

15. BÖLÜM

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA NÜTRİSYON

Şule BİLGİN¹

GİRİŞ

Yaşlı nüfusun gün geçtikçe artması, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların yaygınlığını arttırmaktadır. Yaşla ilişkili nörodejeneratif hastalıkların önüne geçebilecek, yaşlanma sürecini geciktirecek, sağlıklı ve aktif yaşlanmayı sağlayacak stratejiler geliştirmek temel hedeflerden biri haline gelmiştir. Günümüzde nörodejeneratif hastalıkların kesin tedavileri bulunmamaktadır^(1,2).

Sağlıklı bir diyet, biyolojik işlevleri koruyabilen ve hastalık gelişimini önleyebilen biyoaktif besin kaynakları olarak farklı gıda türlerini hesaba katsa da, farklı gıda işleme ve pişirme yöntemlerinin katkısı genellikle yeterince dikkate alınmaz. Ham maddelerin teknik manipülasyonu, endüstriyel işleme, depolama ve pişirme yöntemleri, gıdanın orijinal içeriğini değiştirebilir. Bu sadece sağlıklı yaşam kaybına katkıda bulunmaz, aynı zamanda toksinlerin oluşumuna da (gelişmiş glikasyon son ürünleri dahil) neden olabilir (AGES)⁽³⁾.

Nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini önlemek, geciktirmek veya durdurmak için beslenme yaklaşımı umut verici bir strateji olarak kabul edilir ve bu nedenle geniş çapta araştırılmıştır^(4,5).

Enerji Durumu, Besinler ve Beyin

Enerji durumu, hormonlar ve büyüme faktörleri tarafından kontrol edilen enerji alımıyla ilgilidir. Vücudun enerji durumu, mitokondriyal enerji meta-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, sule.bilgin@saglik.gov.tr

bolizması, nörotrofik faktör genlerinin düzenlenmesi ve sinaptik esneklik gibi akıl sağlığı ile ilişkili epigenetik olayları düzenler⁽⁶⁾ Alzheimer Hastalığı'nda beta amiloid(Aβ) birikimi, mitokondriyal disfonksiyon ve bunun sonucunda enerji metabolizmasında bozulmaya yol açan bozulmuş mitokondriyal biyogenez ile ilişkilidir⁽⁷⁾.

Epidemiyolojik çalışmalar aşırı enerji alımı ve obezitenin Parkinson Hastalığı gelişimi için risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Karbohidratlar

Glikoz, muhtemelen kolinerjik sistem yoluyla, hafızanın düzenlenmesine ve öğrenme oluşum süreçlerine kısmen katılır⁽⁸⁾.

Yetersiz kan şekeri regülasyonu, azalmış ezberleme göstermiştir; örneğin orta derecede hipoglisemi, genel bilişsel işlev bozukluklarına neden olur⁽⁹⁾.

Diabetes mellituslu bireylerin, sağlıklı meslektaşlarına kıyasla daha az hafıza, dikkat ve diğer bilişsel alanlara sahip olduğu açıklanır, burada yüksek insülin seviyeleri muhtemelen bu korelasyonda rol oynar⁽¹⁰⁾. İnsülinin, kısmen nöronal büyüme ve hayatta kalmaya katılımın yanı sıra nöroprotektif bir etkisi olduğu ve ayrıca uzun süreli bellekte yer alan gen ifadesinde düzenleyici bir rolü olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

Beyin glikoz düzensizliği ile AH'nın patogenezi arasında bir bağlantı ortaya çıkarılmıştır. Hastalığın başlangıcından önceki dönemde bile hiperfosforile tau ve Aβ agregasyonunun daha yoğun olduğu beyin bölgelerinde önemli bir glukoz konsantrasyonu bulundu⁽¹²⁾.

Glisemik indeksi ve glisemik yükü yüksek karbonhidratların tüketiminin Parkinson Hastalığı riskini azaltması beklenmektedir. Bu etkiyi insülinin dopamin transporter mRNA düzeylerini yükseltmesi ve böylece beyindeki dopamin düzeylerinin yükselmesi ile yerine getirebilmektedir.

Proteinler ve Aminoasitler

Amino asitler (AA) ve türevleri, merkezi sinir sisteminin yeterli işleyişi için gereklidir. Diyetle yetersiz protein alımı, psikososyal davranışı ve patolojileri etkileyebilecek serebral monoaminerjik fonksiyonda değişiklik gibi beyin rahatsızlıklarına yol açar⁽¹³⁾. Görünüşe göre 2 beyin yapısı bu eksikliğe daha duyarlıdır: hipokampus ve korteks⁽¹⁴⁾. Büyük nötr AA'lar, özellikle de serotonin ve katekolaminlerin sentezinde yer alan ana substrat olan triptofanuyku ve davranış süreçlerinde düzenleyici bir rol oynarlar.¹⁵Bazı deneysel veriler, diyetle alı-

nan triptofan tedariki yoluyla serotoninin seviyelerini artırarak hipokampustaki Ab birikimine karşı koruyucu bir rol oynadığını göstermektedir⁽¹⁶⁾.

Glutamaterjik nöronlar öğrenme ve hafızaya katılımları ile tanınırlar, AH'da belirgin şekilde etkilenirler, burada uyarıcı bir nörotransmitter olan glutamatın sinaptik seviyeleri Ab kümelenmesinden dolayı etkilenebilir⁽¹⁷⁾.

L-karnitinden türetilen asetil-L-karnitin (ALC), asetilkolin üretimini ve verilmesini uyarabilir. İnsan dışı çalışmalarda, ALC'nin beyin sinaptik fonksiyonunu artırdığı, böylece yaşlanma koşullarında hafızayı ve öğrenme kapasitesini geliştirdiği bulunmuştur⁽¹⁸⁾.

Sisteinin türevi olan N-asetilsistein (NAC), en önemli endojen antioksidan olan glutatyonun öncüsüdür⁽¹⁹⁾. Hayvan modellerinde, NAC'nin antioksidan aktivitesi, oksidatif süreçleri önleyerek yararlı etkisi gösterilmiştir^(20,21).

Lipidler ve Yağ Asitleri

Nöronal kaybı ve bilişsel gerilemeyi önlemek için potansiyel PUFA (poliansatüre yağ asidi) diyet müdahalesi, PUFA'ların sinir ağları içinde sinaptik vezikül füzyonu ve nörotransmitter iletişimi için gerekli olan zar akışkanlığını koruyan nöronal hücre zarlarının kritik bileşenleri olduğuna dair kanıtlardan kaynaklanmaktadır.

Çok sayıda deneysel, epidemiyolojik ve klinik çalışmaların sonuçları, fosfolipidlerde bulunan yağ asitlerinin (omega-3 veya omega-6) türünün büyük ölçüde diyetin yağ asidi bileşimine bağlı olduğunu göstermiştir⁽²²⁾.

Esas olarak omega-3, doksaheksanoik asit (DHA) ve eikosapentaenoik asit (EPA) içeren n-3 uzun zincirli PUFA'lar (n-3 LCPUFA'lar), nöronal membran uyurlabilirliğini düzenler ve sağlıklı deneklerde nöronal iletim kapasitesini geliştirerek öğrenme ve hafızayı güçlendirir⁽²³⁾. DHA aynı zamanda duygudurum ve duygusal durum, lokomotor ve keşif aktiviteleri ve bilişsel işlevlerle de ilgilidir⁽²⁴⁾. Ek olarak, n-3 LCPUFA'lar ; sitokinlerin ve kemokin ekspresyonunun düzenlenmesi, prostaglandinlerin ve eikosanoidlerin azalması ve indüksiyon yoluyla immün sistem düzeyinde birçok farklı şekilde hareket ederek enflamatuvar süreçleri modüle eder^(24;25;26).

