

Damar Yaşı Beyin Yaşıdır: Kardiyolog Gözüyle Ateroskleroz ve Demans Arasındaki Güçlü İlişki

Dr. Melek Didem Denkli

Damar Yaşı Beyin Yaşıdır: Kardiyolog Gözüyle Ateroskleroz ve Demans Arasındaki Güçlü İlişki

Uzm. Dr. Melek Didem Denkli

Özel Antalya Medstar Hastanesi

Giriş

Dünya genelinde özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere önlenabilir ölüm nedenlerinin erken tanı ve tedavi süreçlerindeki başarılı sonuçlar sayesinde yaşam süreleri ciddi oranda uzamıştır. Bu durum neticesinde yaygınlaşan demans ise bireyler ve sağlık sistemleri açısından giderek büyüyen bir sorun haline gelmektedir. Günümüzde 65 yaş üstü bireylerin üçte birinin hayatını kaybettiği sırada demansif olduğu bilinmektedir ve 2050 yılı itibarıyla dünyada 150 milyondan fazla insanın demans hastası olacağı düşünülmektedir.

Demans, bilişsel işlevlerin günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığı bozacak düzeyde ilerleyici bir kaybı ile seyreden geniş spektrumlu bir klinik sendromdur ve günümüzde yalnızca nörolojik bir hastalık değil, aynı zamanda sistemik vasküler süreçlerle yakından ilişkili bir klinik tablo olarak değerlendirilmektedir, hastalığa zemin hazırlayan bazı klinik süreçler demans bulguları başlamadan birkaç dekat öncesinden oluşmaya başlamaktadır.

Demans, pek çok klinik formu bünyesi altında bulunduran bir şemsiye gibi düşünülebilir. En sık görülen demans türü Alzheimer hastalığı olup geç başlangıçlı (>65 yaş) vakaların üçte ikisini oluşturmaktadır. Erken başlangıçlı (<65 yaş) demans vakaları, totalin %10'unu oluşturur ve nadir Mendelian formları içerir. Riski artırdığı bilinen en önemli gen apolipoprotein E4 (APOE4)'dür. En sık gözlenen ikinci klinik form ise vasküler demans olup, son zamanlarda vasküler demans vakalarının kardiyovasküler hastalıklarla pek çok ortak risk faktörüne sahip oldukları anlaşılmış ve bu risk faktörlerinin doğru yönetimi, eğitim seviyesinin artması hatta yeni bir dil öğrenmek gibi eğitim faaliyetleri ve doğru yaşam tarzı değişiklikleri sayesinde tüm vakaların yaklaşık %40'ını önleyebilmenin mümkün olduğu gösterilmiştir.

Bu yazıda amacımız özellikle vasküler demans ve ateroskleroz ilişkisini ortaya koymak, nörologlar ve psikiyatristlerin takibindeki demans hastaları için kardiyovasküler sistem kontrollerinin önemini vurgulamaktır. Hadi gelin şimdi biraz etiopatogenez ve modifiye edilebilir risk faktörlerinden söz edelim.

Aterosklerozdan Demansa Giden Patofizyolojik Yol

Daha önce de belirtildiği gibi, demans vakalarının üçte ikisini Alzheimer hastalığı oluştururken, üçte birlik kısmını vasküler demans, mikst form ve özelliği belirlenmemiş formlar oluşturmakta ve bu gruba genel olarak non-alzheimer demans denmektedir.

Non-Alzheimer demans, öncelikle serebral arterlerdeki vasküler patolojiden kaynaklanmaktadır. Alzheimer hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar sıklıkla birlikte görüldüğünden, hangisinin hastanın bilişsel fonksiyonlarındaki gerilemeye ne derece katkı sağladığını net olarak ayırt etmek oldukça zordur ve böyle bir durumda demansın vasküler patolojiye atfedilebilmesi için hastada önemli vasküler değişikliklerin var olduğunun gösterilebilmesi gerekmektedir. Aynı zamanda gösterilen lezyonların demansif tabloyu açıklayacak lokalizasyonlarda ve klinik olarak anlamlı boyutta olması gerekir, bu da çok sayıda laküner, stratejik enfarktlar, beyaz cevherin %25 den fazlasını etkileyen veya her ikisinin karışımını içeren lezyonlar demektir. Bu lezyonlar pek çok biyolojik olayla ilişkili olarak demansa yol açabilmektedir. Örneğin; yaşlı hastalarda vasküler patoloji genellikle serebral arterlerdeki aterosklerotik lezyonlar veya serebral amiloid anijopatisinden kaynaklanmaktadır.

