

# ALZHEİMER VE VASKÜLER DEMANSLI HASTALARDA LİPİD PROFİLİ İLE YAĞDA ERİYEN VİTAMİNLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## The Evaluation Of Fat Soluble Vitamins and Lipids Among Patients With Alzheimer and Vascular Dementia

Recep BAYDEMİR<sup>1</sup>, Murat GÜLTEKİN<sup>1</sup>, Emel KÖSEOĞLU<sup>1</sup>, Rahmi KÖSEOĞLU<sup>2</sup>, Recep SARAYMEN<sup>3</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, Alzheimer Demans (AD) ve Vasküler demans (VaD)'lı hastalarda serum lipid düzeyleri ile yağda eriyen vitamin düzeylerinin demans ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya uluslararası kriterlere göre tanıları konulmuş 60 AD, 52 VaD hastası ile 61 kontrol vakası alındı. Serum lipid profilleri ve yağda eriyen vitamin düzeyleri (D, K) çalışıldı.

**Bulgular:** Serum D vitamini değerleri AD ve VaD hasta gruplarında, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Vitamin K açısından ise anlamlı bir fark görülmedi. Grupların lipid profilleri incelendiğinde total kolesterol(TK) değerlerinin, her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı. Kontrol grubunda, TK ile D vitamini arasında negatif bir ilişki gözlemlendi. Hasta gruplarında D vitamini ile ve tüm gruplarda K vitamini ile lipidler arasında bir ilişki bulunmadı. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid (TG) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değerleri açısından hasta grupları ve kontrol grubu arasında fark bulunmadı.

**Sonuç:** Vitamin D düşüklüğü ile TK yüksekliği AD ve VaD hastalığı ile birliktelik göstermektedir. Bu iki demans tipi arasında bu parametreler açısından bir fark saptanmamıştır. Sağlıklı kontrol vakalarında vitamin D ile TK arasında saptanan ters ilişki demans hastalarında gözlenmemiştir. Verilerimiz; demans hastalarında, vitamin D ve TK ilişkisinin daha ayrıntılı incelenmesinin gerektiğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer; Vasküler Demans; Vitamin D; K; Lipidler

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to determine whether serum lipid levels and fat soluble vitamin levels of the patients who suffer from Alzheimer's Dementia (AD) and Vascular Dementia (VaD) is different from the healthy control group and to examine the relation of these parameters with dementia.

**Material and Methods:** Sixty AD patients and 52 VaD patients who were diagnosed according to international criteria and 61 control cases whose ages and sexes were compatible in general were taken to the study. Serum lipid profiles and fat soluble vitamin levels (vitamin D and vitamin K) were studied.

**Results:** Serum vitamin D values at the AD and VaD patient groups was found significantly lower than the control group ( $p = 0.001$ ). No significant difference was determined with vitamin K values. When the lipid profiles of the groups were analyzed, total cholesterol values were determined significantly higher at the two patient groups than the control group ( $p = 0.001$ ). Moreover, a significantly negative relationship between total cholesterol and vitamin D was observed at the control group ( $p < 0.005$ ). No relationship in patient groups for vitamin D and in all groups for vitamin K was found. No difference between the patient groups and control groups in terms of high density lipoprotein, triglyceride and low density lipoprotein values was found.

**Conclusion:** This study is showed that Vitamin D deficiency and high total cholesterol are associated with AD and VaD disease. There is no difference between these two dementia types in terms of these parameters. Moreover, the inverse relation determined between vitamin D and total cholesterol at healthy control cases is not observed at the dementia patients. All these suggests that a detailed analysis of the relation between vitamin D and total cholesterol and dementia will be useful.

**Keywords:** Alzheimer; Vascular Dementia; Vitamin D; K; Lipids.

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı,  
Kayseri/Türkiye

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi,  
Fen Fakültesi,  
Fizik Bölümü,  
Kayseri/Türkiye

<sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,  
Kayseri/Türkiye

Recep BAYDEMİR, Dr. Öğr. Ü.  
(0000-0001-9753-8461)  
Murat GÜLTEKİN, Doç. Dr.  
(0000-0002-0609-4269)  
Emel KÖSEOĞLU, Prof. Dr.  
(0000-0001-9620-9949)  
Rahmi KÖSEOĞLU, Doç. Dr.  
(0000-0002-4577-4048)  
Recep SARAYMEN, Dr. Öğr. Ü.  
(0000-0002-6355-2676)