Çok sayıda gözlemsel çalışma, balıkların diyetle alınması ve n-3 LCPUFA ile AH dahil olmak üzere daha düşük demans riski arasında olası bir ilişkiyi vurgulamıştır^(27;28 ;29).

Öte yandan, AH hastalarında bilişsel iyileşme üzerinde PUFA'ların klinik yararlarının sınırlı olduğunu veya hiç olmadığını bulan çalışmaların da bildirildiği vurgulanmalıdır^(30, 31).

Çeşitli çalışmalar AH'nin patogeneğinde diğer lipidlerin dolaylı etkisi üzerinde durmaktadır. Kolesterolün beyin hücresi zarlarında nörotransmisyon ve sinaptogeneze önemli bir işlevi olmasına rağmen, nöronal dokulardaki Ab oluşumunda yüksek seviyelerde bulunmuştur ve bu hastalığı geliştirme riski olan vasküler demans yoluyla AH'ye bağlanabilir^(32;33). Buna karşılık, demansı olmayan yaşlı bireylerde yüksek toplam ve yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL), daha iyi hafıza ve bilişsel performans ile ilişkilendirilmiştir⁽³⁴⁾. Öte yandan, trigliseridler, Kan-beyin bariyeri boyunca leptinin azalan taşınmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu hormonun hipokampus üzerinde etkisi vardır ve hafızayı ve öğrenme sürecini olumlu etkilediği düşünülmektedir; leptin ayrıca, AH'da bile kognisyon üzerinde olumlu etkileri olan grelin ve insülin taşınmasını artırır⁽³³⁾. Ayrıca, bilişsel olarak sağlıklı bireylerde, yetişkin yıllarında yüksek seviyelerde trigliseritlerin, nöropatolojinin gelişimini 2 yıl sonra önleyebileceği gözlemlendi⁽³⁵⁾.

Yağ içeriği yüksek diyetlerin tüketimi sonucu lipid peroksidasyonu ile oksijen radikallerinin artması ve böylece Parkinson riskinin yükselmesi beklenmektedir. Doymamış yağ asitleri ise nöral hücrelerin ve beyin işlevlerinin devamını sağlayarak nörodejenerasyonu önlemektedir.

Vitaminler

Vitaminler güçlü antioksidanlardır. Beynin oksidatif stres hasarına özellikle duyarlı olması nedeniyle sağlıklı bilişi sürdürme ve bilişsel gerilemeyi önlemedeki potansiyelleri belirgindir. Beyin, vücut tüketiminin% 20'sini oluşturan önemli bir oksijen metabolize edicisidir ve nispeten zayıf koruyucu antioksidan mekanizmalara sahiptir. Beyindeki serbest radikallerle zenginleştirilmiş bir ortam, demansı şiddetlendirerek bilişsel yeteneklerdeki ilerleyen düşüşe katkıda bulunur. Antioksidanlar substantia nigra'da lipid peroksidasyonunu azaltarak hücreleri oksidatif hasardan koruma özelliği gösterebilmekte böylece Parkinson hastalığı riskinden korumaktadırlar.

Askorbik Asit(Vitamin C)

C vitamini, bitki kaynaklı gıdaların antioksidan aktivitesini ifade etmek için "altın standart" olarak kabul edilen iyi bilinen bir antioksidandır. Ayrıca, C vitamininin dopaminerjik, glutamaterjik ve GABAerjik ve kolinerjik nöronların bir nöromodülatörü olabileceği öne sürülmüştür. C vitamini, insan vücudunun hücre dışı sıvısında suda çözünen en önemli antioksidan olarak kabul edilir.

Araştırma kanıtları, nörodejeneratif hastalıklarda C vitamininin potansiyel koruyucu işlevini göstermiştir^(36;37). Bazı çalışmalar bilişsel performans için C vitamininin önemini keşfetti. Ek olarak, Calabrese ve ark. askorbik asidin redoks durumunu yeniden ayarlayarak ve ısı şok proteinlerini devre dışı bırakarak nörodejenerasyona karşı koruyabileceğini göstermiştir.

Vitamin E (alfa-tokoferol)

E Vitamini, serbest radikal temizleyici olarak hücre zarları ile etkileşime girebilen, serbest radikal üreten zincir reaksiyonlarına müdahale eden, bitki kaynaklı yağda çözünür bir bileşiktir. Behl vd. -tocopherol (vitamin E) ve 17-estradiol'ün oksidatif strese karşı nöroprotektif etkileri olduğunu ve AH'nin ilerlemesini inhibe edebileceğini öne sürdü⁽³⁸⁾. Morris vd. de yüksek dozda E vitamininin AH gelişme riskini azaltabileceğini klinik bir çalışma ile göstermiştir⁽³⁹⁾. Bazı çalışmalar, daha yüksek bir diyetle E vitamini alımının insanları Parkinson Hastalığı(PH) gelişimine karşı koruyabileceğini ileri sürdü. Son olarak, Bromley ve ark. E vitamini eksikliğinin nörodejenerasyonun ilerlemesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir⁽⁴⁰⁾.

Vitamin B

B vitaminleri, diğer temel besin maddelerinin antioksidan-anti-enflamatuar sistemde eylemlerini gerçekleştirmesi için gerekli olan koenzimler görevi gören temel ve temel mikro besin maddeleridir. Görünüşe göre sağlıklı olan yaşlı insanların neredeyse% 50'sinde yüksek kan homosistein (protein metabolizmasından oluşan bir aminoasit olan) seviyeleri vardır. Deneysel sonuçlar, kandaki yüksek homosistein konsantrasyonunun, kan damarlarının içini kaplayan kan hücrelerini (endotel) yok ettiğini, tromboz oluşumunu teşvik ettiğini ve LDL kolesterol seviyesini yükselttiğini göstermiştir, bu faktörler ateroskleroz gelişimine ve kardiyovasküler hastalıklara yol açmaktadır. Son çalışmalar, yüksek kolesterolün beyin hücreleri için zararlı etkilerini göstermiştir. Ayrıca vasküler demans ve Alzheimer hastalığı olan hastalar da sıklıkla yüksek homosistein düzeyi olduğu da gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalar, folik asit (B9 vitamini), B6 vitamini ve B12 vitamininin seçici uygulamalarının homosistein düzeylerini ve dolayısıyla beyinde dolaşım problemleri riskini azalttığını göstermiştir^(41;42).

