



Alzheimer Hastalığında B12 Vitamini Eksikliği

Gülşen DELİKANLI AKBAY

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Trabzon, Türkiye

Geliş Tarihi / Received
17.09.2019

Kabul Tarihi / Accepted
30.12.2019

Yayın Tarihi / Published
31.12.2019

Özet: Alzheimer Hastalığı dünya genelinde yaygın olarak görülen ve büyük toplulukları tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur. Hastalığın kesin tedavisi için bir yöntem olmayıp, oluşumunu engellemek veya geciktirmek ve semptomlarını azaltmak için çalışmalar yürütülmektedir. Yaşlanma sürecinde ve suda çözünen bir vitamin olan B12 vitamininin yetersizliğinde, Alzheimer Hastalığı dahil birçok dejeneratif sorunlar ve demans oluşabilmektedir. Hastalıktan korunmak için yeterli miktarda B12 vitamini alınmalıdır. Bu derlemede B12 vitamini yetersizliğinin Alzheimer Hastalığı ile ilişkisi incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, B12 Vitamini, Demans

Vitamin B12 Deficiency in Alzheimer's Disease

Abstract: Alzheimer's Disease is an important health problem that is widespread throughout the world and threaten large populations. There is not a method for the precise treatment of the disease. Studies are being conducted to prevent or delay its occurrence and to reduce symptoms. In the period of aging and in the inadequacy of the vitamin B12, which is a water-soluble vitamin, many degenerative problems including Alzheimer's Disease and dementia may occur. Adequate amounts of vitamin should be taken for protection from the disease. The relationship between vitamin B12 deficiency and Alzheimer's Disease is evaluated in this review.

Keywords: Alzheimer's Disease, Vitamin B12, Dementia

Sorumlu yazar: Dr. Gülşen DELİKANLI AKBAY

Adres: Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Trabzon,
Türkiye

e-mail: gulsen.delikanli@ktu.edu.tr

GİRİŞ

Alzheimer Hastalığı dünya genelindeki en yaygın sağlık sorunlarından biridir (1). Demansın dünya genelinde en yaygın ve en ciddi görölen nedeni olan hastalığın tedavisi bugüne dek hastalık sürecini ve ilerlemesini engellemekten ziyade semptomların tedavisini hedeflemiştir (2,3). Farmakolojik buluşlar hastalığın oluşumunu ve sürecini değiştirmemiştir (3).

1.1. Hastalığın Gelişim Sebepleri ve Seyri Alzheimer Hastalığı'nın giderek kötüleşen ve ölümlle sonuçlanan bir süreci vardır. Hastalık genelde 65 yaşın üstünde görölmesine rağmen erken yaşlarda da ortaya çıkabilmektedir. 2006'da dünya genelinde 26.6 milyon kişide (2,4) görölen hastalığın 2050'de her 85 kişiden birini etkileyeceği tahmin edilmektedir (4). Demansın dünya genelinde ortalama yıllık maliyetinin yaklaşık 604 milyar \$ olduğu bilinmektedir (5). Alzheimer, etiyojisi bilinmeyen ilerleyici bir nörodejeneratif bozukluktur (4,6,7). Hastalığın sebebi ve süreci henüz iyi anlaşılamamıştır. Beyindeki plakların ve karışıklığın hastalığın nedeni ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (4). Yaş, hastalık için birincil risk faktörü iken ailede hastalık hikâyesi olması ve ApoE4 genotipinin varlığı da hastalık için bilinen önemli genetik etkenlerdir. Diğer risk faktörleri ise cinsiyet, eğitim, diyet ve fiziksel aktivite gibi değişebilen yaşam stilleridir (7).