#### İletişim:

Dr. Öğr. Ü. Recep BAYDEMİR  
Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Nöroloji AD.,  
Kayseri/Türkiye  
**Telefon:** : +90 352 207 6666-21751/  
+90 505 251 1451  
**e-mail:** recep.baydemir@gmail.com

**Geliş tarihi/Received:** 05.12.2019

**Kabul tarihi/Accepted:** 19.02.2020

**DOI:** 10.16919/bozoktip.655459

Bozok Tıp Derg 2020;10(4):102-110

Bozok Med J 2020;10(4):102-110

## Giriş

En sık görülen demans tipi Alzheimer Demans (AD)'dır ve dünyada 15 milyondan fazla insanı etkilemektedir (1). AD, ileri yaşta ortaya çıkan demansin en yaygın nedeni olan nörodejeneratif hastalıktır. Toplumda beklenen yaşam sürelerinin artmasına bağlı olarak insidansı dramatik olarak artmaktadır (2). Demans etiyojileri arasında olan Vasküler Demans (VaD) ise, dünyanın pek çok bölgesinde sıklık açısından ikinci sıradadır ve diğer nörodejeneratif hastalıklardan farklı olarak tedavi edilebilme imkanına sahiptir (3,4).

Vitamin eksikliği birçok hastalığa zemin hazırlayabildiği gibi demans gelişiminde de önemli bir faktördür. Literatürde AD ve VaD ile vitamin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma vardır (5). AD'li hastaların serum/plazmalarında hastalığın patogenezi üzerinde etkili olduğu düşünülen birçok vitaminin eksikliği gösterilmiştir (2).

Kandaki yağ oranlarının (kolesterolü de içeren) normal olması vasküler hastalıklardan korunmada önemlidir. Kandaki lipid değerleri, vasküler olaylar, serebrovasküler hastalıklar ve dolayısıyla VaD için olduğu gibi AD için de önemlidir. Kanda total kolesterol (TK) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) yüksekliği, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesinin düşüklüğü demans için risk faktörü teşkil etmektedir (6).

Yüksek düzeydeki trigliserid (TG), TK (yüksek düzeyi AD için risk faktörü olarak, düşük düzeyi ise AD'da bulgu olarak saptanmıştır), LDL-kolesterol ve düşük düzeydeki HDL kolesterolün demansla ilgili olduğu bildirilmiştir (6-8). Bu değişikliklerin bazıları Apolipoprotein E (APOE4) alleli ile ilişkilendirilmiştir (9).

Literatürde demans gelişiminde yağda eriyen vitaminler ve lipid düzeyleri arasındaki ilişki yeterince aydınlatılmamıştır. Bu çalışmadaki amaç; AD ve VaD'li hastalarda serum lipid düzeyleri ile vitamin D ve vitamin K düzeylerini belirleyip bu parametrelerin birbirleriyle ve demans tipleri ile ilişkilerini incelemektir.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya, Eylül 2010 - Şubat 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Polikliniğine başvuran ve Kayseri Huzurevi-Sosyal Hizmetler Bakım evinde yaşayan çalışmaya alma kriterlerine uyan demans hastaları alındı. Çalışmaya 60 Alzheimer demansı, 52 vasküler demansı ile genel olarak yaşları ve cinsiyetleri

uyumlu 61 kontrol vakası dahil edildi. Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alındı (03.06.2010/201040). Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam alındı. Demans tanısı, AD ve VaD tanıları uluslararası kriterlere (Demans için DSM-4, AD için NINCDS-ADRDA, VaD için NINDS-AIREN kriterleri ve Hachinski İskemik Skoruna) göre konuldu. 65 yaş veya üzerinde olan, AD veya VaD'li olan, tiroid fonksiyon testleri, homosistein, Vitamin B12, folik asit, serum Ca ve albumin ile sedimentasyon değerleri normal olan, sifiliz açısından serolojik testleri negatif olan ve iyi beslenme düzeni olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Son beş gün içinde antihiperlipidemik tedavi alan, demansa bağlı olmadığı düşünülen psikiyatrik hastalığı olan, vasküler risk faktörü olabilecek sistemik hastalıklar dışında dahili hastalığı olan (tümör, kronik enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar gibi), ilaç, vitamin ve madde aşırı kullanım hikayesi olması ve vitamin kullananlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan tüm bireylerde vasküler risk faktörleri değerlendirilerek, genel fizik muayene ve nörolojik muayene bulguları kaydedildi. Tüm bireylerin vücut kitle indeksleri belirlendi. Beslenme alışkanlıkları ve güneşe maruziyet süreleri haftada ortalama gün sayısı olarak bakım verenlerinden öğrenildi. Demanslı hastaların mini mental durum testleri (MMSE) yapıldı, klinik durumları klinik demans derecelendirme skorlarına (KDS) ve global bozulma ölçeğine (GBÖ) göre değerlendirildi. Hastaların beyin görüntülemeleri (MRI veya CT) atrofi ve vasküler değişiklikler açısından değerlendirildi. En az 12 saatlik açlık sonrası gönüllülerden sabah aç karnına alınan 8 ml kandan; HDL, LDL, TK, TG düzeyleri ayrıca; serum elektrolitleri, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ve folik asit değerleri çalışıldı. D ve K vitamini Araştırma Biyokimya laboratuvarında, D vitamini Enzyme Immune Assay (EIA) yöntemi ile K vitamini ise High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemiyle çalışıldı.

