

Demans için Risk Faktörü: Obezite

The Risk Factor for Dementia: Obesity

Feride Ayyıldız, Hilal Yıldırım

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

ÖZET

Obezite ve demans gittikçe prevalansı artan ciddi sağlık sorunlarıdır. Son yıllarda obezite ve demans arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar artmıştır. Obezitenin diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi kronik hastalıkların oluşumunda etkisi olduğu bilinmekle beraber, literatürde demans üzerine etkisini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Çalışmalar, en sık görülen Alzheimer tipi demans üzerine yoğunlaşmıştır. Obezite ve demans arasındaki mekanizma birçok yönden değerlendirilmiş olsa da kesin bir sonuca varılamamıştır. Bu ilişkinin değerlendirilmesinde uzunlamasına yapılacak olan takipli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Demans, obezite, beslenme

Geliş Tarihi: 25.07.2014

Kabul Tarihi: 15.10.2014

ABSTRACT

Obesity and dementia, which prevalence of them are increasing day by day, are serious health problems. In recent years, the studies which are examining the relationship between obesity and dementia has increased. It is known that obesity effects on chronic diseases such as diabetes mellitus, cardiovascular disease, cancer, however, the results of studies examining the effect on dementia are inconsistent in the literature. Studies focused on dementia which is the most common Alzheimer's type. Although the mechanism between obesity and dementia evaluated in many ways, a definite conclusion hasn't been reached. It is considered that it is needed to carry out follow-up and longitudinal studies for the evaluation of this relationship.

Key Words: Dementia, obesity, nutrition

Received: 07.25.2014

Accepted: 10.15.2014

GİRİŞ

Obezite

Obezite ciddi bir sağlık sorunu olup, morbidite ve mortalite oranının artmasına etkisi bulunmaktadır. Obezite, vücutta sağlık için riskli olan aşırı yağ kitlesi birikimi olarak tanımlanmaktadır. Obezitenin değerlendirilmesinde farklı parametreler kullanılmasına rağmen genel olarak, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (metre) karesine bölünmesiyle elde edilen beden kitle indeksi (BKİ) ile değerlendirilmektedir. Bireyin BKİ değeri 25.0-29.99 kg/m² arasında ise hafif şişman, 30 kg/m² ve üzerinde ise obez olarak tanımlanmaktadır (1). Dünya’da her yıl, 2.8 milyon yetişkin obezite veya obeziteyle ilişkili hastalıklardan dolayı hayatını kaybetmektedir (2). Obezite diyabet, kalp hastalıkları, kanser gibi birçok hastalık için risk faktörü olmakla beraber (1,3), son yıllarda beyin yapısını da etkilediği ve kognitif yetersizlik, demans ve Alzheimer hastalığı (AH) ile de ilişkili olabileceği tartışılmaktadır (4).

Demans

Demans, zihinsel fonksiyonlarda (bellek, dikkat, dil, görsel, mekansal işlevler gibi) bozulma, kazanılmış zihinsel işlev kazanılmış zihinsel işlev kaybı ile karakterize, günlük rutin aktiviteleri yapamamaya sonuçlanan nörolojik bir hastalıktır (5). Prevalansı özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde hızla artmaktadır (6). Demansın birçok sebebi olmasının yanında, demansla birlikte artan morbidite ve mortalite oranı dikkat çekicidir. Alzheimer hastalığı, vasküler demans, Lewy cisimli demans ve frontotemporal demans en yaygın görülen tipleri olmasına rağmen (6), özellikle AH en sık görülen demans tipi olup, vakaların %50-80’ni oluşturmaktadır (7). Oldukça sık rastalanan AH’nın prevalansına bakıldığında her yıl 4.6 milyon bireyin yeni tanı aldığı, 2040 yılında demans tanısı alanların sayısının 81.1 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (8).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Feride Ayyıldız Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

E-posta: feridecelebi_dyt@hotmail.com

©Telif Hakkı 2015 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2015 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2015.53>

İstatistiklere göre 20 yıl içerisinde demans olgularının iki katına çıkacağı öyle ki 2030 yılında 60 milyonun üstünde insanın demans tanısı alacağı tahmin edilmektedir (6).

