

Kolesterolün Bazı Nörolojik Hastalıkların Patogenezindeki Rolü

Role of cholesterol in the pathogenesis of some neurological diseases

Melda Kangalgil¹, Eren Canbolat²

¹ Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı, Ankara
² Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Turizm Fakültesi, Gastronomi ve Mutfak Sanatları Bölümü, Samsun

ABSTRACT

Neurologic diseases have been an increasingly spreading concern in all over the world. Etiology of these diseases hasn't still been explained. Nowadays, the studies on neurologic diseases focus both on identifying the risk factors of the illnesses and developing preventive treatments. Recent studies show that high blood cholesterol level is a risk factor on development of neurologic disorders. It is known that the blood cholesterol level enhances as consequence of consuming cholesterol-rich foods during a diet. Therefore, as cholesterol-rich nutrition boosts the risk of catching some kinds of neurologic sickness, it is vital that cholesterol-rich foods be consumed balancedly on a daily diet.

Keywords: Cholesterol, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Huntington's Disease, Multiple Sclerosis.

ÖZET

Nörolojik hastalıklar tüm dünyada giderek yaygınlaşan önemli bir sorun haline gelmiştir. Nörolojik hastalıkların etiolojisi hala tam olarak açıklanamamaktadır. Günümüzde nörolojik hastalıklar üzerinde yapılan çalışmalar bu hastalıkların risk faktörlerinin saptanması ve önleyici tedaviler geliştirilmesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar yüksek kan kolesterol seviyesinin bazı nörolojik hastalıklar gelişiminde risk faktörü olduğunu bildirmektedir. Diyetle kolesterolden zengin besinlerin tüketilmesi sonucu kan kolesterolü seviyesinin arttığı bilinmektedir. Bu nedenle yüksek kolesterolü beslenmek bazı nörolojik hastalıklara yakalanma riskini artıracığından, günlük diyetle kolesterolden zengin besinlerin dengeli bir şekilde tüketilmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: Kolesterol, Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı, Huntington Hastalığı, Multipl Skleroz.



İletişim

Melda Kangalgil, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı, Ankara

E-posta: meldakangalgil@gmail.com

Geliş tarihi: 01.04.2016 - Kabul tarihi: 04.04.2016

Giriş

Kolesterol hücre duvarı stabilitesinin sürdürülmesi, transmembrana madde taşınması, steroid hormonların sentezi ve iyon mekanizmasının düzenlenmesinde rol oynayıp aynı zamanda da nöron fizyolojisi için elzem olan lipid türevi bir bileşiktir. Kolesterolün vücutta başlıca yapım yeri karaciğerdir (1,2). İnsan vücudunda bulunan kolesterolün %60'ı (700 mg/gün) vücut tarafından sentezlenmektedir. Bütün hücreler kolesterol homeostazlarını devam ettirebilmek için kolesterol biyosentezini ve salınımını gerçekleştirirler. Ancak bazı hücreler sınırlı sentez kapasitelerinden dolayı besinlerle alınan kolesterol olarak tanımlanan ekzojen kolesterole ihtiyaç duymaktadır (3). Ekzojen kolesterol; süt ürünleri, yumurta, siğir, domuz, kuzu ve kümes hayvanları eti gibi hayvansal besinlerde bulunmaktadır. Kolesterolün en yoğun olarak bulunduğu besinler, karaciğer ve diğer organ etleri, yumurta sarısı, kırmızı et, tam yağlı süt ürünleri ve kabuklu deniz hayvanları olarak belirtilmektedir (4). Bu besinlerin 100

gramlarında bulunan kolesterol miktarı tablo 1.'de verilmiştir (5).