Bu tetkikler sonrasında AD ve VaD hastaları ile kontrol vaka gruplarının arasında lipidler ile vitamin D ve vitamin K değerleri değerlendirildi. Lipidler ile vitamin D ve vitamin K arasındaki ilişki tüm gruplarda incelendi.

## İstatistik

Verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for

the Social Sciences (SPSS) Windows 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alındı. Nitel veriler % olarak tanımlandı. Ordinal ve nitel veriler arası karşılaştırmalarda  $\chi^2$  testi uygulandı. Nicel (ölçülebilir) veriler dağılımı  $X \pm SD$  olarak tanımlandı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov normallik analiz testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilere One-way Anova testi kullanılarak bakıldı. Hangi grubun farklı olduğu ise Scheffer testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan veriler ise Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılarak incelendi. Hangi grubun farklı olduğunu araştırmak için Barferroni düzeltmeli Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Lipid düzeyleri normal ve yüksek değerdeki alt grupların vitamin seviyelerinin karşılaştırılmasında parametrik koşullara uyanlara student-t, parametrik koşullara uymayanlara Mann-Whitney-U testi kullanılarak bakıldı. Parametrik koşullara uyan veriler arası ilişkiler Pearson, uymayan veriler arası ilişkiler ise Spearman korelasyon katsayıları hesaplanarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan gruplarda kadın cinsiyet sayıları değişkendi. AD grubunda kadın hasta sayısı en fazlaydı (n=38). VaD grubunda 22 ve kontrol grubunda 27 birey kadın cinsiyetteydi. AD grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Buna ilave olarak AD

hastalarının, VaD'lı hastalara ve kontrol grubuna göre daha yaşlı olduğu saptandı. (AD:  $76,1 \pm 5,3$ , VaD:  $73,2 \pm 6,2$ , Kontrol:  $71,7 \pm 5,9$ ) ( $p=0,01$ ) (Tablo 1). Vücut kitle indeksi (VKİ) yönünden çalışma grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (AD:  $27,6 \pm 2,9$ , VaD:  $29 \pm 3,7$ , Kontrol:  $27,5 \pm 2,4$ ) ( $p > 0,05$ ).

AD hastalarından bir hasta, VaD hastalarından ise iki hasta KDS'ye göre ağır evredeydi. İki demans grubundaki hastaların KDS dağılımlarını karşılaştırabilmek için ağır evre hastalarının, sayıları az olduğu için, orta evre hastalarla birlikte değerlendirildi. AD için hafif evre hasta sayısı 28 (% 46,7), orta-ağır evre hasta sayısı 32 (% 53,3) iken, VaD için hafif evre hasta sayısı 32 (% 61,5), orta-ağır evre hasta sayısı 20 (% 38,5) idi. Yapılan istatistik sonucunda iki grup arasında KDS dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p > 0,05$ ).

Çalışmaya alınan gruplarda serum vitamin D ve vitamin K düzeylerine bakıldığında; D vitamini değerleri her iki hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p = 0,01$ ). AD ve VaD hastaları arasında bu açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. K vitamini değerleri ise demans gruplarında kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

Grupların lipid profilleri incelendiğinde total kolesterol değerleri, hasta gruplarında kontrol grubuna göre

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan grupların demografik verileri

(N=173)	AD (n=60)		VaD (n=52)		Kontrol (n=61)		p *
	n	%	n	%	n	%	
Yaş ( $\pm SS$ )	76,1 $\pm$ 5,3		73,2 $\pm$ 6,2		71,7 $\pm$ 5,9		0,01
<b>Cinsiyet</b>							
Kadın	38	63,4	22	42,4	27	44,3	
Erkek	22	36,6	30	57,6	34	55,7	

Açıklama: \*  $X^2=6,2$ ,  $p < 0,05$  AD: Alzheimer demans VaD: Vasküler demans \*: iki gruba göre farklı olan grubu gösterir.