Hem epidemiyolojik hem de klinik çalışmalar, düşük homosistein seviyelerinin ve yeterli miktarda B6, B9 ve B12 vitaminlerinin Alzheimer demansı geliştirme riskinin daha düşük olduğunu ve B kompleks vitaminleri ile takviyenin homosistein değerlerini düşürdüğünü ve Alzheimer hastalığı riskini azaltabile-

ceğini göstermiştir. Ek olarak, artan B12 vitamini seviyesi, Alzheimer Hastalığı'na yakalanma riskini önemli ölçüde azaltmıştır^(41;42). Homosistein düzeyinin artması, Parkinson hastalarında nörotoksik etkisiyle dopaminerjik hücrelerin ölümüne neden olmaktadır. Demans veya Parkinson hastası olmayan 5289 55 yaş üstü kişi ile yürütülen yaklaşık 10 yıl süren izlemsel araştırmada B6 alımı ile Parkinson hastalığı riskinin azaldığı belirlenmiştir. Fakat bu çalışmada folat ve B12 alımı ile Parkinson hastalığı riski arasında ise anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir⁽⁴³⁾.

Vitamin D

D vitamini reseptörleri beynin birkaç önemli bölgesinde keşfedildi. Öte yandan, beyinde kalsitriolün (D3 vitamininin aktif formu) lokal sentezini uyararak enzimlerin bulunduğu gösterilmiştir..D vitamininin, hipokampustaki sinaptik fonksiyonların iyileşmesi ile yaşlı sıçanlarda bilişsel bozulmayı önlediği gösterilmiştir⁽⁴⁴⁾. Birkaç prospektif çalışmada, yaşlı hastalarda düşük D vitamini seviyeleri, artmış bilişsel bozukluk riski ile ilişkilendirilmiştir^(45;46;47). Kesitsel çalışmalar, dolaşımdaki düşük D vitamini seviyelerinin, bunama ile birlikte AH veya AH ile ilişkili olduğunu da göstermiştir^(48;49;50). Bazı vitamin türleri (örneğin, E vitamini, askorbik asit ve beta-karoten) iyi bilinen antioksidanlardır. Kanıtla- rın kan-beyin bariyerini (KBB) geçemediklerini ve Santral Sinir Sistemi ve ilişkili nöronal yapılara doğrudan erişemediklerini göstermesine rağmen, bazı raporlar KBB'ni küçük miktarlarda geçtiklerini ve oksidatif mikro ortamı dengelemeye yardımcı olduklarını göstermiştir⁽⁵⁰⁾.

Karotenoidler

Karotenoidler, bitkiler ve algler, çeşitli bakteri ve mantarlar tarafından üretilen doğal olarak oluşan organik bileşiklerdir⁽⁵¹⁾. Antioksidan aktivitelerinin yanı sıra, karotenoidler ayrıca hücre döngüsünün modülasyonunu, apoptozu, hücre farklılaşmasını⁽⁵²⁾ bağışıklık sisteminin güçlendirilmesini, hücre sinyal yollarının düzenlenmesini, büyüme faktörlerinin ve adezyon moleküllerinin desteklenmesini kolaylaştırır^(53;54). Karotenoidler, zararlı oksidatif strese karşı hücre içinde bulunan oldukça lipofilik moleküllerdir⁽⁵⁵⁾.

Karotenoidlerin AH ve demans patofizyolojisi üzerindeki etkisi geniş çapta incelenmiştir⁽⁵⁶⁾. Karotenoidler oksidatif stresi baskılayarak, amiloid peptid üretimini azaltarak ve proinflatuar sitokinleri inhibe ederek hastalığın ilerlemesini geciktirir⁽⁵⁷⁾.

Beta-karotenler (A vitamini) güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir ve özellikle nöronlar gibi lipid bakımından zengin dokularda antioksidan koruma sağlar. Diyetle yeterli miktarda beta-karoten alımının AH ve diğer ilişkili demans insidansını azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, beta-karotenler mitokondriyal işlevi iyileştirir ve son çalışmalar, mitokondriyi nörodejenerasyon için olası terapötik hedefler olarak gösterdi. Bu iki faktör göz önüne alındığında, beta-karotenlerin nörodejenerasyona karşı koruyucu olarak kullanılması önerilmektedir⁽⁵⁸⁾.

Safran ekstresi (*Crocus sativus*), krosin, nöronları, anti-enflamatuar veya antioksidan etkileri ile nörodejeneratif süreçlere karşı koruyabilir. Bazı çalışmalar, krosinin antioksidan enzimleri aktive ettiğini ve hipokampustaki oksidatif stresi azalttığını göstermiştir. Diğer çalışmalar, krosinin AH gibi hafıza bozukluğuyla ilişkili nörodejenerasyona karşı antioksidan etkilerini göstermiştir^(59,60).

Flavonoidler

Flavonoidler en çok çalışılan polifenol grubudur. Bunlar otlar, meyveler, sebzeler ve şifalı bitkilerde bulunur. Antioksidan, antimitojenik, antiinflamatuar ve antikarsinojenik özellikleri ile tanınırlar⁽⁶¹⁾. Birçok çalışma, flavonoidlerin turuncgillerden^(62,63), şaraptan⁽⁶⁴⁾, yeşil çaydan⁽⁶⁵⁾ ve kakaodan⁽⁶⁵⁾ beyindeki faydalı rolünü ortaya çıkarmıştır. Bazı çalışmalar, flavonoidlerin AH için potansiyel terapötik ajanlar olarak kullanılmasını önermektedir⁽⁶⁶⁾ ve flavonoidlerin, amiloid protein üretimini bozarak, sekretazı aktive ederek (ADAM10) ve beta sekretazı inhibe ederek (BACE-1) AH benzeri patofizyolojinin ve ilgili nörodejeneratif hastalıkların gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir⁽⁶⁷⁾.

Bazı çalışmalar, zeytinyağının prostaglandin G / H sentaz yolu yoluyla sıçan makrofajlarında oksidatif stresi ve araziidonik asit üretimini azalttığını göstermiştir. Daha sonra Moreno ve ark. zeytinyağının tirozol ve -sitosterol gibi bazı küçük bileşenlerinin makrofajlarda serbest radikal üretimini azalttığı sonucuna varmıştır. Bu sonuçlar, nörodejenerasyon yönetimi için olası bir terapötik hedefin belirlenmesine yardımcı olmuştur. Ek olarak, genellikle zeytinyağı bakımından zengin olan Akdeniz diyetinin daha düşük nörodejenerasyon insidansı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir^(68,69). Diğer çalışmalar, yeşil çayın antioksidan özelliklerinden dolayı sitotoksiteyi önlediğini göstermiştir. Daha sonra, diğer çalışmalar yeşil çayın dopaminerjik nöronlarda nörodejenerasyonu önlediğini doğruladı. Mandel vd. Yeşil çayın serbest radikal temizleyici aktivitesini ve çeşitli hücre içi yollara katılımını doğrulamış ve nörodejenerasyon tedavisinde terapötik rolüne işaret etmiştir. Bu araştırma dizisinin ardından, yeşil çay tüketiminin nöronları oksidatif stres hasarından koruyabileceği öne sürülmüştür⁽⁶⁸⁾.

1973'te Smiral ve ark. daha çok kurkumin olarak bilinen diferuloilmetanın antiinflatuar aktiviteye sahip olduğunu bildirdi. Daha sonra, kurkuminin anti-enflatuar aktivitesi ve güçlü antioksidan etkisi çok sayıda farmakolojik çalışmada doğrulanmıştır^(70, 71;72, 73). Aslında, yüksek plazma konsantrasyonlarında, kurkumin etkili bir şekilde hidroksil ve süperoksit radikallerini temizler. Diğer çalışmalar, kurkuminin nörodejenerasyonda, örneğin hem PH hem de AH'da yararlı terapötik etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Ek olarak, kurkuminin AH'deki oksidatif hasarı doza bağlı bir şekilde azalttığı bildirilmiştir. Ancak nörodejenerasyon tedavisinde Kurkuminin terapötik rolünü kesin olarak belirlemek için klinik deneyler yapmak gereklidir⁽⁶⁸⁾.

