksek antioksidan ve nutrasötik içeriği nedeniyle sebze ve meyveler, özellikle orman meyvelerinin günlük tüketiminin yeterli miktarda olmasına dikkat edilmelidir.

Sonuç olarak diyetin yağ asidi içeriğini şu şekilde belirlemek Alzheimer hastalığı için uygun olacaktır. Doymuş yağ asidi içeriği günlük toplam enerji ihtiyacının %7-10 arasında olması normal sınırlar içindedir ve yeterli kolesterol alımını destekleyip kolesterolün koruyucu etkisi de sağlanmış olmaktadır. Ancak kolesterolün kalp damar hastalıkları ve diğer kronik hastalıklara karşı olası riskinden korunmak için 300 mg/gün'den fazla alınmasından sakınılmalıdır. Toplam n-3 yağ asidi günlük enerji ihtiyacının %1-2'sini, n-6 yağ asidi günlük enerjinin %3-5'sini karşılamalıdır. n-6 yağ asidinin fazla tüketiminden kaçınmak için zeytinyağı dışındaki bitkisel yağ tüketimi sınırlandırılmalıdır. Bu sayede n-6:n-3 oranının 3:1'den fazla olması önlenmelidir. Toplam enerji gereksiniminin %12-15'i tekli doymamış yağ asitlerinden sağlanmalı, bunun için en iyi seçenek olarak zeytinyağı kullanımı önerilebilir.

Kaynaklar

1. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006; 368(9533): 387-403.
2. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007; 3(3): 186-91.
3. Williams JW, Plassman BL, Burke J, Holsinger T, Benjamin S. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2010; 193: 1-727.
4. Toda N, Okamura T. Cigarette smoking impairs nitric oxide-mediated cerebral blood flow increase: Implications for Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci* 2016; 131(4): 223-32.
5. Herbert J, Lucassen PJ. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: Genes, steroids, cytokines and neurogenesis - What do we need to know? *Front Neuroendocr* 2016; 41: 153-71.
6. Hickman RA, Faustin A, Wisniewski T. Alzheimer Disease and Its Growing Epidemic: Risk Factors, Biomarkers, and the Urgent Need for Therapeutics. *Neurol Clin* 2016; 34(4): 941-53.
7. Tramutola A, Lanzillotta C, Perluigi M, Butterfield DA. Oxidative stress, protein modification and Alzheimer disease.

Brain Res Bull 2017; 133: 88-96.

8. Wojtunik-Kulesza KA, Oniszczuk A, Oniszczuk T, Waksmundzka-Hajnos M. The influence of common free radicals and antioxidants on development of Alzheimer's Disease. *Biomed Pharmacother* 2016; 78: 39-49.
9. Luchsinger JA, Tang MX, Miller J, Green R, Mayeux R. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch Neurol* 2007; 64(1): 86-92.
10. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(3): 636-43.
11. Agrawal R, Gomez-Pinilla F. "Metabolic syndrome" in the brain: deficiency in omega-3 fatty acid exacerbates dysfunctions in insulin receptor signalling and cognition. *J Physiol* 2012; 590(Pt 10): 2485-99.
12. Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pr Neurol* 2009; 5(3): 140-52.
13. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep* 2015; 67(2): 195-203.
14. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82(4): 239-59.
15. Esen S. Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi: Deneysel ve Genetik Bulgular. *Turkish Journal Of Geriatrics* 2010; 13(3): 21-26
16. Öztürk GB, Karan MA. Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi. *Klin Gelişim*. 2009; 22: 32-46.
17. Bird TD, Miller BL. Alzheimer's disease and other dementias. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division, 2005; p. 2393-2406.
18. Näslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, et al. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA [Internet]* 2000 [cited 2017 Jan 19]; 283(12): 1571-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10735393>
19. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Arnold SE. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61(3): 378-84.
20. Gandy S. The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2005; 115(5): 1121-9.
21. Georganopoulou DG, Chang L, Nam JM, Thaxton CS, Mufson EJ, Klein WL, et al. Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(7): 2273-6.