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p = 0,001$ ). Diğer yandan TG, HDL ve LDL seviyelerinde hasta grupları ile kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Çalışmaya alınan gruplarda, serum vitamin D ve vitamin K ile lipid düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; kontrol grubunda D vitamini ile total kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki tespit edildi ( $p < 0,05$ ). LDL, HDL, TG değerleri ile anlamlı ilişki tespit edilmedi. K vitamini açısından çalışılan tüm gruplarda ve D vitamini açısından hasta gruplarında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4).

AD, VaD ve kontrol gruplarının her birini yüksek ve normal TK şeklinde alt gruplara ayırıp vitamin düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında; sadece kontrol grubunun alt grupları arasında vitamin D düzeyi açısından anlamlı farklılık bulundu. Normal TK olan alt grubun, yüksek TK olan alt gruba göre vitamin D düzeyi daha yüksekti ( $p < 0,05$ ) (Tablo 5). Vitamin K açısından ise anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Çalışmaya alınan gruplarda normal ve yüksek LDL ve HDL seviyesi olan alt grupların serum vitamin D ve vitamin K düzeyleri açısından aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya alınan gruplarda, TG değerleri normal ve yüksek olan alt gruplardaki birey sayıları normal dağılıma uymadığı için, bu iki grup vitaminler açısından birbirleriyle karşılaştırılmadı (TG normal kişi sayısı 38 iken, yüksek kişi sayısı 5).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, D vitamini ortalama değerlerini belirtilen yetmezlik sınırının üstünde olmakla birlikte, AD ve VaD hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulduk. Bu iki demans tipi arasında ise D vitamini değerleri açısından anlamlı farklılık saptamadık. Lipid düzeylerinde ise TK değerlerini AD ve VaD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulurken, HDL, LDL ve TG değerleri açısından anlamlı farklılık tespit etmedik. Sağlıklı kontrol grubunda Vitamin D ve TK düzeyleri açısından anlamlı bir ters ilişki bulurken, demans gruplarında herhangi bir ilişki olmadığını belirledik. K vitamini, HDL, LDL ve TG değerleri, vücut kitle indeksleri açısından ise hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Ayrıca K vitamini ile lipidler arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Vitamin D eksikliğinin, AD ve VaD'ı da içine alan tüm demans tipleriyle ve iskemik inme ile bağımsız olarak ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (10). Birçok çalışmada D vitamini düşüklüğü hastalık progresyonu veya düşük kognitif bozuklukla ilişkili bulunmuşken, replasmanı ise klinik iyileşme ile ilişkili bulunmuştur (2). Ancak, bu pozitif ilişkinin izlenmediği çalışmalar da mevcuttur (11, 12).

Literatürde, demans gelişiminde önemli faktörlerden biri olarak vurgulanan D vitamini eksikliğinin nedenlerinden biri güneşe yetersiz maruziyet olarak bildirilmektedir (5). Oysa bizim verilerimiz hasta grubunun güneşe maruziyet süreleri yeterli seviyede

**Tablo 2.** Çalışmaya alınan gruplarda serum yağda eriyen vitamin düzeylerinin karşılaştırılması

	<b>AD</b> n:60 (X ± SD)	<b>VaD</b> n:52 (X ± SD)	<b>Kontrol</b> n:61 (X ± SD)	<b>p</b>
Vitamin D (nmol/l)	86,0 ± 80,2	80,5 ± 84,1	102,1 ± 27,4*	=0,001
Vitamin K (nmol/l)	5,5 ± 3,9	5,9 ± 4,6	6,4 ± 3,2	> 0,05

Açıklama: AD: Alzheimer demans VaD: Vasküler demans \* : iki gruba göre farklı olan grubu gösterir.

**Tablo 3.** Çalışmaya alınan grupların serum lipid düzeyleri yönünden karşılaştırılması

	AD n:53 (X ± SD)	VaD n:49 (X ± SD)	Kontrol n:59 (X ± SD)	p
HDL(mg/dl)	45,2 ± 11,1	43,8 ± 12,3	43,2 ± 8,1	> 0,05
LDL(mg/dl)	127,0 ± 38,1	126,8 ± 34,0	122,9 ± 25,8	> 0,05
TG(mg/dl)	144,6 ± 81,9	151,3 ± 80,1	135,8 ± 51,2	> 0,05
TK(mg/dl)	192,6 ± 46,3	197,4 ± 37,3	165,9 ± 36,3*	= 0,001

Açıklama: AD: Alzheimer demans VaD:Vasküler demans HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein LDL: Düşük dansiteli lipoprotein TG: Trigliserit TK: Total kolesterol \*: iki gruba göre farklı olan grubu gösterir

olduğu durumda elde edilmiştir.