Organosülfür Bileşikleri

Bu bileşikler çoğunlukla soğan, sarımsak ve Çin frenk soğanı gibi sebze türlerinde bulunur. Anti-apoptotik, antioksidan ve anti-inflatuar etkileri yoluyla nöroinflamasyon dahil olmak üzere oksidatif stresle ve yaşla ilişkili hastalıklarla savaşıyor gibi görünmektedirler⁽⁷⁴⁾. Çeşitli bibliyografik referanslar, sarımsak özünün ve ana bileşenlerinin güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Chul vd.⁽⁷⁵⁾. sarımsaktan izole edilen tiakremononun p38'in aktivasyonunu inhibe ettiğini ve substantia nigranın bozulmasına karşı koruduğunu bildirmiştir. Mbyirukira vd. sarımsak özütünün PC12 hücrelerinin apoptozunu inhibe ettiğini ve beyin fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir⁽⁷⁵⁾.

Diğer Antioksidan Ajanlar

Farmakolojik olarak antioksidanlar olarak işlev gören başka bileşikler de vardır. Selenyum, koenzim Q10, melatonin, alfa-lipoik asit, Szeto Schiller peptid-31 ve östrojenler bu diğer bileşiklerden bazılarıdır⁽⁶⁸⁾. Bu ajanların çoğu, ilaçlar (farmasötik formülasyonlar ve cihazlar) olarak uygulanabilir ve oksidatif ortamı modifiye edebilir. In vivo, bu ajanlar erken gelişimi önlemek için yararlı olabilir veya en azından devam eden nörodejenerasyonun tedavisine yardımcı olur^(64; 76).

Akdeniz Diyeti ve Diğer Diyetler

Akdeniz tarzı bir diyet (MeDi) demansa karşı korunmaya yardımcı olabilir. Düşük-orta düzeyde balık, kümes hayvanları, kırmızı et ve şarap tüketimi ile birlikte en yüksek sebze, meyve, bakliyat, patates, tam tahıl ve fındık alımına dayanmaktadır. Zeytinyağı, doymamış yağ asitlerinin ana kaynağıdır.

Son zamanlarda yapılan birkaç popülasyon çalışmasında, Akdeniz diyeti, daha yavaş bilişsel düşüş, azalmış AH riski, hafif bilişsel bozukluktan (MCI)

AH'na geçiş ve AH'lı hastalarda azalmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir^(77; 78). Ek olarak, bu popülasyon çalışmalarının sonuçları, MeDi'ye bağlılığın azalmış bilişsel gerileme riski, MCI, AD ve MCI'dan AH'na ilerleme riski ile ilişkili olduğunu gösteren sistematik incelemeler ve meta analizlerle doğrulandı^(79, 80). Ek olarak, FINGER çalışması, MeDi, egzersiz, sosyalleşme, bilgisayar oyunları ve kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavisinin bir kombinasyonunu kullanan yaşlı kişilerde yavaş bilişsel düşüş olduğunu buldu⁽⁸¹⁾. 6.5 yıllık takip süresine sahip yeni bir Randomize Kontrol Denemesinde (RCT), sızma zeytinyağı veya fındık da dahil olmak üzere geliştirilmiş bir MeDi ile beslenme müdahalesi, bilişi geliştiriyor gibi görünüyordu⁽⁸²⁾. Bu kanıt, daha yüksek tekli doymamış yağ asitleri (MUFA), n-3 çoklu doymamış yağ asitleri, balık, meyve ve sebzelerden yüksek antioksidan seviyeleri ve düşük ila orta düzeylerde alkol tüketimi ile karakterize bir MeDi'ye dayalı bir beslenme modelinin AH ve bunamaya karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu doğrulamaktadır.⁷⁷Bu çalışmalar, etkinliği çoğunlukla sızma zeytinyağına bağladı. Zeytin polifenollerini ayrıca amiloid-beta kümelenmesine müdahale eder ve epigenetik modifikasyonlar üretir⁽⁸³⁾.

Nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi hususunda umut veren bir diğer diyet tipi, karbonhidrat bakımından düşük, yağ ve nispeten protein bakımından zengin olan ketojenik diyettir. Birçok çalışmada, bu beslenme biçiminin hem Alzheimer hem de Parkinson Hastalığı'nda inflamasyonu azalttığı, oksidatif stresi önlediği ve hücre ölümünü sınırladığı gösterilmiştir. Beynin yenilenme yeteneğinde en önemli faktörlerinden biri, BDNF (Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör) olarak adlandırılan bir büyüme faktörüdür. BDNF'nin nörogenesi uyardığı ve kalori kısıtlamasına gidildiğinde de BDNF miktarının arttığı gösterilmiştir.⁸⁴ Ketojenik diyetle olduğu gibi kalorik kısıtlama da, oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltmaktadır, hücre ölümünü önlemektedir. Nörodejeneratif hastalarda yarı-ketojenik diyetler uygulanarak bu hastalıkların progresyonunun durdurulabileceği öne sürülmektedir⁽⁸⁵⁾.

Literatürde pek çok hastalık grubunda protektif mekanizmaları olduğu iddia edilen bir diğer beslenme şekli ise "intermittent fasting"tir (aralıklı oruç ya da aralıklı açlık). Aralıklı açlık günün bir öğününü atlamak, gece açlık süresini 12 ila 20 saat arasında herhangi bir süreye uzatmayı ifade etmektedir⁽⁸⁶⁾. Birçok çalışmada, aralıklı açlığın, motor koordinasyonda ve öğrenmede iyileşmeyi, oksidatif strese azalmayı sağladığı gösterilmiştir. Bu sebeple aralıklı açlığın, beynin sağlıklı yaşlanmasına katkıda bulunup, genellikle yaşlanmanın normal bir parçası olarak kabul edilen bilişsel düşüşü azaltabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır^(84; 87). Kronik nöroinflamasyon, nörodejeneratif hastalıklar ile giderek artan oranda ilişkilendirilmektedir. Bir çalışmada, sıçanlarda nöroinflamasyon

belirteçlerinde aralıklı açlığın rolü incelenmiş ve bu diyet yaklaşımının gen ekspresyonunu değiştirdiği bulunmuştur. Bu durum, aralıklı açlığın, nöroinflamasyonla ilişkili hastalıklar için yararlı bir rolü olabileceğini düşündürmektedir⁽⁸⁸⁾.