Tablo 1. Kolesterol Bakımından Zengin Besinler

Besin Adı	Kolesterol Miktarı (mg)
Beyin	2000
Yumurta sarısı	1300
Tam yumurta	420
Böbrek	375
Karaciğer	300
Balık yumurtası	300
Tereyağı	250
Yürek	150
İstakoz	125
Yağlı peynir	100
Dana eti (kemiksiz)	90
Kuzu eti (kemiksiz)	70
Siğir eti (kemiksiz)	70
Koyun eti (kemiksiz)	65
Tavuk eti (kemiksiz)	60

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) tarafından yayınlanan, güncelleştirilmiş yüksek kan kolesterolü tedavi kılavuzu Yetişkin Tedavi Panel III (ATP III) raporuna göre bireylerin kan kolesterol seviyesinin <200 mg/dl olması istenilen düzey, kan kolesterol seviyesi >240 mg/dl olması yüksek kolesterol seviyesi olarak belirlenmiştir (tablo 2) (2).

Tablo 2. NCEP ATP III kılavuzlarına göre serum total kolesterol sınıflaması

Total Kolesterol (mg/dl)	Sınıflama
<200	İstenilen düzey
200-239	Sınırdaki yüksek
>240	Yüksek

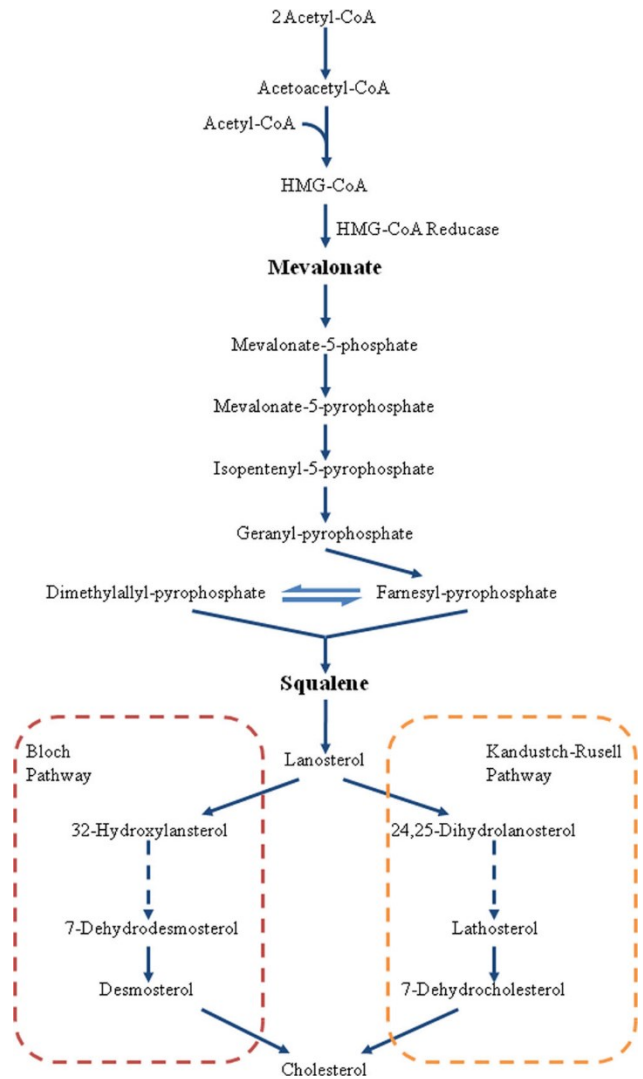
Yapılan çalışmalarda diyetle günlük 200 mg/dl'den fazla kolesterol alınmasının, serum kolesterol seviyesini 11 mg/dL yükselttiği belirtilmiştir (6). Yüksek kan kolesterol seviyelerinin ise ateroskleroz, koroner arter hastalıkları, hipertansiyonun yanı sıra, diyabet, kanser ve Alzheimer gibi nörolojik hastalıklarla da ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu derleme yazıda kolesterolün nörolojik hastalıklarla ilişkisi incelenmiştir.