Alzheimer için en büyük risk faktörü ilerleyen yaştır. Altmış beş yaş üstü bireylerde AH prevalansı artmakta (9,10), 65 yaşından sonra her beş yılda AH gelişimi iki katına çıkmaktadır (10). Alzheimer hastalığı demansının oluşumunda diğer risk faktörleri arasında virüsler, obezite, fiziksel inaktivite, diyabet, depresyon, yüksek kan basıncı, inflamasyon, çevresel kimyasallar veya toksinler, genetik faktörler gibi nedenlerin yer alabileceği gösterilmiştir (11).

Obezite ve Demans

Alzheimer için birçok risk faktörü olduğu gösterilse de son yıllarda yapılan çalışmalar obezite üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak obezite ve demansla ilişkili araştırma sonuçları çelişkilidir. Çalışmaların sonuçları örneklemelerin yaş grupları, BKİ düzeyleri ve takip sürelerine farklılık göstermektedir. Özellikle yaşlı (>65 yıl) ve orta yaştaki (30-64 yıl) bireyler üzerinde yapılan farklı araştırmalar obezite ve demans ilişkisinin netlik kazanmasını zorlaştırmıştır. Gustafson ve ark. (12), 70 yaşında BKİ’de her 1 birimlik artışın, AH riskini %36 oranında artırdığını gösterse de yapılan çalışmalar, yaşlı bireylerde hafif şişman veya obez olanlarda normal vücut ağırlığına sahip olanlara göre daha düşük demans riskinin olduğunu göstermiştir (13-15). Yaşlı bireylerde adipoz dokunun koruyucu etkisi olduğu gözükse de, orta yaştaki bireylerde ise hafif şişman ve obez olma durumunun ilerleyen yaşlarda demans riskini artırdığı gösterilmiştir (13,16-19). Orta yaş grubunda sadece vücut ağırlığının artışı değil normalin altında olan vücut ağırlığının da demans için bir risk faktörü olabileceğini gösteren bir meta analizde, orta yaştaki zayıf, hafif şişman ve obez durumunun normal vücut ağırlığına sahip olanlara göre demans riskinin arttığı gösterilmiştir. Önceki bazı çalışmalarda da (20,21) gösterildiği gibi bu meta analizde de orta yaş grubundaki bireylerde BKİ ile demans riski arasında U tipi ilişki saptanmıştır (16). Ayrıca orta yaştaki obezitenin ilerleyen yaşlarda kadınlarda 3.08 kat, erkeklerde ise 2.45 kat AH riskini artırdığı gösterilmiştir (16). İlerleyen yaşta ise (>60 yaş) ise hafif kilolu olan bireylerin normal vücut ağırlığına sahip olanlara oranla daha düşük demans riskine sahip olduğu gösterilmiştir (22). İlerleyen yaşla birlikte adipoz dokudaki dağılımın değişmesi ve yaşlılık döneminin normal seyrinde görülen yağ dokusunun bir miktar artması beyin sağlığı için koruyucu etki sağlayabileceği ve kognitif gerileme riskini azaltabileceği düşünülmüştür (23).

Razay ve ark. (24) ise artan BKİ’nin ilerleyen yaşlarda demans riskini 10 kat artırdığını zayıf bireylerde ise riskin 8 kat arttığını göstermiş ve BKİ değeri normal sınırlarda (18.9-21.1 kg/m²) olmasının demans için koruyucu olacağını bildirmişlerdir (25). Kardiyovasküler sağlık araştırmasına göre de ≥65 yaş bireylerde, BKİ <20 kg/m² olması demans riskini %60 oranında artırırken, BKİ >30 kg/m² olan bireylerin, normal vücut ağırlığına sahip bireylere göre demans riski azalmaktadır (13). Zayıf olanlarda ise demans gelişme riski %20 civarında artmaktadır (14).

Obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan bel çevresinin artışı hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperlipidemi gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilirken (26), demans ve obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalarda tartışılmıştır. Power ve ark. (27), 10 yıl süren takipli çalışmada, 25≤BKİ<30 kg/m² ve bel/kalça oranı ≥0.9 olan 65-84 yaş erkeklerde daha düşük demans riski olduğunu, BKİ ve bel çevresi ile demans riski arasında J tipi ilişki (J shaped association) olduğunu göstermişlerdir. Merkezi sinir sistemi için önemli olan beyinde bulunan gri madde hacmindeki azalma BKİ ve bel çevresi ile ilişkili bulunmasına karşın, abdominal yağlanmanın göstergesi olan bel çevresindeki artış BKİ’ye göre gri maddenin azalmasıyla daha ilişki bulunmuştur (28). Bununla birlikte, yapılan 3 farklı çalışmada da obez orta yaş (30-64 yıl) ve yaşlı (>65 yıl) bireylerde bel çevresi demansla ilişkili bulunmamıştır (13,29).