ALZHEIMER HASTALIĞI TEDAVİSİNDE GENEL BESLENME ÖNERİLERİ

Tedavi yönetimindeki ana endişelerden biri, farklı faktörlere bağlı olarak aşırı kilo kaybıdır. Bu faktörlerden bazıları bilişsel, davranışsal ve motor bozukluklar; medial ve temporal lob atrofisi ve koku ve tat alma bozukluğu olabilir. Ayrıca, ilacın yan etkileri, sosyal faktörler ve farklı komorbiditeler ikincil faktörlerdir. Tüm bu faktörler, yemeyi unutkanlık, yemeyi reddetme, enerji harcamasının artması ve iştahsızlık ile ilişkilidir. AH ve diğer demans prevalansı ve indeksinin genetik ve çevresel öncüllerle bağlantısını değerlendiren büyük nüfus tabanlı araştırma ‘The Cache Country Study’ veri sonuçlarında, E vitamini ve C vitamini içeren multivitamin kullananlarda AH riskinin belirgin ölçüde düşük olduğu bulunmuştur. Ancak tek başına E veya C vitamini, multivitamin veya B kompleks vitamin kullanımının koruyucu etkisine ilişkin bir kanıt bulunamamıştır. Polifenoller açısından zengin kaynak olan meyve ve sebzelerin tüketimi AH dan koruyucu olmakla birlikte başlangıcını da geciktirmektedir.

AH'nin farklı aşamaları, farklı beslenme stratejileri gerektiren beslenme durumuyla ilgili farklı özellikler sunar.

Hastalığın Evresine Göre Beslenmeyi İyileştirme Olanakları

Başlangıç Evresi: Tat duyusunun azalması ve susuzluk eşiğinin kaybı gıda ve su alımını olumsuz etkiler.

Öneriler: Bitki ve baharatların kullanımı yemek yeme zevkini artırabilir.

- Kişi, küçük görevlerle bile yemek hazırlamaya katılabilirse bundan yararlanabilir.
- Su alımını teşvik etmek önemlidir.
- Bir yemek günlüğünün kullanılması, bilişsel bir eğitim aracı olarak yardımcı olabilir (örneğin, hastanın, yiyecek türünün onlara getirebileceği bazı anılar da dahil olmak üzere temalı notları not alabileceği bir defter).
- Hastanın etkileşim gruplarına (aile, arkadaş veya toplum merkezleri) katılımı, hastanın gıda alımındaki azalmalardan kaçınmasına yardımcı olabilir.

Orta Evre : Öğünleri unutmak yaygındır; yani hasta yer, ama hemen unuttur. Disfaji daha sık görülür.

Öneriler:Unutkanlıkla başa çıkmak için gün boyunca öğünlerin bölünmesi iyi bir seçenek olabilir.

- Zor olsa da unutkanlığı en aza indirmek veya geciktirmek için aileyle birlikte yemek yemeyi sürdürmek çok önemlidir.
- Disfaji muayenesi ile kıvam arttırıcı ihtiyacının farkında olmak ve öğünlerin kıvamına dikkat etmek önemlidir.

İleri Evre ve Palyatif Bakım: Hastalığın bu aşaması ilgisizlik ve toplam bilişsel kayıp ile karakterizedir. Beslenme, yüksek bronkoaspirasyon ve asfiksi riski ile ilişkilidir. Hasta genellikle kendi kendine beslenemez. Çatal bıçak takımının işlevini unutmak yaygındır ve yemek ağzın içindeyken, daha sonra ne yapacağını bilemez.

Öneriler: .İyi bir strateji, hastayla ağız hareketlerini simüle ederek birlikte yemek yemektir. Bu aşamada disfaji riski çok yüksektir ve yemek yerken özel dikkat gerektirir.

- Son aşamada, sakızlı kıvamda, daha kıvamlı sıvılar içeren bir diyet düşünmek gerekir.
- Malnutrisyon açısından yakın takip edilmeli, hiperkalorik besin takviyelerinin kullanımını dikkate almak önemlidir.
- Bu aşamada hasta güvenli yutma açısından test edilmelidir, birçok kez perkütan endoskopik gastrotomi ile beslenme konusunda karar vermek gerekmektedir.

PARKİNSON HASTALIĞI TEDAVİSİNDE GENEL BESLENME ÖNERİLERİ

Tad ve koku duyusundaki değişikliklere bağlı iştah azalması ile birlikte bulantı-kusma da görülen hastalarda malnutrisyon gelişme riski açısından dikkatli olunmalıdır.

Parkinson Hastalığında en sık görülen gastrointestinal şikayetlerden biri olan konstipasyon için günde 30-35g arasında posaya ek olarak en az 1500 mL sıvı alımı önerilmektedir. Fiziksel aktivite de barsak hareketlerinin arttırılmasına ayrıca fiziksel işlevlerin gelişimine ve yaşam kalitesinin artmasına yardımcı olmaktadır.

PH'da görülen tremor, kas sertliği, gastrik işlev bozukluğu ve disfaji enerji alımında sorunlara yol açarak malnutrisyona sebebiyet verebilir. Sıvı gıdaların kıvamının arttırılması, hazır beslenme solüsyonlarından faydalanılması etkin yöntemlerdir. Parkinson hastalarında malnutrisyon riskine neden olan etmenlerin araştırılması için 117 hasta ile görüşülmüş ve Mini Nutrisyonel Araştırma (MNA) uygulanmıştır. Malnutrisyon prevalansı %1.71, malnutrisyon riski ise %19.66 olarak belirlenmiştir⁽⁸⁹⁾. Malnutrisyon durumunun ve riskinin konstipasyon, bulantı, ilgi eksikliği ve depresyon ile arttığı belirlenmiştir.

Levodopa kullanan hastalar için beslenmede dikkat edilecek hususlar:

Gastrik boşalmadaki gecikme nedeniyle, L-dopa gastrik mukozada dopa dekarboksilaza daha uzun süre maruz kalmakta ve bu ilacın barsaklardan emilimini azaltmakta, kandaki değerini düşürmekte ve ilacın beyine iletimini ve biyoyararlılığının azalmasına neden olmaktadır. Gastrik işlev bozukluğunun beslenme ile kontrol altında tutulması levodopanin daha iyi emilimi ve dozun azaltılması gibi yararlar sağlamaktadır. Gastrik boşalma süresi öğünlerin makro besin ögesi içerikleri ile de ilgilidir. Örneğin yağ ve posa içeriği yüksek öğünler mide boşalmasını geciktirmektedir⁽⁹⁰⁾.

Parkinson Hastalarının tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken bir konu; beslenme ile alınan nötral aminoasitler ve L-dopa ince barsaklarda ve kan-beyin bariyerinden aktif transport ile geçişte yarışa girmektedir ve bu yarış sonucunda L-dopa tedavisinin etkinliği azalmaktadır. Parkinson Hastalığı'nın başlangıcında toplam enerjinin %15 ini içeren normal protein alımı önerilirken, hastalığın ileri safhasında protein kısıtlaması ile enerjinin %10'unun proteinden karşılanması önerilmektedir. Bu kısıtlamanın özellikle mide boşalma hızı yavaşlayan hastalarda, kahvaltı ve öğle öğününde yapılması, akşam öğününde yüksek protein içeren öğünlerin tüketimi önerilmektedir⁽⁹¹⁾. Karbohidratdan zengin beslenme ile insülin sekresyonu artmakta, nötral aminoasitler azalmakta böylece levodopa kan beyin bariyerinden daha fazla geçmektedir. Bu nedenle 0.8 gr/kg protein alımı önerilmektedir. Pridoksin de L-dopa ile etkileşime girebilmektedir. Pridoksin, dekarboksilaz enzimini arttırmaktadır. Bu nedenle B6'nın fazla alınması levodopanin periferde metabolize olmasına sebep olur ve merkezi sinir sistemine ulaşmasını engelleyebilir. Levodopanin besinlerle olan etkileşiminin en aza indirilmesi için yemeklerden en az yarım saat önce alınmalıdır. Sadece ilaca yeni başladığında bulantı ve kusmanın önlenmesi için ilacın yemeklerle beraber alınması önerilebilir. Yayıgın bir uygulama olmamakla birlikte levodopanin C vitamini ile beraber alınması durumunda emiliminin artabileceği belirtilmektedir⁽⁹²⁾.