22. Rissman RA, Poon WW, Blurton-Jones M, Oddo S, Torp R, Vitek MP, et al. Caspase-cleavage of tau is an early event in Alzheimer disease tangle pathology. *J Clin Invest* [Internet] 2004 Jul 1 [cited 2017 Jan 19]; 114(1): 121–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15232619>
23. Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, Farlow MR, Klug A, Ghetti B. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet] 1998 [cited 2017 Jan 19]; 95(13): 7737–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9636220>
24. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* [Internet] 2000 [cited 2017 Jan 19]; 21(3): 383–421. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10858586>
25. Benveniste EN, Nguyen VT, O'Keefe GM. Immunological aspects of microglia: relevance to Alzheimer's disease. *Neurochem Int* [Internet] 2001 [cited 2017 Jan 19]; 39(5–6): 381–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578773>
26. Davis KL. Alzheimer's disease: seeking new ways to preserve brain function. Interview by Alice V. Luddington. *Geriatrics* [Internet] 1999 Feb [cited 2017 Jan 19]; 54(2): 42–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10024872>
27. Fernando WMADB, Rainey-Smith SR, Martins IJ, Martins RN. In Vitro Study To Assess The Potential Of Short Chain Fatty Acids (S CFA) As Therapeutic Agents For Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Dement* [Internet] 2014 [cited 2018 Mar 23]; 10(4):P626. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526014017300>
28. Dinkova-Kostova AT, Kostov RV. Glucosinolates and isothiocyanates in health and disease. *Trends Mol Med* [Internet] 2012 [cited 2018 Mar 23]; 18(6): 337–47. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147149141200055X>
29. Yin F, Sancheti H, Patil I, Cadenas E. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* [Internet] 2016 [cited 2018 Mar 23]; 100: 108–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27154981>
30. Ruiz HH, Chi T, Shin AC, Lindtner C, Hsieh W, Ehrlich M, et al. Increased susceptibility to metabolic dysregulation in a mouse model of Alzheimer's disease is associated with impaired hypothalamic insulin signaling and elevated BCAA levels. *Alzheimer's Dement* [Internet] 2016 [cited 2018 Mar 23]; 12(8): 851–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928090>
31. Lei E, Vacy K, Boon WC. Fatty acids and their therapeutic potential in neurological disorders. *Neurochem Int* [Internet] 2016 [cited 2018 Mar 23]; 95: 75–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26939763>
32. Bianca Velasco A, Tan ZS. Fatty Acids and the Aging Brain. In: Watson RR, De Meester F, editors. *Omega-3 Fatty Acids in Brain and Neurological Health*. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo, Elsevier; 2014 p. 201–19.
33. Hooijmans CR, Kiliaan AJ. Fatty acids, lipid metabolism and Alzheimer pathology. *Eur J Pharmacol* [Internet] 2008 [cited 2018 Mar 23]; 585(1): 176–96. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001429990800229X>
34. Sultana R, Perluigi M, Butterfield DA. Protein Oxidation and Lipid Peroxidation in Brain of Subjects with Alzheimer's Disease: Insights into Mechanism of Neurodegeneration from Redox Proteomics. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8(11–12): 2021–37.
35. Esterbauer H, Schaur R, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* [Internet] 1991 [cited 2018 Jul 23]; 11(1): 81–128. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1937131>
36. Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*. 1997; 23(1): 134–47.
37. Luchsinger JA, Tang MX, Miller J, Green R, Mayeux R. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch Neurol*. 2007; 64(1): 86–92.
38. Morris MC, Tangney CC. Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiol Aging* [Internet] 2014; 35(2): S59–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.038>
39. Takechi R, Galloway S, Pallegage-Gamarallage MMS, Lam V, Mamo JCL. Dietary fats, cerebrovasculature integrity and Alzheimer's disease risk. *Prog Lipid Res* [Internet] 2010; 49(2): 159–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2009.10.004>
40. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, et al. Plasma Phosphatidylcholine Docosahexaenoic Acid Content and Risk of Dementia and Alzheimer Disease. *Arch Neurol* [Internet] 2006 [cited 2018 Jul 24]; 63(11): 1545. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.63.11.1545>
41. Florent-Bécharde S, Desbène C, Garcia P, Allouche A, Youssef I, Escanyé MC, et al. The essential role of lipids in Alzheimer's disease. *Biochimie* 2009; 91(6): 804–9.
42. Hooijmans CR, Van der Zee CEEM, Dederen PJ, Brouwer KM, Reijmer YD, van Groen T, et al. DHA and cholesterol containing diets influence Alzheimer-like pathology, cognition and cerebral vasculature in APPsw/PS1dE9 mice. *Neurobiol Dis* [Internet] 2009 [cited 2018 Jul 25]; 33(3): 482–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19130883>
43. Lim GP, Calon F, Morihara T, Yang F, Teter B, Ubeda O, et al. A Diet Enriched with the Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid Reduces Amyloid Burden in an Aged Alzheimer Mouse Model. *J Neurosci* [Internet] 2005 [cited 2018 Jul 25]; 25(12): 3032–40. Available from: <http://www>

ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15788759

44. Oster T, Pillot T. Docosahexaenoic acid and synaptic protection in Alzheimer's disease mice. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* 2010; 1801(8): 791–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbali.2010.02.011>

45. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. The interplay between oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor modulates the outcome of a saturated fat diet on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* [Internet] 2004 [cited 2018 Jul 24]; 19(7): 1699–707. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15078544>

46. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Schneider JA, Wilson RS, et al. Dietary Copper and High Saturated and trans Fat Intakes Associated With Cognitive Decline. *Arch Neurol* 2006; 63: 1–4.

47. Pistell PJ, Morrison CD, Gupta S, Knight AG, Keller JN, Ingram DK, et al. Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *J Neuroimmunol* [Internet] 2010 [cited 2018 Jul 24]; 219(1–2): 25–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2009.11.010>

48. Park HR, Park M, Choi J, Park KY, Chung HY, Lee J. A high-fat diet impairs neurogenesis: Involvement of lipid peroxidation and brain-derived neurotrophic factor. *Neurosci Lett* [Internet] 2010 [cited 2018 Jul 24]; 482(3): 235–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2010.07.046>

49. Zhang X, Dong F, Ren J, Driscoll MJ, Culver B. High dietary fat induces NADPH oxidase-associated oxidative stress and inflammation in rat cerebral cortex. *Exp Neurol*. 2005; 191(2): 318–25.

50. Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Capurso S, et al. Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia. *Exp Gerontol* [Internet] 2005 [cited 2018 Mar 23]; 40(4): 257–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556505000094>

51. Simopoulos AP. Evolutionary Aspects of Diet: The Omega-6/Omega-3 Ratio and the Brain. *Mol Neurobiol* 2011; 44(2): 203–15.

52. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002; 56(8): 365–79.

53. Fernando WMADB, Martins IJ, Goozee KG, Brennan CS, Jayasena V, Martins RN. The role of dietary coconut for the prevention and treatment of Alzheimer's disease: potential mechanisms of action. *Br J Nutr* 2015; 114(1): 1–14.

54. Hashimoto M, Hossain S, Shimada T, Shido O. Docosahexaenoic Acid-Induced Protective Effect Against Impaired Learning In Amyloid β -Infused Rats Is Associated With Increased Synaptosomal Membrane Fluidity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33(10): 934–9.

55. Yurko-Mauro K, Alexander DD, Van Elswyk ME. Docosahexaenoic Acid and Adult Memory: A Systematic

Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(3): e0120391.

56. National Institutes of Health (NIH) [Internet]. [cited 2018 Mar 23]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/>

57. Sparks DL, Scheff SW, Hunsaker JC, Liu H, Landers T, Gross DR. Induction of Alzheimer-like β -Amyloid Immunoreactivity in the Brains of Rabbits with Dietary Cholesterol. *Exp Neurol* 1994; 126(1): 88–94.