Obezite ve demans üzerinde ilişkiyi inceleyen bu çalışmalar bu ilişkinin pek çok faktörlerle bağlantılı olabileceğini göstermişlerdir (30-41). Bu faktörler şu şekilde özetlenebilir.

Adipokinler

Birçok adipokinin (hormon, peptid ve sitokinin) salgılandığı adipoz doku, periferel ve santral sinir sistemini etkilemektedir. İnterlökin 6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) fonksiyonel gerilemeyeyle ilişkilidir ve orta yaşta CRP seviyesi demans riskinin habercisi olabilir (32). Adipokinlerin incelendiği bir çalışmada periferel leptin, TNF-alfa ve IL-6’nın kan beyin bariyerini geçip ve beyin fonksiyonlarını etkileyerek homeostazın bozulmasına neden olabildiği ancak diğer adipokinlerin (adiponektin, AGT ve PAI-1) etki mekanizmasının tam olarak bilinmediği gösterilmiştir. Obezitede aşırı adipokin üretimi enerji metabolizması dengesizliği, inflamasyon ve hipertansiyonu etkilemektedir. Adipokinlerin beyindeki farklı etkilerinin beyinde patolojik işlevlerin gelişimine duyarlılığı artırdığı düşünülmektedir (6). Diğer yandan da adipoz dokudan üretilen leptin beyin gelişimi, hafıza ve öğrenme üzerinde etkilidir (42).

İlerleyen yaşlarda artan obezite ve leptin seviyesi daha iyi kognitif fonksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (43).

Hipertansiyon

Obezite hipertansiyon riskini artıran bir faktör olmakla birlikte, hipertansiyonun orta yaş ve ilerleyen yaşta kognitif gerileme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (33). Artan yüksek kan basıncının öğrenme ve hafıza fonksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir (34). Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları da çelişkili olup yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü bireylerde kan basıncı ve kognitif gerileme arasında U tipi bir ilişki saptanmıştır (35).

Tip 2 Diyabet

Obezitenin riskini artırdığı bilinen tip 2 diyabetle de AH ve kognitif fonksiyonlarda gerileme arasında ilişki saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada bozulmuş glikoz intoleransı veya diyabeti olan kadınlarda kognitif gelişim bozukluklarının yaklaşık iki kat daha arttığı gösterilmiştir (36). Strachan ve ark. (37), tip 2 diyabetin demans riskini 1.5-2.5 kat artırdığını göstermiştir.

Metabolik Sendrom

Tanı kriterlerinin için de abdominal obezitenin yer aldığı metabolik sendrom (Mets) ise nörobilişsel hastalıklar için risk olarak tanımlanmaktadır (30). Ayrıca daha yüksek BKİ değeri ile daha iyi kognitif performansı ilişkili bulan çalışmalar bu durumu, vücut yağının artmasıyla ilişkili olan leptin ve östrojenin sinir sistemi üzerinde koruyucu etkisiyle açıklamaktadır (14,32).

Beslenme Alışkanlıkları

Obezitenin demans için bir risk faktörü olduğu gösterilse de, diyet, fiziksel aktivite, sigara, alkol gibi etkenler obezite ve demans riskini dolaylı yünden etkilemektedir. Örneğin, yüksek enerjili ve yağ içeriği yüksek diyetler BKİ değerini artırarak demans riskini de artırabileceği gibi bağımsız olarak da BKİ ve demans riskini artırabilir (16). Luchsinger ve ark. (15), 65 yaş ve üstü bireylerle yaptıkları çalışmada, kalori alımındaki artışın daha yüksek AH riskiyle ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Diğer diyet faktörleri incelendiğinde ise sonuçlar yetersiz kalmaktadır (44). B grubu vitaminler (45), omega 3 yağ asitleri (46) ve antioksidanlar (47) ile ilişkisi net değildir.