Kolesterolün Oluşum Metabolizması ve Beyindeki Rolü

Kolesterol karaciğerde asetat molekülünden oluşmaktadır. İki mol asetil-CoA birleşerek asetoasetil-CoA'yı, ardından da 3 hidroksi-3 metilglutaril-CoA'yı meydana getirir. İlerleyen basamaklarda 3 aşama sonucu gerçekleşen yaklaşık 30 reaksiyonla kolesterol sentezi tamamlanmaktadır. İlk aşamada oluşan 3 hidroksi-3 metilglutaril-CoA'dan hidroksimetil glutaril-CoA (HMG CoA) redüktaz enzimi aracılığı ile kolesterolün öncül maddesi olan mevalonat meydana gelir. Burada 3 hidroksi-3 metilglutaril CoA'dan mevalonat oluşumu hız kısıtlayıcı basamak olup bu reaksiyonu katalizleyen enzim HMG-CoA redüktaz hız kısıtlayıcı enzim olarak görev yapar. İkinci aşamada mevalonate'dan skualen oluşur. Üçüncü aşamada ise skualen, kolesterolü oluşturmak için, Bloch yolu ve Kandutsch-Russell yolu olmak üzere iki alternatif yol izler ve kolesterol biyosentezi tamamlanır (şekil 1) (2,7).

Vücuttaki toplam kolesterolün yaklaşık %20'si beyinde bulunmaktadır. Beyin insan vücudundaki kolesterolün en yüksek oranda bulunduğu organdır ve yaklaşık olarak erişkin beyni 1 gramında 23 miligram kolesterol yer alır. Beyinde bulunan kolesterolün %10'u sinir hücresi olarak bilinen nöronların, %20'si nöronları besleyen glia hücrelerinin ve kalan %70'i nöronları saran myelin kılıfın yapısına katılmaktadır. Yapılan araştırmalar, yetişkin beynindeki kolesterolün,

başlıca glia hücreleri olan oligodentrositler ve astrositlerde üretildiğini göstermektedir (3,7).



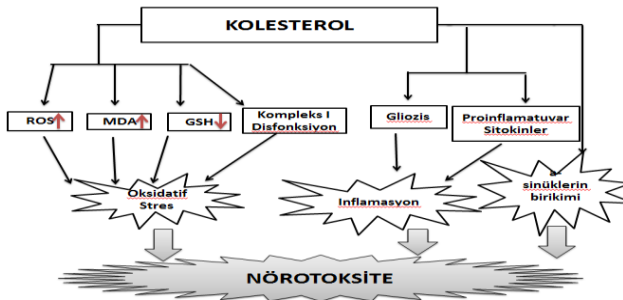
Şekil 1. Kolesterol biyosentezi (7)

Santral sinir sisteminden plazmaya kolesterol geçişini sağlayan 2 farklı yol bulunmaktadır. Birinci yol beyinden günde 1-2 mg kolesterolün Apolipoprotein E'ye bağlanarak kan beyin bariyeri ve beyin omurilik sıvısı yolu ile plazmaya geçişi şeklindedir. İkinci yol olarak ise kolesterolün 24-hidroksikolesterolle dönüşmesiyle plazmaya geçişidir. Bunlara ek olarak santral sinir sisteminde diğer organlarda bulunan kolesterolü metabolize eden enzimlerde sentezlenmektedir. Bu enzimlerden ilki karaciğerde bulunan safra asitleri sentezini başlatan 17 α -hidroksilazdır (Cyp7a1). İkincisi, karaciğer dışındaki dokularda kolesterolü 27. karbondan hidroksilleyen ve bu dokularda sentezlenen kolesterolün bir kısmının karaciğere girişinde rol oynayan 27-hidroksilazdır (Cyp27a1). Cyp27a1 enzim aktivitesi sonucunda 27-hidroksikolesterol oluşmaktadır. Son yıllarda, santral sinir sisteminde kolesterolü, 24-hidroksikolesterolle çeviren ve plazmaya taşınmasını sağlayan yeni bir

hidroksilaz olan 24-hidroksilaz (Cyp46a1) tanımlanmış ve bu enziminin beyinde aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Kolesterolün Cyp46a1 enzim aktivitesi sonucunda 24-hidroksikolesterol oluşmaktadır. 24-hidroksikolesterol ve 27-hidroksikolesterol karaciğerde safra asitlerine dönüşerek vücuttan atılır (8). Günümüze kadar yapılmış olan çalışmalarda 24-hidroksikolesterol ve 27-hidroksikolesterol moleküllerinin nörodejeneratif hastalıkların seyrinde rol oynadığı görülmüştür.