Parkinson hastalarında levodopa tedavisi hiperhomosisteinemiye sebep olabilir. Hiperhomosisteinemi de demans, depresyon, işlevsel fonksiyonlarda yavaşlama gibi sorunları arttırmaktadır. Parkinson hastalarında levodopanin metilasyonu Kaşetol O-metiltransferaz (COMT) enzimi ile gerçekleşmektedir. COMT, S-adenosilmetionini metil donörü olarak kullanarak Sadenosilhomosistein düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır. S-adenosilhomosistein de kolayca homosistine dönüşmekte ve bu homosistein düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır. L-dopa alan hastalarda hiperhomosisteinemi gelişmesi durumunda folat, B6 ve B12 ile desteklenmesi demans, inme ve kalp hastalıkları riskini azaltabilir⁽⁹³⁾.

ÖZET

Nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yeterli ve dengeli beslenme planının uygulanması, antioksidan özelliği olan vitaminler ve mineraller ile doğal beslenmenin sağlanması önerilmektedir. Bu amaçla diyetisyen tarafından ayrıntılı beslenme öyküsünün, antropometrik ölçümlerin alınması, biyokimyasal testlerin gözden geçirilmesi faydalı olacaktır. Disfaji gelişimi açısından dikkatli olunması, aspirasyon riski nedeniyle besinlerin uygun kıvamda verilmesi ve malnutrisyonun engellenmesi sağlanmalıdır. İlaç kullanımı durumunda ise proteinlerin uygun dağılımı ile ilacın emilimi ile ilgili sorunların önlenmesi gereklidir. Hastalığın ilerlemesi ve oral beslenme desteğinin yetersiz kaldığı durumlarda ise perkütan endoskopik gastrotomi ile beslenme yoluna başvurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hanoğlu L. En Ölümcül Nörodejeneratif Hastalık: Yaşlılık. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Derg.10-11, 2015
2. Kharrazian D. Why Isn't My Brain Working. USA, Elephant Press LP, 2013
3. C. Prasad, V. Imrhan, F. Marotta, S. Juma, and P. Vijayagopal, "Lifestyle and advanced glycation end products (AGEs) burden:its relevance to healthy aging," Aging and Disease, vol. 5, no. 3,pp. 212-217, 2014
4. E.M. van derBeek and P. J. G. H. Kamphuis, "The potential role of nutritional components in the management of Alzheimer's Disease," European Journal of Pharmacology, vol. 585, no. 1, pp. 197-207, 2008
5. L.Nelson andN. Tabet, "Slowing the progression of Alzheimer's disease; what works?" Ageing Research Reviews, vol. 23, pp. 193-209, 2015

6. Sezgin Z, Dincer Y. Alzheimer's disease and epigenetic diet. *Neurochem Int* 2014;78:105–16
7. Mancuso C, Santangelo R. Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: the long way between preclinical studies and clinical evidence. *PharmacolRes* 2018;129:329–36.
8. Benton D, Owens S, Parker PY. Blood glucose influences memory in young adults and attention. *Neuropsychologia* 1994;32(5):595–607.
9. Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:493–503
10. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;29(4):494–511
11. Vieira MNN, Lima-Filho RAS, De Felice FG. Connecting Alzheimer's disease to diabetes: underlying mechanisms and potential therapeutic targets. *Neuropharmacology* 2018;136(Pt B):160–71
12. An Y, Varma VR, Varma S, et al. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14(3):318–29
13. Kar BR, Rao SL, Chandramouli BA. Cognitive development in children with chronic protein energy malnutrition. *Behav Brain Funct* 2008;4(1):31
14. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr* 2007;85(2):614–20.
15. Fernstrom JD, Fernstrom MH. Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *J Nutr* 2007;137(6 Suppl1):1539S–47S [discussion: 1548S]
16. Noristani HN, Verkhatsky A, Rodri'guez JJ. High tryptophan diet reduces CA1 intraneuronal b-amyloid in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Aging Cell* 2012;11(5):810–22
17. Revett TJ, Baker GB, Jhamandas J, et al. Glutamate system, amyloid b peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. *J Psychiatry Neurosci* 2013;38(1):6–23
18. Kobayashi S, Iwamoto M, Kon K, et al. Acetyl-l-carnitine improves aged brain function. *Geriatr Gerontol Int* 2010;10(SUPPL. 1):99–106
19. Zhao Y, Zhao B. Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:1–10
20. Fu A-L, Dong Z-H, Sun M-J. Protective effect of N-acetyl-l-cysteine on amyloid b-peptide-induced learning and memory deficits in mice. *Brain Res* 2006; 1109(1):201–6
21. Robinson RAS, Joshi G, Huang Q, et al. Proteomic analysis of brain proteins in APP/PS-1 human double mutant knock-in mice with increasing amyloid b-peptide deposition: insights into the effects of in vivo treatment with N-acetylcysteine as a potential therapeutic intervention in mild cognitive. *Proteomics* 2012;11(21):4243–56
22. Laye S, Nadjar A, Jo_re C, Bazinet R.P. Anti-inflammatory effects of Omega-3 fatty acids in the brain: Physiological mechanisms and relevance to pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 2018, 70, 12–38
23. D. Vauzour, A. Martinsen, and S. Lay'e, "Neuroinflammatory processes in cognitive disorders: is there a role for flavonoids and n-3 polyunsaturated fatty acids in counteracting their detrimental effects?" *Neurochemistry International*, vol. 89, pp. 63–74, 2015