Obezitenin oluşumunda tüketilen besinlerin miktarı, içeriği ve türünün etkili olduğu yadsınmaz. Aşırı şeker [sükroz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS)] tüketiminin obezite ve diyabet oluşumuna katkı sağladığı gösterilmiştir (39). Kısa ve uzun dönemde fruktozun etkilerine bakıldığında, çocuklarda fruktoz alımının daha düşük akademik performans ile ilişkili olabileceği, yetişkinlerde ise bozulmuş kognitif fonksiyonların olabileceği gösterilmiştir. Eklenen şeker tüketimi kognitif fonksiyonda düşüşle ilişkili bulunmuştur (40). Ross ve ark. (41), yüksek fruktoz içeren diyetin (%60) farelerde uzun dönem hafızada bozulmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Genel öneri olarak diyetle eklenen şekerin enerjinin %10’undan fazla olmaması önerilmektedir (48).

Obezite ve demans arasında ilişki tam olarak netlik kazanmasa da AH’da, başlangıç semptomlarından olan unutkanlığın bireyde ağırlık kaybına neden olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle ilerleyen yaş ile birlikte demansta vücut ağırlığı kaybı mortalite riskini artırmaktadır (40). Yeme alışkanlıklarının değişmesi, hafızanın gerilemesi nedeniyle yetersiz beslenme vücut ağırlığı kaybıyla ilişkilendirilmektedir (49). Ayrıca anorektik adipokinlerin veya inflamatuvar sitokinlerin artışı AH olan bireylerde ağırlık kaybına katkı sağlamaktadır (50).