Başlangıç semptomları genellikle yaşa bağlı endişeler ve streştir. En yaygın görölen erken semptomlar ise kısa süreli hafıza kaybı ve yakın olayları hatırlama güçlüğüdür. Hastalığın tanısı genelde düşünme ve davranış yetenekleri değerlendirilerek ve mümkünse beyin taraması ile koyulsa da kesin tanı için beyin dokusunun incelenmesi gerekmektedir. Hastalık ilerledikçe semptomlar konfüzyon, sinirlilik, saldırganlık, ruh halinde gelgitler,

konuşma sorunları ve hafıza kaybını içermektedir. Bireyin kondisyonunda meydana gelen bozulmalar, aile ve toplumdan uzaklaşma ile sonuçlanabilmektedir. Yavaş yavaş vücut fonksiyonlarının kaybedilmesi ölüme sebebiyet vermektedir. Hastalığın ilerleme hızı değişebilmesine rağmen tanıyı takiben ortalama yaşam beklentisi yaklaşık 7 yıldır. Bireylerin %3'ünden daha azı tanıyı aldıktan sonra 14 yıldan fazla yaşamaktadır (4).

Epidemiyolojik çalışmalar hastalık ile doymuş yağ asitleri ve alkolden zengin, antioksidan ve vitaminlerden fakir diyet tüketilmesi ile hastalık arasında pozitif korelasyon olduğunu öne sürmüştür. Sebze, meyve ve doymamış yağ asitlerinden zengin; doymuş yağ ve rafine şekerden fakir diyetin demans ve kognitif bozukluğu azaltabileceği düşünülmektedir (7,8). Çalışmalar beslenme alışkanlıklarının hastalık gelişimi ile güçlü bir ilişkisi olduğunu belirtmektedir. Krusifer sebzeler, meyve, balık, salata tüketimindeki artış ile yağlı süt ürünleri, kırmızı et, organ etleri ve yağ tüketimindeki azalmanın hastalık gelişimi riskini azalttığı belirtilmektedir (8).

B grubu vitaminleri sinirsel fonksiyonlar ve algılama için önemlidir. Bu vitaminler sinir sistemini etkileyen Beriberi ve Pellegra gibi hastalıkları önlemek için 20. yüzyılın başında esansiyel besin ögeleri olarak tanımlanmıştır. Sonrasında kolin, antioksidanlar ve omega-3 yağ asitleri dahil birçok besin ögesinin beyin fonksiyonlarını etkilediğini gösteren çalışmalar olmuştur. Bu nedenle bu besin ögelerinin Alzheimer Hastalığının patofizyolojik sürecinde rolü olduğu varsayılmaktadır (7).

Alzheimer hastalarında plazma A, C, E, B12, folat, kolin, selenyum seviyeleri belirgin olarak düşüktür (4). B12, B6, E, C vitaminleri, kolin, folat, eikosapentanoik asit (EPA), selenyum ve fosfolipidler sinaptik fonksiyonun korunmasını sağlayan fonksiyonel bağlantı ölçümlerini

ayarlamaktadır. Bu nedenle bazı besin ögelerinin seviyelerinin artması sinaptik fonksiyonu düzenleyebilir, nörodejenerasyonu ve sinir kaybını önleyebilir (7).

B12 Vitamini

B12 vitamini kırmızı kan hücrelerinin oluşumuna ve Merkezi Sinir Sistemi'nin devamlılığına yardımcı olmaktadır. Vitaminin eksikliğinin en sık görülen semptomları, el ve ayaklarda parestezi, kas krampları, baş dönmesi, bilişsel bozukluklar, ataksi gibi nörolojik semptomlar, erektil disfonksiyon, yorgunluk, depresyon gibi psikiyatrik semptomlardır (9). Vitaminin yetersizliğinin tipik hematolojik bulgusu megaloblastik anemidir. Vitaminin yetersizliğine bağlı diğer hematolojik bozukluklar ise lökopeni ve trombositopenidir. Vitaminin yetersizliğinde ikincil olarak miyelin hasarı ve buna bağlı omuriliğin arka-yan sütunlarında, periferel sinirlerde ve beyin beyaz cevherinde lezyonlar oluşmaktadır (10).