Kolesterolün Nörolojik Hastalıklarla İlişkisi

Nörodejeneratif hastalıkların oluşumundaki temel mekanizma: oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamasyondur. Hiperkolesteroleminin oksidatif strese yol açtığı bilinmektedir ve bu yüzden birçok nörodejeneratif hastalık için kolesterol risk faktörü olarak kabul edilir (9). Hiperkolesterolemi sonucunda beyinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunun artmasının yanı sıra malondialdehit (MDA) gibi lipit peroksidasyon markerlarının artışı, mitokondriyal fonksiyonlarda bozulma, indirgenmiş glutatyon (GSH), süperoksitdismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GRd) gibi antioksidan enzimlerin azalması görülmektedir. Bu durum beyinde oksidatif stresin artmasına ve nörotoksiteye neden olmaktadır (Şekil 2) (9).



Şekil 2. Beyinde kolesterolün patogenezi (9)

Plazma 24-hidroksikolesterol seviyesinin, Alzheimer hastalığı, Multipl Skleroz ve Huntington hastalığı gibi bazı nörodejeneratif hastalıklarda azaldığı görülmektedir. Bu hastalıkların nörodejeneratif süreçlerinin muhtemel mekanizmaları; nöron hücre aktivitesi kaybı ve Cyp46a1 aktivitesi azalması sonucu 24-hidroksikolesterol seviyesinin düşmesi olarak gösterilmektedir. Ayrıca bazı nörolojik hastalıklarda oksidatif stresin artmasına bağlı olarak 24-hidroksikolesterol seviyeleri de artabilir. Nörolojik hastalıklar ve kolesterol metabolizması arasındaki ilişki hala tam olarak açıklanamamaktadır (10).

Alzheimer hastalığı ve Kolesterol İlişkisi

Alzheimer hastalığı, zihinsel işlevlerde ilerleyen bozuklukların yanı sıra günlük yaşamdaki etkinlik ve davranışları yerine getirmede kayıplarla kendisini gösteren, tüm demans vakalarının %70'ini oluşturan ve en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır (11). Alzheimer Organizasyonu'nun raporlarına göre 2015 yılında Amerika'da 5.3 milyon kişi bu hastalığa yakalanmış olup bu sayının 2050'de yaklaşık 14 milyona ulaşması beklenmektedir (12). Alzheimer hastalığı risk faktörleri arasında: yaş, demans öyküsü, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve hipotansiyon, düşük sosyo-ekonomik düzey, kafa travması ve obezite yer almaktadır (11). Günümüzde Alzheimer hastalığı üzerinde yapılan çalışmalarda daha çok erken teşhis, önleyici tedavi ve hastanın bakıma ihtiyaç duyduğu süreyi azaltacak tedavi şekillerine odaklanmış durumdadır (13).

Alzheimer hastalığı kognitif hasar, kolinerjik disfonksiyon, inflamasyon, tau ve β amiloid patolojisi, vasküler hasarla karakterizedir (14). 38-43 amino asitlik bir peptit olan β amiloid; ekstraselüler amiloid plaklarının ana protein bileşenidir ve Alzheimer hastalığının oluşmasında önemli rol oynamaktadır (7). Bu bağlamda Djelti ve ark. (15) ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; ratların Cyp46a1 gen ekspresyonu inhibe edilmesi sonucu nöronlardaki kolesterolün artmasını takiben, β amiloid birikimi, kognitif azalma, hipokampalatrofi ve apoptopik nöronal ölüm gerçekleşmiştir.