SONUÇ

Sonuç olarak demans ve obeziteyle ilgili çalışmaların sonuçları çelişkili olsa da, araştırmalarda farklı yaş gruplarının alınması, obezitenin değerlendirilmesinde BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı gibi farklı parametrelerin kullanılması bu çelişkilerin doğmasına neden olabilmektedir. Özet olarak, Alzheimer tipi demans ve obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda ilişki bulmayan ya da ters ilişki olduğunu gösteren çalışmalar yer alsa da genel olarak orta yaşta BKİ’nin artışı demans için risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Yaşlılık döneminin normal süresince görülen vücut yağ kitlesindeki artışın da demans için koruyucu olabileceği gösterilmiştir. Her yaştaki bireyin normal vücut ağırlığına olması birçok kronik hastalık gibi demans için koruyucu olduğu gösterilse de çelişkili sonuçların kesinlik kazanabilmesi için ileri dönemde, her demans tipinin de olduğu uzunlamasına yapılacak olan takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. <http://www.who.int/topics/obesity/en/> (erişim tarihi: 09.09.2015).
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (erişim tarihi: 08.09.2015).
3. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L et al. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child* 2003;88:748–52.
4. Arnoldussen IAC, Kiliaan AJ, Gustafson DR. Obesity and dementia: Adipokines interact with the brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1982–99.
5. Hanağası HA. Demans kavramı ve hastaya yaklaşım. *Klinik Gelişim* 2010;23;1:44–7.
6. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013 ;9:63-75.
7. Edelberg HK, Wei JY. The biology of Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev* 1996;91:95-114.
8. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet* 2005;17;366:2112–7.
9. http://www.alz.org/alzheimers_disease_what_is_alzheimers.asp. (erişim tarihi: 20.09.2015) .
10. http://www.alz.org/alzheimers_disease_causes_risk_factors.asp (erişim tarihi: 20.09.2015).
11. Roccisano D, Henneberg M, Saniotis A. A possible cause of Alzheimer's dementia – Industrial soy foods. *Med Hypotheses* 2014;82:250-4.
12. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1524–8.
13. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol* 2009;66: 336–42.
14. Atti AR, Palmer K, Volpato S, Winblad B, Ronchi DD, Fratiglioni L. Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project. *J Am Geriatr Soc* 2008;56: 111–6.
15. Luchsinger JA, Patel B, Tang MX, Schupf N, Mayeux R. Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons. *Arch Neurol* 2007;64: 392–8.
16. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev* 2011;12:e426–e37.
17. Xu WL, Atti AR, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. *Neurology* 2011;76:1568–74.
18. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology* 2008;71:1057–64.
19. Gustafson DR, Backman K, Waern M, Ostling S, Guo X, Zandi P, et al. Adiposity indicators and dementia over 32 years in Sweden. *Neurology* 2009;73:1559–66.
20. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2008; 9: 204–18.
21. Gorospe EC, Dave JK. The risk of dementia with increased body mass index. *Age Aging* 2007; 36: 23–29.
22. Loeff M, Walach H. Midlife obesity and dementia: meta-analysis and adjusted forecast of dementia prevalence in the United States and China. *Obesity* 2013;21:E51-E55.
23. Harvey J, Shanley LJ, O'Malley D, Irving AJ. Leptin: a potential cognitive enhancer? *Biochem Soc Trans* 2005;33:1029–32.
24. Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G. Obesity, abdominal obesity and alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:173-76.
25. Zhou Y, Flaherty JH, Huang CQ, Lu ZC, Dong BR. Association between body mass index and cognitive function among Chinese Nonagenarians/Centenarians. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:517-24.
26. Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2000;23: 465–71.
27. Power BD, Alfonso H, Flicker L, Hankey GJ, Yeap BB, Almeida OP. Body adiposity in later life and the incidence of dementia: the health in men study. *Plos One* 2011;6:e17902.
28. Kurth F, Levitt JG, Philips OR, Luders E, Woods RP, Mazziotta JC et al. Relationships between gray matter, body mass index, and waist circumference in healthy adults. *Hum Brain Mapp* 2013; 34:1737–46.
29. Hughes TF, Borenstein AR, Schofield E, Wu Y, Larson EB. Association between late-life body mass index and dementia: The Kame Project. *Neurology* 2009;72:1741-46
30. Solfrizzi V, Scafato E, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Frisardi V, et al. Metabolic syndrome and the risk of vascular dementia: the Italian longitudinal study on ageing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 433–40.
31. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C. The implications of body fat mass and fat distribution for cognitive function in elderly women. *Obes Res* 2004;12: 1519–26.
32. Hudetz JA, Gandhi SD, Iqbal Z, Patterson KM, Pagel PS. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery. *J Anesth* 2011, 25:1–9.
33. El-Atat F, Aneja A, McFarlane S, Sowers J. Obesity and hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 823–54.
34. Swan GE, Carmelli D, Larue A. Systolic blood pressure tracking over 25–30 years and cognitive performance in older adults. *Stroke* 1998; 29: 2334–40.
35. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA* 1999; 281: 438–45.
36. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E, Krueger K. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 2004; 63: 658–63.
37. Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:108–114.
38. Albanese E, Taylor C, Siervo M, Stewart R, Prince MJ, Acosta D. Dementia severity and weight loss: A comparison across eight cohorts. The 10/66 study. *Alzheimers Dement* 2013;9: 649–56.
39. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31–40.
40. Lakhani SE, Kirchgessner A. The emerging role of dietary fructose in obesity and cognitive decline. *Nutr J* 2013;12:114.
41. Ross AP, Bartness TJ, Mielke JG, Parent MB. A high fructose diet impairs spatial memory in male rats. *Neurobiol Learn Mem* 2009;92:410–6.
42. Davidson TL, Kanoski SE, Walls EK, Jarrard LE. Memory inhibition and energy regulation. *Physiol Behav* 2005;86: 731–46.
43. Power DA, Noel J, Collins R, O'Neill D. Circulating leptin levels and weight loss in Alzheimer's disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:167–70.
44. Williams JW, Plassman BL, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. Evidence Report/Technical Assessment No. 193. National Institutes of Health: Durham 2010. Rapor No: 10-E005.
45. Nelson C, Wengreen HJ, Munger RG, Corcoran CD. Dietary folate, vitamin B-12, vitamin B-6 and incident Alzheimer's disease: the cache county memory, health and aging study. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 899–905.
46. Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol* 2009; 5:140–52.
47. Middleton LE, Yaffe K. Promising strategies for the prevention of dementia. *Arch Neurol* 2009; 66: 1210–15.
48. Aller EE, Abete I, Astrup A, Martinez JA, Van Baak MA. Starches, sugars and obesity. *Nutrients* 2011;3:341–69.
49. Wang PN, Yang CL, Lin KN, Chen WT, Chwang LC, Liu HC. Weight loss, nutritional status and physical activity in patients with Alzheimer's disease. A controlled study. *J Neurol* 2004; 251: 314–20.
50. Weaver JD, Huang MH, Albert M, Harris T, Rowe JW, Seeman TE. Interleukin-6 and risk of cognitive decline: MacArthur studies of successful aging. *Neurology* 2002; 59: 371–8.