Düşük serum 25 (OH) D seviyesinin demans için risk faktörü oluşturacak durumlarla ilişkili olduğu görülmüştür (13). Vitamin D beyin parankiminden Aβ'nın temizlenmesi, AD'nin gelişim ve ilerlemesini önlemede önemli bir faktördür. Masoumive ve ark. yaptıkları çalışmada, D vitamininin Aβ'nın fagositozunu stimule ederek beyinden Aβ klirensini artırabileceğini bildirmişlerdir. Bu etkisiyle D vitamininin, amiloid hipotezin önemli bir parçası olabileceği kabul edilebilir. D vitamini inflamasyon, kalsiyum regülasyon bozukluğu ve artan oksidatif stresin yıkıcı etkilerinin aracılık ettiği vasküler ilişkili beyin hasarlarının düzeltilmesine de yardımcı olur (14). Yang ve ark. güncel yayınlanan

bir meta-analizde Vitamin D düzeyinin düşük olmasının (< 25 nmol /L) AD için risk oluşturmadığı belirtilmiştir (15). Ancak, mevcut meta-analize göre serum D vitamini yetersizliği olan katılımcılarda (25-50 nmol/L) AD riski ile belirgin olarak ilişki mevcuttu. Sommer ve ark. yaptığı sistematik derleme, düşük D vitamini seviyelerinin demans gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (16).

D vitamininin indirekt yollardan kan basıncı düzensizlikleri, kardiyak hipertrofi, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayarak VaD oluşumuna katkıda bulunduğu da belirtilmiştir (17). Çalışmamızda D vitamin düzeylerinin her iki demans grubunda kontrol grubuna göre daha

**Tablo 4.** Çalışmaya alınan gruplarda serum yağda eriyen vitaminler ile lipid düzeyleri arası ilişkilerin değerlendirilmesi

		HDL (mg / dl)			LDL (mg / dl)			TG (mg / dl)			TK (mg / dl)		
		AD	VaD	Kont.	AD	VaD	Kont.	AD	VaD	Kont.	AD	VaD	Kont.
Vitamin D	r	-0,12	-0,04	0,14	-0,02	0,03	-0,17	-0,09	-0,01	0,02	-0,09	0,07	-0,26
(nmol/l)	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05*
Vitamin K	r	-0,02	-0,04	0,01	-0,07	-0,1	0,15	-0,05	0,22	-0,24	-0,05	0,14	-0,09
(ng/ml)	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Açıklama: AD: Alzheimer demans VaD: Vasküler demans HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein LDL: Düşük dansiteli lipoprotein TG: Trigliserit TK: Total kolesterol \*: Vit D ile TK arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.

düşük değerde olduğunu belirledik. AD ve VaD hastalarını birbirleriyle karşılaştırdığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik. İtalya'da 65 yaş üstü 858 katılımcıyla 1998-2006 yılları arasında yapılan prospektif çalışmada; hastalar üç yıllık periyotlarla izlenmiş ve düşük vitamin D seviyelerine sahip hasta grubunda MMSE'de yıllık ortalama 0,3 puanlık düşüş saptanmıştır. Vitamin D düşüklüğünün kognitif fonksiyonlarda önemsenecek derecede kayba neden olduğu belirtilmiştir (18). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada başlangıçta demansı olmayan ve 17 yıl süreyle takip edilen 5010 kişiden 151'inde demans geliştiği ve yüksek vitamin D düzeylerine sahip bireylerde demans oranının daha düşük olduğu görülmüş. Sonuç olarak düşük vitamin D düzeylerinin demans sebebi olabileceği belirtilmiştir (17). Serebrovasküler olayların Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yöntemleriyle de değerlendirildiği 318 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada ise, vitamin D seviyesinin demanslı kişilerde daha düşük olduğu saptanmış; yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim gibi parametreler açısından yapılan düzeltme sonrası vitamin D eksikliğinin tüm demans tipleri ve inme riskini iki katına çıkardığı belirtilmiştir (19).