Asıl önemli olan şu ki; orta yaş dönemi denen 45-65 yaş aralığında saptanan aterosklerozun ilerleyen yaşlardaki demans gelişimi ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiş durumdadır. Bu da orta yaş döneminde aterosklerozun ve risk faktörlerinin erken tanı ve doğru yönetimi hastalarımızı sadece kardiyovasküler olaylardan değil, demanstan da ciddi oranda korumaktadır.

Ateroskleroz beş farklı mekanizma üzerinden vasküler demansa yol açmakta olup bunlar; stenoz, oklüzyon veya intima media kalınlığı ile seyreden vasküler morfogenezis, kronik hipoperfüzyona neden olan kan akış paterni, nörovasküler sistem hasarı, oksidatif stres ve aterosklerozun ilerlemesinde önemli role sahip miRNA regülasyonundaki anormalliklerdir.

Tanı ve Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri

Tanı, hastanın anamnezi ve özgeçmişi dinlendikten sonra yapılan fiziksel, psikolojik ve nörolojik değerlendirmeler, bilişsel aktivitelerin ve günlük hayat aktivitelerinin değerlendirilmesi, laboratuvar tetkikleri, serebral görüntüleme ve 2024 yılında

Lancet Komisyonu Demans Raporunda belirtilen modifiye edilebilir risk faktörlerinin araştırılması ile konulmaktadır. Sözü edilen modifiye edilebilir risk faktörleri şunlardır;

- Düşük eğitim seviyesi
- Hipertansiyon
- Obezite
- Aşırı Alkol tüketimi (>21 ünite/hafta)
- Travmatik beyin hasarı
- Diyabet
- İşitme kaybı
- Sigara
- Fiziksel inaktivite
- Depresyon
- Sosyal izolasyon
- Hava kirliliği
- Görme kaybı
- Yüksek LDL kolesterol düzeyleri

Demans için en güçlü risk faktörü yaş ve ailede Alzheimer hastalığı öyküsü bulunmasıdır ve bunlar değiştirilemez risk faktörleridir. Ancak Lancet Komisyonu Demans Raporu hazırlanırken yapılan metaanalizler göstermiştir ki, demans önlenabilir bir hastalıktır ve tabloda tanımlanan bu 14 risk faktörünün ortadan kaldırılmasıyla tüm vakaların yaklaşık olarak yarısı önlenileceği öngörülmektedir.

Modifiye edilebilir risk faktörlerinden altı tanesi aterosklerotik kalp hastalıkları için tanımlanmış risk faktörleri ile ortak ve ateroskleroz prediktörü olan tüm diğer risk faktörleri ve biyobelirteçler vasküler demans için de kullanılabilir. Örneğin; Ateroskleroz için çok önemli bir belirteç olan artmış karotis intima media kalınlığı ile artmış vasküler demans riski arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Akış aracılı dilatasyon (FMD; Flow mediated dilation), insan endotel fonksiyonlarının en güçlü göstergelerindendir ve ateroskleroz için erken dönemlerinden itibaren güçlü bir prediktördür. Düşük FMD değerleri vasküler demans gelişimi ile oldukça korele seyretmektedir. Yine bildiğimiz gibi kalsiyum skoru, aterosklerotik plak varlığı açısından güçlü bir biomarkerdir ancak burada şunu belirtmekte fayda var ki; sadece yoğun plak varlığını gösteren yüksek kalsiyum skoru değerleri vasküler demansla net olarak ilişkili bulunmuştur.

Özellikle orta yaş dönemindeki kolesterol metabolizma bozuklukları, serum sistatin C seviyeleri, mikroalbumüri varlığı, makrofaj inhibitör sitokin-1 (*MIC-1/GDF15*) interlekin-6 gibi inflamasyon belirteçleri vasküler demans için kullanılabilecek biyomarkerlardandır.

Bilindiği gibi kardiyovasküler hastalıklarda risk tahmini için yıllardır aktif olarak kullanılan SCORE/ SCORE2 gibi risk hesaplama araçları mevcuttur. Demansın önlenilebilir bir hastalık olduğunun kanıtlanmasıyla birlikte, yüksek riskli bireyleri henüz belirtiler ortaya çıkmadan belirlemek ve koruyucu tedbirler almak amacıyla kullanılacak risk hesaplama araçları demans için de oluşturulmaya başlanmıştır. Araştırmacılar bu risk skorlama sistemlerini üç farklı yaklaşım üzerinden geliştirmişlerdir. Bunlardan ilki sadece genetik faktörlere dayanan poligenik risk skoru (PRS) olup özellikle *APOE ε4* geni ve Alzheimer ile ilişkisi olduğu bilinen diğer genetik varyantlar üzerinden hesaplanmaktadır. Geçtiğimiz dekatlarda, GWAS yani genom çapında ilişkilendirme çalışmaları çok sayıda risk lokusunu belirlemiştir. *APOE*, *TREM2* ve *ABCA7* gibi önemli risk lokusları, β-amiloid (Aβ) protein birikimi, tau agregasyonu, nöroinflamasyon ve kolesterol ve lipid metabolizmasını içeren yollarda rol oynamaktadır, ancak daha küçük etki büyüklüğüne sahip birçok lokus henüz araştırılmamıştır.