24. C. Joffre, A. Nadjar, M. Lebbadi, F. Calon, and S. Laye, "n-3 LCPUFA improves cognition: the young, the old and the sick," *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, vol. 91, no. 1-2, pp. 1-20, 2014
25. P. C. Calder, "Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance," *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular and Cell Biology of Lipids*, vol. 1851, no. 4, pp. 469-484, 2015.
26. P. C. Calder, "n-3 fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions," *Proceedings of the Nutrition Society*, vol. 72, no. 3, pp. 326-336, 2013.
27. S. Gillette-Guyonnet, M. Secher, and B. Vellas, "Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research," *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 75, no. 3, pp. 738-755, 2013.
28. P. Barberger-Gateau, C. Samieri, C. F'cart, and M. Plourde, "Dietary omega 3 polyunsaturated fatty acids and Alzheimer's disease: interaction with apolipoprotein E genotype," *Current Alzheimer Research*, vol. 8, no. 5, pp. 479-491, 2011.
29. P. Barberger-Gateau, C. Raffaitin, L. Letenneur et al., "Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study," *Neurology*, vol. 69, no. 20, pp. 1921-1930, 2007.
30. C. Stough, L. Downey, B. Silber et al., "The effects of 90-day supplementation with the omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) on cognitive function and visual acuity in a healthy aging population," *Neurobiology of Aging*, vol. 33, no. 4, pp. 824.e1-824.e3, 2012
31. Y. Freund-Levi, M. Eriksdotter-J'önhagen, T. Cederholm et al., "-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial," *Archives of Neurology*, vol. 63, no. 10, pp. 1402-1408, 2006
32. Di Paolo G, Kim T-W. Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond. *Nat Rev Neurosci* 2011;12(5):284-96
33. Morley JE, Banks WA. Lipids and cognition. *J Alzheimers Dis* 2010;20(3): 737-47
34. West R, Beeri MS, Schmeidler J, et al. Better memory functioning associated with higher total and low-density lipoprotein cholesterol levels in very elderly subjects without the apolipoprotein e4 allele. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16(9):781-5
35. Na'gga K, Gustavsson A-M, Stomrud E, et al. Increased midlife triglycerides predict brain b-amyloid and tau pathology 20 years later. *Neurology* 2018;90(1):e73-81
36. Barnham, K.J.; Masters, C.L.; Bush, A.I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004, 3, 205-214.
37. Ruszkiewicz, J.; Albrecht, J. Changes in the mitochondrial antioxidant systems in neurodegenerative diseases and acute brain disorders. *Neurochem. Int.* 2015, 88, 66-72.
38. Behl, C.; Moosmann, B. Antioxidant neuroprotection in Alzheimer's disease as preventive and therapeutic approach. *Free Radic. Biol. Med.* 2002, 33, 182-191.
39. Morris, M.C.; Evans, D.A.; Tangney, C.C.; Bienias, J.L.; Wilson, R.S.; Aggarwal, N.T.; Scherr, P.A. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005, 81, 508-514.
40. Bromley, D.; Anderson, P.C.; Daggett, V. Structural consequences of mutations to the alpha-tocopherol transfer protein associated with the neurodegenerative disease ataxia with Vitamin E deficiency. *Biochemistry* 2013, 52, 4264-4273.

41. Morris, M.S. The role of B Vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline. *Adv. Nutr.* 2012, 3, 801–812.
42. Kennedy, D.O. B Vitamins and the brain: Mechanisms, dose and efficacy—A review. *Nutrients* 2016, 8, 68.
43. De Lau LML, Koudstaal PJ, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary folate, vitamin B12, and vitamin B6 and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:315–318.
44. Latimer, C.S.; Brewer, L.D.; Searcy, J.L.; Chen, K.C.; Popovic, J.; Kreamer, S.D.; Thibault, O.; Blalock, E.M.; Landfield, P.W.; Porter, N.M. Vitamin D prevents cognitive decline and enhances hippocampal synaptic function in aging rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111, E4359–E4366
45. Llewellyn, D.J.; Lang, I.A.; Langa, K.M.; Muniz-Terrera, G.; Phillips, C.L.; Cherubini, A.; Ferrucci, L.; Melzer, D. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch. Intern. Med.* 2010, 170, 1135–1141
46. Matchar, D.B.; Chei, C.L.; Yin, Z.X.; Koh, V.; Chakraborty, B.; Shi, X.M.; Zeng, Y. Vitamin D levels and the risk of cognitive decline in chinese elderly people: The chinese longitudinal healthy longevity survey. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2016, 71, 1363–1368
47. Slinin, Y.; Paudel, M.; Taylor, B.C.; Ishani, A.; Rossom, R.; Yaffe, K.; Blackwell, T.; Lui, L.Y.; Hochberg, M.; Ensrud, K.E.; et al. Association between serum 25(OH) Vitamin D and the risk of cognitive decline in older women. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2012, 67, 1092–1098
48. Annweiler, C.; Llewellyn, D.J.; Beauchet, O. Low serum Vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2013, 33, 659–674
49. Banerjee, A.; Khemka, V.K.; Roy, D.; Dhar, A.; Sinha Roy, T.K.; Biswas, A.; Mukhopadhyay, B.; Chakrabarti, S. Role of pro-inflammatory cytokines and Vitamin D in probable Alzheimer's disease with depression. *Aging Dis.* 2017, 8, 267–276;
50. Poddar, J.; Pradhan, M.; Ganguly, G.; Chakrabarti, S. Biochemical deficits and cognitive decline in brain aging: Intervention by dietary supplements. *J. Chem. Neuroanat.* 2019, 95, 70–80
51. Alos, E.; Rodrigo, M.J.; Zacarias, L. Manipulation of carotenoid content in plants to improve human health. *Subcell. Biochem.* 2016, 79, 311–343
52. Gloria, N.F.; Soares, N.; Brand, C.; Oliveira, F.L.; Borojevic, R.; Teodoro, A.J. Lycopene and beta-carotene induce cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cell lines. *Anticancer Res.* 2014, 34, 1377–1386
53. Diener, A.; Rohrmann, S. Associations of serum carotenoid concentrations and fruit or vegetable consumption with serum insulin-like growth factor (IGF)-1 and igf binding protein-3 concentrations in the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *J. Nutr. Sci.* 2016, 5, e13
54. Llorente, B.; Martinez-Garcia, J.F.; Stange, C.; Rodriguez-Concepcion, M. Illuminating colors: Regulation of carotenoid biosynthesis and accumulation by light. *Curr. Opin. Plant Biol.* 2017, 37, 49–55
55. Fiedor, J.; Burda, K. Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients* 2014, 6, 466–488

56. Masisi, K.; Beta, T.; Moghadasian, M.H. Antioxidant properties of diverse cereal grains: A review on in vitro and in vivo studies. *Food Chem.* 2016, 196, 90–97
57. Hadad, N.; Levy, R. Combination of EPA with carotenoids and polyphenol synergistically attenuated the transformation of microglia to M1 phenotype via inhibition of NF-kappaB. *Neuromol. Med.* 2017, 19, 436–451
58. Yamamoto, Y.; Koma, H.; Yagami, T. Hydrogen peroxide mediated the neurotoxicity of an antibody against plasmalemmal neuron-specific enolase in primary cortical neurons. *Neurotoxicology* 2015, 49, 86–93
59. Bandegi, A.R.; Rashidy-Pour, A.; Vafaei, A.A.; Ghadrdoost, B. Protective effects of crocus sativus L. Extract and crocin against chronic-stress induced oxidative damage of brain, liver and kidneys in rats. *Adv. Pharm. Bull.* 2014, 4, 493–499
60. Naghizadeh, B.; Mansouri, M.T.; Ghorbanzadeh, B.; Farbood, Y.; Sarkaki, A. Protective effects of oral crocin against intracerebroventricular streptozotocin-induced spatial memory deficit and oxidative stress in rats. *Phytomedicine* 2013, 20, 537–542.
61. Panche, A.N.; Diwan, A.D.; Chandra, S.R. Flavonoids: An overview. *J. Nutr. Sci.* 2016, 5, e47
62. Godos, J.; Castellano, S.; Ray, S.; Grosso, G.; Galvano, F. Dietary polyphenol intake and depression: Results from the mediterranean healthy eating, lifestyle and aging (meal) study. *Molecules* 2018, 23, 999
63. Braidy, N.; Behzad, S.; Habtemariam, S.; Ahmed, T.; Daglia, M.; Nabavi, S.M.; Sobarzo-Sanchez, E.; Nabavi, S.F. Neuroprotective effects of citrus fruit-derived flavonoids, nobiletin and tangeretin in Alzheimer's and Parkinson's disease. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2017, 16, 387–397
64. Cristofol, R.; Porquet, D.; Corpas, R.; Coto-Montes, A.; Serret, J.; Camins, A.; Pallas, M.; Sanfeliu, C. Neurons from senescence-accelerated samp8 mice are protected against frailty by the sirtuin 1 promoting agents melatonin and resveratrol. *J. Pineal Res.* 2012, 52, 271–281
65. Swinton, E.; de Freitas, E.; Swinton, C.; Shymansky, T.; Hiles, E.; Zhang, J.; Rothwell, C.; Lukowiak, K. Green tea and cocoa enhance cognition in *lymnaea*. *Commun. Integr. Biol.* 2018, 11, e1434390
66. De Andrade Teles, R.B.; Diniz, T.C.; Costa Pinto, T.C.; de Oliveira Junior, R.G.; Gama, E.S.M.; de Lavor, E.M.; Fernandes, A.W.C.; de Oliveira, A.P.; de Almeida Ribeiro, F.P.R.; da Silva, A.A.M.; et al. Flavonoids as therapeutic agents in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A systematic review of preclinical evidences. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018, 2018, 7043213
67. Folch, J.; Ettcheto, M.; Petrov, D.; Abad, S.; Pedros, I.; Marin, M.; Olloquequi, J.; Camins, A. Review of the advances in treatment for Alzheimer disease: Strategies for combating beta-amyloid protein. *Neurologia* 2018, 33, 47–58
68. Panahi, Y.; Rajaei, S.M.; Johnston, T.P.; Sahebkar, A. Neuroprotective effects of antioxidants in the management of neurodegenerative disorders: A literature review. *J. Cell. Biochem.* 2019, 120, 2742–2748
69. Rodriguez-Morato, J.; Xicota, L.; Fito, M.; Farre, M.; Dierssen, M.; de la Torre, R. Potential role of olive oil phenolic compounds in the prevention of neurodegenerative diseases. *Molecules* 2015, 20, 4655–4680.