Vitamin D'nin serum lipidleri üzerine etkisi muhtemelen PTH sekresyonunu inhibe etmesinden dolayı olabilir. PTH'nin in vitro olarak lipolizi azalttığı bildirilmiştir (20). Zittermann ve ark. D vitamininin, lipidleri hepatic TG oluşum ve salınmasının azalması ile sonuçlanan kalsiyum seviyelerinin artışıyla etkileyebileceğini belirtmişlerdir (21). Ayrıca, vitamin D hem insülin salgısı, hem de insülin duyarlılığına etki ederek dolaylı yoldan lipid metabolizmasını etkileyebilir (22). Kolesterol ve vitamin D arasında sağlıklı bireylerde görülen ters ilişki PTH ile düzenleniyorsa bu hormonal düzenlemenin demanslı hastalarda bozulduğu da düşünülebilir. Bu çalışmada her iki demans grubu ile kontrol grubu arasında K vitamini seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Ancak Presse ve ark. 30 hasta ile yaptıkları bir çalışmada AD'de vitamin K alımının belirgin düşük olduğu saptanmış ve yetersiz K vitamini alımının AD için bir risk faktörü olabileceği veya AD'nin progresyonunu artırabileceğini bildirmişlerdir (23). Veillon ve ark. 160 yaşlıyı günlük gıda alımı ve kognisyon açısından değerlendirdikleri çalışmada; diyetle yeterli vitamin K alımının dahaseyrekevedaha hafif kognitif bozulmayla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (24).

**Tablo 5.** Çalışmaya alınan grupların TK düzeylerine göre (yüksek ve normal) vitamin düzeyleri açısından karşılaştırılması

		Normal TK (AH):32 n: (VaD):23 (Kontrol):49 (X ± SD)	Yüksek TK (AH):21 n: (VaD):26 (Kontrol):10 (X ± SD)	p
Vitamin D(nmol/l)	AD	101,5 ± 95,0	84,6 ± 66,5	> 0,05
	VaD	76,1 ± 83,2	86,0 ± 91,0	> 0,05
	Kontrol	103,9 ± 26,5	85,3 ± 14,3	< 0,05*
Vitamin K(ng/ml)	AD	10,82 ± 7,2	10,5 ± 6,3	> 0,05
	VaD	8,7 ± 5,7	10,4 ± 6,6	> 0,05
	Kontrol	3,1 ± 1,2	2,6 ± 1,07	> 0,05

Açıklama: AD: Alzheimer demans VaD: Vasküler demans TK : Total kolesterol

\*: Kontrol grubunda normal ve yüksek TK düzeyleri olanların D vitamini değerleri birbirinden farklıdır.



İnvitro çalışmalarda vitamin K analoglarının amiloid-beta kümelenmelerini etkili biçimde önlediği ve anti-amiloidojenik bir ajan olabileceği gösterilmiştir (25). Kolesterolün AD'de A $\beta$  üretimini etkileyerek anahtar bir rol oynadığı, aynı zamanda aterosklerotik süreci de tetikleyerek VaD'a zemin hazırladığı bildirilmektedir (26). Kolesterol seviyesi ile Amiloid Prekürsör Protein (APP) prosesi ve A $\beta$ -40 toksisitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Kolesterol beta-amiloid üretiminde birçok enzim aktivitesini etkiler. APP oluşturan enzimlerin yüksek kolesterollü bir ortamda daha aktif çalıştıkları gösterilmiştir (27).

Cankurtaran ve ark. dislipidemi ve demans arasındaki ilişkiyi incelemeye yönelik gerçekleştirdikleri çalışmada; AD, VaD, hafif kognitif bozukluk ve kontrol olmak üzere 1251 katılımcıyı dört gruba ayırarak yaptıkları değerlendirmeler neticesinde VaD hastalarında total kolesterol seviyelerini hafif kognitif bozukluğu (HKB) olan gruba göre yüksek bulmuşlardır. Ayrıca yüksek TG seviyelerinin AD ve HKB ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (6). Lesser ve ark. yaptığı klinik çalışmada total kolesterol ve LDL seviyelerinin AD grubunda anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmiştir (28).

Çalışmamızda, hasta grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; total kolesterol serum düzeylerini demans gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Ancak TG, LDL ve HDL'nin serum düzeyleri açısından kontrol ve demans grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık. Grupların lipid ve vitamin değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde, kontrol grubunun TK değerleri ile D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ters ilişki saptandı. Hasta gruplarında D vitamini ile lipid düzeyleri arasında farklılık saptanmadı. Ayrıca K vitamini ile tüm gruplar arasında da farklılık saptanmadı.