Diyetle alınan kolesterolün Alzheimer hastalığına olan etkilerini araştırmak amacıyla Ullrich ve ark. (14) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada; 5 ay süreyle diyetle alınan kolesterolün %5 artırılması sonucunda β amiloid birikiminin ve tau değerlerinin normal diyet alan ratlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca diyetle daha yüksek oranda kolesterol alan ratlarda inflamasyon göstergelerinin hepsinin daha yüksek olduğu ve Alzheimer hastalığında görülen tau ve β amiloid birikimi gibi benzer gelişmeler gösterdiği saptanmıştır.

Serum kolesterol seviyesinin Alzheimer hastalığında risk faktörü olduğu yapılan birçok çalışma ile desteklenmiştir. Toro ve ark. (16) katılımcıları 14 yıl takip ederek yaptıkları çalışmada, yüksek kolesterol seviyesinin kognitif bozukluk riskini 2.64 kat arttığı, Solomon ve ark. (17) geriye dönük yaptıkları kohort çalışmasında, sınırda yüksek kolesterol seviyesinin (200-239 mg/dl) Alzheimer hastalığı riskini 1.23 kat arttığı; yüksek kolesterol seviyesinin (>240 mg/dl) ise hastalık riskini 1.57 kat arttığını saptanmıştır. Rantanen ve ark. (18) 844 erkek katılımcıyı 43 yıl takip ederek yaptıkları çalışmada; Alzheimer hastası

olan bireylerin sağlıklı bireylere göre 0.4 mmol/L daha yüksek kolesterol seviyesine sahip olduğu bulunurken, çalışmada 1 mmol/L kolesterol seviyesinin artışıyla Alzheimer hastalığı riskinin %22 artacağı belirtilmiştir. Ayrıca yüksek serum kolesterol seviyesinin Alzheimer hastalığı riskinin arttırmasına ek olarak Alzheimer hastalığında daha fazla nöropsikiyatrik semptomlara neden olduğu bildirilmektedir (19). Çalışmalar Alzheimer hastalarının beyinde anormal 24-hidroksikolesterol düzeyi ve bozulmuş kolesterol metabolizması olduğunu göstermektedir. (15,20). Lazar ve ark. (10) Alzheimer hastalarının post-mortem beyin analizini yaptıkları çalışmada; Alzheimer hastalarının kortekslerdeki kolesterol yüzdelilerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede (yaklaşık %34) daha yüksek olduğu görülmektedir.

Alzheimer hastalığının yüksek LDL ve düşük HDL değerleri (dislipidemi) ilişkisine bakıldığında; yüksek LDL ve düşük HDL seviyelerinin Alzheimer hastalığı riskini arttırdığı saptanmıştır (21). Aynı hipotezlere sahip olan başka bir çalışmada ise, yüksek HDL seviyesinin Alzheimer hastalığı riskini azalttığı belirtilmiştir (22).

Alzheimer hastalığında hastalığın ilerlemesiyle hastaların lipit profilinde bozulmalar görülmektedir. Presecki ve ark. (23) yaptıkları çalışmada Alzheimer hastalığı olan bireylerde sağlıklı bireylere göre daha düşük lipit seviyesi görülmüştür. Ayrıca ileri evre Alzheimer hastalarının, orta evre Alzheimer hastalarına göre kolesterol ve LDL seviyeleri anlamlı derecede düşük olduğu görülürken, Alzheimer hastalarında MMSE (mini mental durum incelemesi) skoru ile kolesterol ve LDL seviyeleri arasında pozitif ilişki görülmektedir. Sonuç olarak yaşamın ilk yıllarında süregelen yüksek serum kolesterolü ileriki yaşta Alzheimer hastalığı riskini arttırmaktadır. Ayrıca Alzheimer hastalığı teşhisi konulduktan sonra hastalığın ilerlemesiyle lipit profilinde bozulmalar görüldüğünden tanı öncesi ve tanı sonrasında serum lipit değerleri Alzheimer hastalığında önemli göstergeler olarak değerlendirilmelidir.