58. Cecchi C, Nichino D, Zampagni M, Bernacchioni C, Evangelisti E, Pensalfini A, et al. A protective role for lipid raft cholesterol against amyloid-induced membrane damage in human neuroblastoma cells. *Biochim Biophys Acta - Biomembr* 2009; 1788(10): 2204–16.

59. Ledesma MD, Dotti CG. The conflicting role of brain cholesterol in Alzheimer's disease: lessons from the brain plasminogen system. *Biochem Soc Symp* 2005; 72: 129–38.

60. Crichton GE, Elias MF, Davey A, Sullivan KJ, Robbins MA. Higher HDL Cholesterol Is Associated with Better Cognitive Function: the Maine-Syracuse Study. *J Int Neuropsychol Soc* 2014; 20(10): 961–70.

61. Wang D, Zheng W. Dietary cholesterol concentration affects synaptic plasticity and dendrite spine morphology of rabbit hippocampal neurons. *Brain Res* 2015; 1622: 350–60.

62. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28(1): 75–80.

63. Alonso A, Jacobs DR, Menotti A, Nissinen A, Dontas A, Kafatos A, et al. Cardiovascular risk factors and dementia mortality: 40 years of follow-up in the Seven Countries Study. *J Neurol Sci* 2009; 280(1–2): 79–83.

64. Hughes T, Ganguli M. Modifiable Midlife Risk Factors for Late-Life Cognitive Impairment and Dementia. *Curr Psychiatry Rev* [Internet]. 2009 [cited 2018 Mar 23]; 5(2): 73–92. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&iissn=1573-4005&volume=5&issue=2&spage=73>

65. Lim WLF, Lam SM, Shui G, Mondal A, Ong D, Duan X, et al. Effects of a high-fat, high-cholesterol diet on brain lipid profiles in apolipoprotein E ϵ 3 and ϵ 4 knock-in mice. *Neurobiol Aging* 2013; 34(9): 2217–24.

66. Pensalfini A, Zampagni M, Liguri G, Becatti M, Evangelisti E, Fiorillo C, et al. Membrane cholesterol enrichment prevents $A\beta$ -induced oxidative stress in Alzheimer's fibroblasts. *Neurobiol Aging* 2011; 32: 210–22.

67. Leduc V, Jasmin-Bélanger S, Poirier J. APOE and cholesterol homeostasis in Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 2010; 16(10): 469–77.

68. Grant WB. Trends in Diet and Alzheimer's Disease During the Nutrition Transition in Japan and Developing Countries. *J Alzheimer's Dis* 2014; 38(3): 611–20.

69. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, et al. Association of Mediterranean Diet

with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer's Dis* 2014; 39(2): 271–82.

70. Lane-Donovan C, Herz J. High-Fat Diet Changes Hippocampal Apolipoprotein E (ApoE) in a Genotype- and Carbohydrate-Dependent Manner in Mice. *PLoS One* [Internet]. 2016; 11(2): e0148099. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0148099>

71. Baierle M, Vencato P, Oldenburg L, Bordignon S, Zibetti M, Trentini C, et al. Fatty Acid Status and Its Relationship to Cognitive Decline and Homocysteine Levels in the Elderly. *Nutrients* 2014; 6(9): 3624–40.

72. Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n–3 and n–6 fatty acids. *Prog Lipid Res* [Internet] 2008 Mar [cited 2018 Apr 3]; 47(2): 147–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198131>

73. Briante R, Febbraio F, Roberto N. Antioxidant Properties of Low Molecular Weight Phenols Present in the Mediterranean Diet. *J Agric Food Chem* 2003; 51(24): 6975–81.

74. Naqvi AZ, Harty B, Mukamal KJ, Stoddard AM, Vitolins M, Dunn JE. Monounsaturated, Trans, and Saturated Fatty Acids and Cognitive Decline in Women. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(5): 837–43.