Vitamin D ile lipidler arasında yapılan çapraz karşılaştırmalı çalışmaların çoğunluğunda 25 (OH) D seviyeleri ile HDL arasında pozitif bir ilişki saptanırken, TG düzeyleri ile negatif yönde ilişki saptanmıştır (13). D vitamini verilerek yapılan TK ve LDL düzeylerindeki değişiklikleri inceleyen çalışmaların sonuçlarında da farklılıklar mevcuttur (13). TK düzeyleri ile D vitamin değerleri arasındaki ilişkinin, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi gibi nedenlerle değerlendirildiği çalışmaların bazılarında pozitif yönde ilişkiyi gösteren bulgular olmakla birlikte bazı çalışmalarda negatif

yönde ilişki görülmüştür (13,29-32).

Yaptığımız çalışmada K vitamini ile lipid profilleri arasında ilişki saptamadık. Değerlendirmelerimiz sonucunda, sağlıklı kişilerde vitamin D ile TK değerleri arasında negatif ilişki olması ve hasta gruplarıyla bu ilişkinin görülmemesi ilgi çekici bir bulgudur.

Hastaların Apolipoprotein E gen polimorfizminin çalışılmamış olması vitamin D'nin tek başına gerçek katkısının değerlendirilmesini kısıtlamaktadır. Ayrıca, AD ve VaD tanılarında hastalara bağlı nedenlerden dolayı klinik ve görüntüleme yöntemlerine bağlı olarak yapmak zorunda kaldık. AD tanısına yönelik BOS tetkiklerini ve amiloid PET görüntülemelerini yapamamamız bu iki hastalığın kesin ayırımında bizi kısıtlayan bir diğer faktör olabilir.

Bu çalışmada AD ve VaD hastalarının kontrol grubuna göre, vitamin D ve vitamin K ile lipid düzeyleri açısından birbirleriyle karşılaştırılmaları ve demans gruplarında vitamin D ve vitamin K ile lipid düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemesi yönünde anlamlı katkı sağlamaktadır.

## SONUÇ

Demans hastaları arasında koruyucu ve tedavi edici potansiyel etkileri yönünden, vitamin ve lipidlerin, kognitif fonksiyonlarla ilişkilerinin daha ayrıntılı incelendiği geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2005 Dec;4(12):841-52. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70248-9.
2. Grimm MO, Mett J, Hartmann T. The Impact of Vitamin E and Other Fat-Soluble Vitamins on Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2016 Oct 26;17(11):1785. doi: 10.3390/ijms17111785.
3. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR, et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol.* 1991 Dec;30(6):817-24. doi: 10.1002/ana.410300611.
4. Venkat P, Chopp M, Chen J. Models and mechanisms of vascular dementia. *Exp Neurol.* 2015 Oct;272:97-108. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.05.006. Epub 2015 May 15. doi:10.1016/j.expneurol.2015.05.006.
5. Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review