Parkinson Hastalığı ve Kolesterol İlişkisi

Parkinson hastalığı nörodejeneratif hastalıklar arasında Alzheimer hastalığından sonra en sık rastlanılan ikinci hastalıktır. Parkinson hastalığı patolojisi incelendiğinde beyin substantia nigra pars kompakta bölümündeki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı ve kalan hücrelerin içinde Lewy cisimciği olarak adlandırılan ağırlıklı olarak a-sinüklein ve ubiquitin adı verilen proteinler içeren inklüzyon cisimciklerinin saptanması şeklindedir. Parkinson hastalığında patolojik evreleme Lewy cisimciklerinin

dağılımına göre yapılır. Amerika'da yaklaşık 1 milyon Parkinson hastası bulunmaktadır. Hastalığın etiolojisine bakıldığında büyük kısmını idiopatik nedenler oluşturmaktadır. Genetik nedenlerin de hastalıkta rolü olduğu belirtilmektedir (24,25).

Parkinson hastalığı ile serum kolesterolü arasında ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki diyetle kolesterol alımının artması sonucunda gerçekleşen serum plazma kolesterol düzeyindeki artışın oksidatif strese neden olarak dopaminerjik hücre kaybına yol açtığı mekanizmasıyla açıklanmaktadır (26). Bazı önemli prospektif çalışmalarda yüksek plazma kolesterol seviyesiyle Parkinson hastalığı arasında güçlü kanıtlar bulunurken, bazı çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur (9). Marwarhave ark. (27) yaptıkları çalışmada kolesterolden %2 zenginleştirilmiş diyetle 12 hafta boyunca beslenen ratlarda, ratların substantia nigra bölgelerindeki a-sinüklein seviyelerinin arttığı saptanmış ve dolayısıyla uzun süreli kolesterolden zengin diyetin Parkinson hastalığı riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır. Powers ve ark. (26) yaptıkları başka bir çalışmada ise düşük kolesterollü besinler alan grupla yüksek kolesterollü besinler alan grup karşılaştırıldığında düşük kolesterollü diyetin, erkeklerde Parkinson hastalığı riskini azalttığı bulunurken kadınlarda anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Serum kolesterol seviyesi ve Parkinson hastalığı arasındaki ilişkiye bakıldığında; Huang ve ark. (28) 15.291 kişiyle yaptıkları prospektif bir çalışmada yüksek kolesterol seviyesinin Parkinson hastalığında düşük bir risk faktörü olduğu sonucuna varmışlardır. Huang ve ark. (25) yaptıkları başka bir çalışma sonucunda yüksek kolesterol seviyesinin Parkinson hastalığıyla ilişkisi bulunurken, düşük kolesterol seviyesinin de Parkinson hastalığında risk faktörü olabileceğini ancak bunun kanıtlanması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmişlerdir. Hu ve ark. (29) yaptıkları geniş çaplı bir kohort çalışmasında 25-44 yaş aralığındaki bireylerin serum kolesterol seviyelerinin 5 mmol/L'den 7 mmol/L'nin üzerine çıkması sonucunda bu bireylerin Parkinson hastalığı görülme riskinin 2.54 kat arttığı saptanmıştır. 45-54 yaş aralığındaki bireylerin serum kolesterol seviyesinin 5 mmol/L'den 7 mmol/L'nin üzerine çıkması sonucunda ise ileri yaşta Parkinson hastalığı görülme riskinin 2.20 kat arttığı bulunmuş ancak 55-74 yaş aralığındaki bireylerin serum kolesterol seviyesinin artışı ile Parkinson hastalığı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Hu (30) yaptığı başka bir çalışmada bireylerin serum kolesterol seviyesinin 5 mmol/L'den 7 mmol/L'nin üzerine çıkması sonucunda ileri yaşta Parkinson hastalığı riskinin 1.86 kat arttığı belirtilmiştir.