1950'li yıllardan beri B12 vitamini yetersizliğine bağlı demans oluşumu bilinmektedir ve günümüzde kognitif bozukluklar ile vitaminin yetersizliği arasındaki korelasyonu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (10). Hafıza kaybı olan kişilerde serum B12 vitamini rutin olarak ölçülmektedir. Ölçümün Alzheimer Hastalığı dahil demansın tanısı sırasında uygulanması önerilmektedir. Bu öneri sadece vitaminin seviyesi ile bilişsel gerileme arasındaki bağlantıya değil, vitaminin yetersizliğinin yaşlılarda yaygın olması ve hastalık için komorbidite olarak kabul edilmesine dayanmaktadır (11).

2. Alzheimer Hastalığı Gelişimi ile B12 Vitamini Arasındaki İlişki

Tek karbon metabolizması (OCM) DNA sentezi, metilasyonu ve homosistein metabolizmasını içeren biyolojik süreçlere folat tarafından tek karbon gruplarının

transfer edildiği bir işlemdir. Folat ve B12 vitaminleri OCM'de enzim kofaktörü veya substrat olarak rol oynamaktadır. Bu vitaminlerin yetersizliği olan bireylerde anemi gelişmekte, B12 vitamini yetersizliğinde ciddi nörolojik problemler yaşanmaktadır. Yetişkinlerde B12 vitamini ve folat yetersizliğinin çeşitli kanserler, kardiyovasküler hastalıklar ve Alzheimer Hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (12).

B12 vitamini ve folat yetersizliği yaşlı bireylerde yaygın olarak görülmektedir ve Alzheimer Hastalığı riskinde artışa neden olmaktadır (2,13). İntrinsik faktörün azalması, gastrik atrofi veya ileal hastalığa bağlı malabsorpsiyon yaşlanmaya neden olmaktadır. Yaşlanma, folik asit ve B12 vitamini seviyelerini azaltmaktadır. Sağlıklı yaşlı bireylerdeki B12 vitamini düzeyi hasta bireylerden belirgin olarak fazladır (13).

B grubu vitaminlerinin potansiyel yararları homosistein üzerine etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bu vitaminler remetilasyon ve transsülfürasyon gibi her hücrede gerçekleşen homosistein döngülerine katılmaktadır. Kan homosistein düzeyinin yüksek oluşu organizmada B12 vitamininin yetersizliğini yansıtmakta, yaşla birlikte demans ve kognitif azalmaya sebep olmaktadır (2). Beslenme davranışlarının Alzheimer Hastalığı ve bilişsel yaşlanma üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda (14-16) B12 vitamini ve folatın düşük serum düzeyinin Alzheimer Hastalığı ve demans gelişiminde artışa neden olduğu belirlenmiştir. B12 vitamini ve Alzheimer Hastalığı arasındaki ilişki ile ilgili yapılan çalışmalara ilişkin bilgiler Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. B12 Vitamini ve Alzheimer Hastalığı Arasındaki İlişki ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Çalışma	Kişi Sayısı	Süre	Protokol	Sonuç	Önem
Smith A, 2010 (17)	251	24 ay	Ç:0.8 mg folik asit+0.5 mg B12+20 mg B6 K: Plasebo	Beyin atrofisi oranında %29,6 azalma	p=0.001*
Chan A, 2010 (18)	115	6 ay	Ç:400 mcg folik asit+6 mcg B12+30 IU α-tokoferol K: Plasebo	Kognitif performansta artış	p<0.05*
Corrada, 2005 (28)	579	9,3 yıl	6.3 mcg B12	Alzheimer insidansında azalma	p=0.494
Morris, 2005 (29)	3718	5,5 yıl	Kişisel farklı miktarda B12 vitamini alımı	Kavrayışta farklılık	Anlamlı Değil
Tucker, 2005 (30)	321	3 yıl	Bazal Hcy, folat, B12, B6 vitamini düzeyi ve diyetle B vitaminleri alımı ile kognitif değişkenlik incelendi	Kavrayışta farklılık	Anlamlı Değil
Scheltens, 2012 (20)	259	24 hafta	3 mcg/g B12	Hafızada gelişme	p<0.05*
Aisen, 2008 (25)	354	18 ay	Ç: 5 mg folat+25 mg B6 vitamini+1 mg B12 vitamini K: Plasebo	Bilişsel azalmada yavaşlama yok	Anlamlı Değil
Douaud, 2013 (31)	156	24 ay	Ç: 0.8 mg folik asit+ 20 mg B6 vitamini+ 0.5 mg B12 vitamini	Beynin gri tabakasındaki atrofi oranında 7 kat azalma	p<0.05*
Bozoğlu, 2010 (26)	87	6 ay	İlk ay 1000 mcg/hafta Sonraki 5 ay 1000 mcg/ay İM B12	Günlük yaşam aktiviteleri, enstrümental aktiviteler, Mini Mental Durum Muyenesi, 'Saat Çizme Testi' ve 'Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği' skorlarında azalma	p<0.05*