- and meta-analysis. *Neurology*. 2012 Sep 25;79(13):1397-405. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826c197f.
6. Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Dagli N, Cankurtaran ES, Ariogul S. Are serum lipid and lipoprotein levels related to dementia? *Arch Gerontol Geriatr*. 2005 Jul-Aug;41(1):31-9. doi: 10.1016/j.archger.2004.10.008. Epub 2004 Dec 25.
7. Solfrizzi V, Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Basile AM, et al. Lipoprotein(a), apolipoprotein E genotype, and risk of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Jun;72(6):732-6. doi: 10.1136/jnnp.72.6.732
8. Suryadevara V, Storey SG, Aronow WS, Ahn C. Association of abnormal serum lipids in elderly persons with atherosclerotic vascular disease and dementia, atherosclerotic vascular disease without dementia, dementia without atherosclerotic vascular disease, and no dementia or atherosclerotic vascular disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Sep;58(9):M859-61. doi: 10.1093/gerona/58.9.m859.
9. Raygani AV, Rahimi Z, Kharazi H, Tavilani H, Pourmotabbed T. Association between apolipoprotein E polymorphism and serum lipid and apolipoprotein levels with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2006 Nov 6;408(1):68-72. doi: 10.1016/j.neulet.2006.08.048
10. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimers Dement*. 2014 May;10(3):296-302. doi: 10.1016/j.jalz.2013.05.1765
11. Ulstein I, Bohmer T. Normal Vitamin Levels and Nutritional Indices in Alzheimer's Disease Patients with Mild Cognitive Impairment or Dementia with Normal Body Mass Indexes. *J Alzheimers Dis*. 2017;55(2):717-25. doi: 10.3233/JAD-160393
12. Olsson E, Byberg L, Karlstrom B, Cederholm T, Melhus H, Sjogren P, et al. Vitamin D is not associated with incident dementia or cognitive impairment: an 18-y follow-up study in community-living old men. *Am J Clin Nutr*. 2017 Apr;105(4):936-43. doi: 10.3945/ajcn.116.141531.
13. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res*. 2011 Oct;50(4):303-12. doi: 10.1016/j.plipres.2011.05.001
14. Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, Avagyan H, Zaghi J, Abel K, et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*. 2009;17(3):703-17. doi: 10.3233/JAD-2009-1080.
15. Yang K, Chen J, Li X, Zhou Y. Vitamin D concentration and risk of Alzheimer disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug;98(35):e16804. doi: 10.1097/MD.00000000000016804
16. Sommer I, Griebler U, Kien C, Auer S, Klerings I, Hammer R, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2017 Jan 13;17(1):16. doi: 10.1186/s12877-016-0405-0.
17. Knekt P, Saaksjarvi K, Jarvinen R, Marniemi J, Mannisto S, Kanerva N, et al. Serum 25-hydroxyvitamin d concentration and risk of dementia. *Epidemiology*. 2014 Nov;25(6):799-804. doi: 10.1097/EDE.0000000000000175.
18. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2010 Jul 12;170(13):1135-41. doi: 10.1001/archinternmed.2010.173
19. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology*. 2010 Jan 5;74(1):18-26. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181beecb7.
20. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J*. 2000 Jun;14(9):1132-8
21. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Gotting C, Kuhn J, Kleesiek K, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr*. 2009 May;89(5):1321-7. doi: 10.3945/ajcn.2008.27004.
22. Kamycheva E, Jorde R, Figenschau Y, Haug E. Insulin sensitivity in subjects with secondary hyperparathyroidism and the effect of a low serum 25-hydroxyvitamin D level on insulin sensitivity. *J Endocrinol Invest*. 2007 Feb;30(2):126-32. doi: 10.1007/BF03347410.
23. Presse N, Shatenstein B, Kergoat MJ, Ferland G. Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of Alzheimer's disease. *J Am Diet Assoc*. 2008 Dec;108(12):2095-9. doi: 10.1016/j.jada.2008.09.013.
24. Soutif-Veillon A, Ferland G, Rolland Y, Presse N, Boucher K, Feart C, et al. Increased dietary vitamin K intake is associated with less severe subjective memory complaint among older adults. *Maturitas*. 2016 Nov;93:131-36. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.02.004
25. Huy PD, Yu YC, Ngo ST, Thao TV, Chen CP, Li MS, et al. In silico and in vitro characterization of anti-amyloidogenic activity of vitamin K3 analogues for Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Apr;1830(4):2960-9. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.12.026.
26. Sparks DL, Sabbagh MN, Breitner JC, Hunsaker JC, 3rd ; AD Cholesterol-Lowering Treatment Trial Team and the Ancillary ADAPT: Cholesterol and Statin Parameters Work Group; Cache County and ADAPT Work Groups; Eastern Division of the Kentucky Medical Examiner's Group. Is cholesterol a culprit in Alzheimer's disease? *Int Psychogeriatr*. 2003;15 Suppl 1:153-9. doi: 10.1017/S1041610203009128.



27. van Duijn CM, Stijnen T, Hofman A. Risk factors for Alzheimer's disease: overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol.* 1991;20 Suppl 2:S4-12. doi: 10.1093/ije/20.supplement\_2.s4
28. Lesser G, Kandiah K, Libow LS, Likourezos A, Breuer B, Marin D, et al. Elevated serum total and LDL cholesterol in very old patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2001 Mar-Apr;12(2):138-45. doi: 10.1159/000051248.
29. Bolland MJ, Bacon CJ, Horne AM, Mason BH, Ames RW, Wang TK, et al. Vitamin D insufficiency and health outcomes over 5 y in older women. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jan;91(1):82-9. doi: 10.3945/ajcn.2009.28424. Epub 2009 Nov 11.
30. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008 Aug 11;168(15):1629-37. doi: 10.1001/archinte.168.15.1629.
31. Gaddipati VC, Bailey BA, Kuriacose R, Copeland RJ, Manning T, Peiris AN. The relationship of vitamin D status to cardiovascular risk factors and amputation risk in veterans with peripheral arterial disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2011 Jan;12(1):58-61. doi: 10.1016/j.jamda.2010.02.006
32. Karhapää P, Pihlajamäki J, Porsti I, Kasteinen M, Mustonen J, Niemela O, et al. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D with dyslipidaemias. *J Intern Med.* 2010 Dec;268(6):604-10. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02279.x.