Bireylerin diyetle aldıkları yağ miktarı ve Parkinson hastalığı arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Miyake ve ark. (31) yaptıkları çalışmada; diyet ile kolesterol alımının artmasının Parkinson hastalığı riskini 1.78 kat artırdığı bulunurken, toplam yağ alımı, doymuş yağ asitleri, monoansature yağ asitleri, n-3, n-6, a-linoleik, a-linolenik, EPA, DHA alımı ile Parkinson hastalığı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Diyetle alınan araşidonik asit tüketiminin artmasının ise Parkinson hastalığı riskini 2.09 kat artırdığı bulunmuştur. Sonuç olarak diyetle fazla kolesterol alımının artmasını takiben serum kolesterol seviyesinin artmasıyla Parkinson hastalığı riskinin arttığı ifade edilmektedir.

Huntington Hastalığı ve Kolesterol İlişkisi

Huntington hastalığı, 30-50 yaşlar arasında başlayan motor bozukluk, kognitif azalma gibi klinik bulguları olan, hastalığın ilerlemesine bağlı olarak 15-20 yıl içinde ölüme sonuçlanan otozomal dominant geçişli nörodejeneratif bir hastalıktır. Huntington hastalığı beyinde globuspallidus, amigdala, nukleussubtalamikus, substantianigra, talamus ve hipotalamus ile subkortikal bölgelerdeki lokal nöronların kaybı ile karakterizedir. Hastalığın prevalansı 1/100.000 olarak bildirilmiştir (3,32,33).

Huntington hastalığında mutant Huntington geni toksitesinin 24-hidroksikolesterol metabolizmasının değişimine yol açması sonucu kolesterol sentezi bozukluğu görülmektedir. Leonive ark. (34) yaptıkları çalışmada plazma 27-hidroksikolesterol ve 24-hidroksikolesterol seviyelerinin Huntington hastalarında düşük olduğunu ve bu durumun Huntington hastalarında kolesterol metabolizması bozukluğu ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Wang ve ark. (35) yaptıkları çalışmada; Huntington hastalarının total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol seviyelerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Kreilaus ve ark. (36) Huntington hastalığı olan kişilerin post-mortem beyin incelemesinde, beyindeki 24-hidroksikolesterolün %60 azaldığı, kolesterolün %30 arttığı ve kolesterol prekürsörlerinin (lathosterol, zymosterol ve desmosterol) %100-200 arttığı görülmüştür. Ayrıca oksidatif strese bağlı olarak kolesterol oksidasyon ürünlerinin %50-70 oranında arttığı saptanmıştır.

Sonuç olarak Huntington hastalığı patogeneğinde diğer nörolojik hastalıklarda olduğu gibi oksidatif stres önemli rol oynamaktadır ve kolesterol metabolizmasıyla oksidatif stres doğrudan ilişki içindedir. Huntington hastalığında da diyet kolesterol alımının artmasıyla hastalık riski arasında herhangi anlamlı bir ilişki henüz bulunamamıştır ancak Huntington hastalığı ilerledikçe kolesterol

metabolizmasındaki bozuklukların da ilerlediği ve kolesterol metabolizması ürünlerinin Huntington hastalığında anahtar bir gösterge olduğu açıkça görülmektedir.

Multipl Skleroz ve Kolesterol İlişkisi

Multipl skleroz genç erişkinlerde görülen, genellikle alevlenme ve düzelmelerle seyreden, merkezi sinir sistemini farklı lokalizasyonlarını etkileyen, genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimleri sonucu olduğu varsayılan, demiyelinizasyon ve akson kaybı ile karakterize otoimmün, inflamatuvar ve kronik bir hastalıktır (37). Multipl sklerozun kesin nedeni henüz belirtilmemişse de epidemiyolojik çalışmalar Multipl Skleroz etiolojisinde genetik ve bazı çevresel etmenlerin rol aldığını düşündürmektedir. Multipl Skleroz etiolojisinde sorumlu tutulan çevresel faktörler arasında viral, bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme alışkanlığı, kuyu suyu kullanımı, evcil hayvan besleme, travma, kaza, ameliyat, aşılar, gebelik, kimyasal ajanlar, metaller, organik çözücüler ve iklim koşulları bulunmaktadır (38).