SONUÇ ve ÖNERİLER

Alzheimer Hastalığı dünya genelinde yaygın olan ve büyük toplulukları tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur. Ortalama yıllık maliyeti dünya ekonomisi için büyük bir yük teşkil etmektedir. Hastalığın kesin tedavisi için bir yöntem olmayıp, oluşumunu engellemek veya geciktirmek ve semptomlarını azaltmak için çalışmalar yürütülmektedir. B12 vitamini suda çözünen bir vitamindir. Yetersizliğinde Alzheimer Hastalığı dahil birçok dejeneratif sorun ve demans oluşabilmektedir. Her besin ögesi gibi B12 vitamininin de yeterli miktarda alınması vücuttaki metabolik süreçlerin devamlılığı için gereklidir. Bu süreçlerin içinde bilişsel gelişim, hafıza ve konsantrasyon da bulunmaktadır. Vitamin yetersizliği homosistein döngüsünü etkileyerek Alzheimer Hastalığı'na neden olabilmekte veya hastalığın sürecini kötüleştirebilmektedir.

Her besin ögesi için olduğu gibi B12 vitamini de cinsiyet, yaş, fiziksel aktivite gibi durumlara uygun olarak önerilen miktarda alınmalıdır. Besin zenginleştirmeleri ve gerekli desteklerin alınması toplumdaki vitamin yetersizliğini önlemek için önemli bir uygulama olacaktır. Toplumun yeterli ve dengeli beslenme konusunda bilinçlendirilmesi ve gerekli müdahalelerin yapılması Alzheimer Hastalığı gibi ilerleyici ve tedavisi henüz bulunmayan sağlık sorunlarından korunmak için gerekli bir önlemdir.

KAYNAKLAR

1. Paul SA, Lon SS, Mary S, Ramon DA, Christopher H van Dyck, Myron FW, et al. (2008): High Dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer's Disease: A randomized controlled trial. JAMA; 300(15):1774-1783.

2. Ane OA, Pilar A, Ana E, Elena U, Pablo ML. (2014): Diet, cognition and Alzheimer's Disease: food for thought. Eur J Nutr; 53:1-23.

3. Mohajeri MH, Troesch B, Weber P. (2015): Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly: implications for brain aging and Alzheimer's type dementia. Nutrition; 31(2):261-75.

4. Wikipedia. Alzheimer's disease. <https://www.google.com/search?q=wikipedia+alzheimer%27s+disease&oq=wikipedia+alzheimer&aqs=chrome.1.69i57j0l5.8871j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8>. Erişim tarihi: 19/11/2014.

5. Wimo A, Prince M. (2010): World Alzheimer report 2010: the global economic impact of dementia. ADI

6. Marcel GMOR, Frans RV, John WCS, Femke HB, Paul LJD, Mirian L, et al. (2014): Differences in nutritional status between very mild Alzheimer's Disease patients and healthy controls. Journal of Alzheimer's Disease; 41(1):261-271.

7. Vellas B, Elemans S, Lushsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, Sijben J, et al. (2014): Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. Alzheimer's & Dementia;10: 485-502.

8. Gu Y, Jeri WN, Yaakov S, Jose AL, Nikolaos S. (2010): Food combination and Alzheimer Disease risk: a protective diet. Arch Neurol;67(6): 699-706.

9. Wolffenbuttel Bruce HR, Wouters Hanneke JCM, Heiner-Fokkema M Rebecca, van der Klauw Melanie M. (2019): The many faces of cobalamin (vitamin B12) deficiency. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes; 3(2):200-214.