Risk skorlama sistemi oluştururken izlenen ikinci yaklaşım sadece modifiye edilebilir risk faktörlerini kullanan skorlar ve üçüncü olarak da genetik ve çevresel faktörleri birlikte kullanan sistemlerdir. En başarılı sonuçlar üçüncü grupta elde edilmiştir.

Sonuç

Bu kısma "demans kader değildir" ve "damar sağlığını koruyan beyin sağlığını da korumuş olur" diyerek başlamak yerinde olacaktır. Çünkü yapılan çalışmalar ve metanalizler kardiyovasküler risk faktörlerinin toplumdaki sıklığında yalnızca %10'luk bir azalma sağlanabilirse, 2050 yılına kadar dünya genelinde 9 milyondan fazla demans vakasının önlenileceğini öngörmektedir.

Her ne kadar büyük bir kısmı genetik geçişli Alzheimer hastalığına bağlı oluşsada, demans gelişiminin bu genetik yatkınlığa sahip bireylerde bile, doğru yaşam tarzı, düzenli fiziksel ve zihinsel egzersizler ve kardiyovasküler risk faktörlerinin erken tanı ve uygun tedavisi ile önlenileceği veya kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın daha geç yaşlarda başlamasının mümkün olabileceği öngörülmektedir.

Demans her ne kadar nöroloji ve psikiyatrinin temel olarak ilgilendiği bir hastalık olsada, özellikle orta yaş grubu hastaların kalp damar sağlığı açısından taranma ve risk faktörlerinin kardiyologlarca belirlenip doğru yönetilmesinin önemini vurgulamak gerekmektedir. Alzheimer hastalığı, vasküler demans ve her iki formun karışımını içeren tüm demans vakalarında gelecek için hedef oluşmuş hastalığı tedavi etmekten ziyade gelişimini önlemek üzerine şekillenmektedir. Dezavantajlı genetik mirasa sahip vakalarda da ApoE-heparin etkileşimini hedefleyen dolayısıyla tau proteininin nöronlara geçişini yavaşlatmaya yönelik bir takım ilaç araştırmaları üzerine çalışılmaktadır.

Kaynaklar

1. Ida Juul Rasmussen and Ruth Frikke-Schmidt. Modifiable cardiovascular risk factors and genetics for targeted prevention of dementia. *European Heart Journal*, (2023) 44, 2526-2543
2. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020;396:413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
3. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2021: journey through the diagnosis of dementia. London: Alzheimers Dis Int 2021.
4. Dourlen P, Kilinc D, Malmanche N, Chapuis J, Lambert JC. The new genetic landscape of Alzheimer's disease: from amyloid cascade to genetically driven synaptic failure hypothesis? *Acta Neuropathol* 2019;138:221–236.
5. Ahmadi-Abhari S, Guzman-Castillo M, Bandosz P, Shipley MJ, Muniz-Terrera G, Singh-Manoux A, et al. Temporal trend in dementia incidence since 2002 and projections for prevalence in England and Wales to 2040: modelling study. *BMJ* 2017;358: j2856.
6. Gill Livingston, Jonathan Huntley, Kathy Y Liu, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet* 2024; 404: 572–628
7. Harle, L. M., and Pichart, M. (2015). Carotid atherosclerosis and dementia. *Geriatr. Psychol. Neuropsych. Viellis.* 13, 309-316.
8. Rantanen, K., Strandberg, A. Y., Salomaa, V., Pitkälä, K., Tilvis, R. S., Tienari, P., et al. (2017). Cardiovascular risk factors and glucose tolerance in midlife and risk of cognitive disorders in old age up to a 49-year follow-up of the Helsinki businessmen study. *Ann. Med.* 49, 462–469. doi: 10.1080/07853890. 2017.1290821
9. Duchateau, L., Wawrzyniak, N. & Sleegers, K. Alzheimer risk gene ABCA7'nin ABC'leri. *Alzheimer Dementi* **20** , 3629–3648 (2024).
10. Li J, Ogrodnik M, Devine S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Practical risk score for 5-, 10-, and 20-year prediction of dementia in elderly persons: Framingham Heart Study. *Alzheimers Dement* 2018;14:35–42