70. Ganjali, S.; Sahebkar, A.; Mahdipour, E.; Jamialahmadi, K.; Torabi, S.; Akhlaghi, S.; Ferns, G.; Parizadeh, S.M.; Ghayour-Mobarhan, M. Investigation of the effects of curcumin on serum cytokines in obese individuals: A randomized controlled trial. *Sci. World J.* 2014, 2014, 898361
71. Panahi, Y.; Alishiri, G.H.; Parvin, S.; Sahebkar, A. Mitigation of systemic oxidative stress by curcuminoids in osteoarthritis: Results of a randomized controlled trial. *J. Diet. Suppl.* 2016, 13, 209–220.
72. Panahi, Y.; Ghanei, M.; Bashiri, S.; Hajihashemi, A.; Sahebkar, A. Short-term curcuminoid supplementation for chronic pulmonary complications due to sulfur mustard intoxication: Positive results of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Drug Res.* 2015, 65, 567–573
73. Sahebkar, A.; Cicero, A.F.G.; Simental-Mendia, L.E.; Aggarwal, B.B.; Gupta, S.C. Curcumin downregulates human tumor necrosis factor-alpha levels: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol. Res.* 2016, 107, 234–242
74. Colin-Gonzalez, A.L.; Ali, S.F.; Tunez, I.; Santamaria, A. On the antioxidant, neuroprotective and anti-inflammatory properties of s-allyl cysteine: An update. *Neurochem. Int.* 2015, 89, 83–91.
75. Hwang, C.J.; Lee, H.P.; Choi, D.Y.; Jeong, H.S.; Kim, T.H.; Lee, T.H.; Kim, Y.M.; Moon, D.B.; Park, S.S.; Kim, S.Y.; et al. Inhibitory effect of thiocresone on mptp-induced dopaminergic neurodegeneration through inhibition of p38 activation. *Oncotarget* 2016, 7, 46943–46958
76. Duberley, K.E.; Heales, S.J.; Abramov, A.Y.; Chalasani, A.; Land, J.M.; Rahman, S.; Hargreaves, I.P. Effect of coenzyme Q10 supplementation on mitochondrial electron transport chain activity and mitochondrial oxidative stress in coenzyme q10 deficient human neuronal cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014, 50, 60–63
77. Solfrizzi, V.; Panza, F.; Frisardi, V.; Seripa, D.; Logroscino, G.; Imbimbo, B.P.; Pilotto, A. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: The current evidence. *Expert Rev. Neurother.* 2011, 11, 677–708
78. Tangney, C.C. Dash and mediterranean-type dietary patterns to maintain cognitive health. *Curr. Nutr. Rep.* 2014, 3, 51–61
79. Psaltopoulou, T.; Sergentanis, T.N.; Panagiotakos, D.B.; Sergentanis, I.N.; Kosti, R.; Scarmeas, N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann. Neurol.* 2013, 74, 580–591;
80. Singh, B.; Parsaik, A.K.; Mielke, M.M.; Erwin, P.J.; Knopman, D.S.; Petersen, R.C.; Roberts, R.O. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2014, 39, 271–282
81. Ngandu, T.; Lehtisalo, J.; Solomon, A.; Levalahti, E.; Ahtiluoto, S.; Antikainen, R.; Backman, L.; Hanninen, T.; Jula, A.; Laatikainen, T.; et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (finger): A randomised controlled trial. *Lancet* 2015, 385, 2255–2263

82. Martinez-Lapiscina, E.H.; Clavero, P.; Toledo, E.; Estruch, R.; Salas-Salvado, J.; San Julian, B.; Sanchez-Tainta, A.; Ros, E.; Valls-Pedret, C.; Martinez-Gonzalez, M.A. Mediterranean diet improves cognition: The predimed-navarra randomised trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2013, 84, 1318–1325
83. Casamenti, F.; Stefani, M. Olive polyphenols: New promising agents to combat aging-associated neurodegeneration. *Expert Rev. Neurother.* 2017, 17, 345–358.
84. Kharrazian D. *Why Isn't My Brain Working.* USA, Elephant Press LP, 2013.
85. McDonald TJW, Cervenka MC. The Expanding Role Of Ketogenic Diets In Adult Neurological Disorders. *Brain Sci.* (8); , 2018.
86. Cioffi I, Evangelista A, Ponzo V, Ciccone G, Soldati L, Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F, Ghigo E, Bo S. Intermittent Versus Continuous Energy Restriction On Weight Loss And Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. *J Transl Med.* (16); 1–15, 2018.
87. Bredesen E, Amos EC, Canick J, Ackerley M, Raji C, Fiala M. Reversal Of Cognitive Decline In Alzheimer's Disease. *Aging (Albany NY).* (8); 1250–1258, 2016
88. Krikorian R, Shidler M, Dangelo K, Couch S, Benoit S, Clegg D. Dietary Ketosis Enhances Memory In Mild Cognitive Impairment Robert. *Neurobiol Aging.* (33); 1–18, 2012
89. Wang G, Wan Y, Cheng Q, Xiao Q, Wang Y, Zhang J, et al. Malnutrition and associated factors in Chinese patients with Parkinson's disease: Results from a pilot investigation. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:119–123.
90. Barichella M, Cereda E, Pezzoli G. Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1881–1892.
91. Olanow CW, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *Neurology* 1998;50:1–57
92. Mahan LK, Stump SE. *Krause's Food Nutrition and Diet Therapy*, 12. edition, Elsevier: USA, 2000.
93. Miller JW, Selhub J, Nadeau MR, Thomas CA, Feldman RG, Wolf PA. Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status. *Neurology* 2003;60:1125-1129