10. Agnoletti D, Yi Z, Galan P, Serge H, Safar ME, Blacher J. (2011): Fortification of vitamin B12 to flour and the metabolic response. Academic Press; s. 437-449.

11. Prodan CI, Cowan LD, Stoner JA, Ross ED. (2009): Cumulative incidence of vitamin B12 deficiency in patients with Alzheimer disease. *Journal of the Neurological Sciences*; 284: 144–148.

12. Grarup N, Sulem P, Camillia HS, Gudmar T, Tarunveer SA, Helgi B, et al. (2013): Genetic architecture of vitamin B12 and folate levels uncovered applying deeply sequenced large datasets. *PLoS Genetics*; 9(6):1-3.

13. Mangialasche F, Kalpouzos G, Solomon A, Erika JL, Lars B, Laura F, et al. (2014): Vitamin B12 and folate in relation to the rate of brain atrophy in subjects at risk of dementia: a longitudinal population based study. *Alzheimer's & Demantia*; 10(4):185.

14. Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M. (2004): Homocysteine, folate, and vitamin B12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr*; 80:114–122.

15. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N. (2005): Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*; 82:636–643.

16. Wang H, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. (2001): Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology*; 56:1188–1194

17. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. (2010): Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated

brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*; 5(9):e12244.

18. Chan A, Remington R, Kotyla E, Lepore A, Zemianek J, Shea TB. (2010): A vitamin/nutriceutical formulation improves memory and cognitive performance in community-dwelling adults without dementia. *J Nutr Health Aging*; 14:224–230.

19. Esmee LD, Anna S, Carla D, Olga WS, Anna B, Lisette CPGM de Groot, et al. (2013): Vitamin B12 intake and status and cognitive function in elderly people. *Epidemiol Rev*; 35:2–21.

20. Scheltens P, Twisk WR, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CA, Bongers A, et al. (2012): Efficacy of souvenaid in Mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alz Dis*; 31:225–236.

21. Eileen M, Julie P, Alastair M, Kerie S, Ross C, Nicole J, et al. (2014): The prevalence of vitamin B12 deficiency in a random sample from the Australian population. *J Invest Biochem*; 3(3):95-100.

22. Mi W, Cansev M, Kamphuis PJ, Wjick van M, Sijben JW. (2013): Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease. *Nutrition*; 29:1080–1089.

23. Siuda J, Gorzkowska A, Patalong-Ogiewa M, Krzystanek E, Czech E, Wiechuła B, Garczorz W, et al. (2009): From mild cognitive impairment to Alzheimer's disease - influence of homocysteine, vitamin B12 and folate on cognition over time: results from one-year follow-up. *Neurol Neurochir Pol*; 43(4):321-9.

24. Köseoğlu E, Karaman Y. (2007): Relations between homocysteine, folate

and vitamin B12 in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clinical Biochemistry*; 40: 859–863.

25. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Weiner MF, Bottiglieri T, Jin S, et al. (2008): High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer Disease. *JAMA*; 300(15): 1774-83.

26. Bozoğlu E, Işık AT. (2010): When do elderly patients with Alzheimer’s disease need the vitamin B12 supplementation? *Alzheimer's & Dementia*; 6(4):571.

27. Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, Cooper J, Erickson KI, Fraser G, et al. (2014): Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*; 35: 74-78.

28. Corrada MM, Kawas CH, Hallfrisch J, Muller D, Brookmeyer R. (2005): Reduced risk of Alzheimer’s disease with high folate intake:the Baltimore longitudinal study of aging. *Alzheimer’s Dement*; 1 (1):11-8.

29. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggrawal NT, et al. (2005): Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer’s disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr*; 81(2):508-14.

30. Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A. (2005): High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the veterans affairs Normative aging Study. *Am J Clin Nutr*; 82(3):627-35.

31. Douaud G, Refsum H, De Jagger CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith AD, Smith SM, et al. (2003): Preventing Alzheimer’s disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*; 110 (23):9523-8.