Multipl Skleroz hastalığı ile kolesterol arasındaki hipotez; 27-hidroksikolesterol ve okside LDL'nin kan beyin bariyeri fonksiyonunda bozulmaya yol açması sonucunda hastalığın görülme riskini arttıracığı şeklindedir. LDL oksidasyonu immün hasarın artmasına neden olup proinflamatuvar ve nörotoksik etkileriyle hücre hasarına yol açmaktadır. 27-hidroksikolesterol artışı da immün hasarın artmasına sebep olduğundan potansiyel nörotoksindir. Özetle lipit peroksidasyon ürünleri, 24-hidroksikolesterol ve 27-hidroksikolesterol hücre hasarına sebep olarak Multipl Skleroz progresyonunda rol oynamaktadırlar. Nörotoksite ve hücre hasarı arttıkça Multipl Skleroz progresyonunun ilerlediği belirtilmektedir (39).

Multipl Skleroz hastalarının genel demografik ve klinik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada hastaların %31.4'ünde dislipidemi görülürken, %28.8'inde artmış trigliserit seviyesi, %31.4'ünde ise düşük HDL seviyesi saptanmıştır (40).

Serum ve serebrospinal sıvıdaki kolesterol seviyeleri ve kolesterol metabolizması ürünlerinin Multipl Skleroz progresyonuyla ilişkili olabileceği birçok çalışmaya konu olduğu görülmektedir. Kraats ve ark. (41) yaptıkları çalışmada; Multipl Skleroz hastaları ile sağlıklı bireylerin serum 24-hidroksikolesterol ve serum 27-hidroksikolesterol seviyelerinde anlamlı farklılıklar bulunurken, kolesterol sentezi sırasında oluşan lanosterolün serebrospinal sıvıdaki artışının hücre hasarı ile pozitif ilişki gösterdiği belirtilmektedir. Hücre hasarındaki artışın lanosterol artışı ile paralellik göstermesi sonucu Multipl Sklerozlu hastalarda artmış

kolesterol sentezinin var olduğu düşünülmektedir ve Multipl Sklerozlu hastalarda bozulmuş kolesterol homeostazisi olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Mandoj ve ark. (42) yaptıkları çalışmanın sonucunda anormal kolesterol homeostazisinin, trombojenik ve nörodejeneratif mekanizmayla ilişkili olarak Multipl Skleroz progresyonuna olumsuz etki gösterebileceği saptanmıştır.

Kolesterolün nörodejeneratif hastalıklarda muhtemel mekanizmasının oksidatif stres kaynaklı olduğu düşünüldüğü için oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve Multipl Skleroz arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla Wang ve ark. (43) Multipl Skleroz hastaları ile sağlıklı bireyleri karşılaştırarak yaptıkları çalışmada; sağlıklı bireylerin ortalama kolesterol seviyesi 119.5 mg/dl bulunurken, Multipl Skleroz hastalarında serum kolesterol değeri 172.7 mg/dl olarak saptanmıştır. Plazma MDA düzeyi ve total antioksidan kapasitesine bakıldığında sağlıklı bireylerin plazma MDA düzeyi anlamlı olarak daha düşük ve total antioksidan kapasitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda Multipl Skleroz hastalarında hiperkolesteroleminin oksidatif strese yol açtığı ve Multipl Skleroz progresyonunu olumsuz yönde etkilediği yorumu yapılabilir.

Klinik izole sendrom beyin ve omurilikte mikropsuz iltihabi ilk atağa verilen isimdir ve genelde erken Multipl Skleroz evresi olarak tanımlanır (44,45). Bu nedenle klinik izole sendromlu hastaların lipid profilini incelemek amacıyla Browne ve ark. (46) yaptıkları çalışmada yüksek serum kolesterol seviyesinin, klinik izole sendrom patogenezini olumsuz yönde

etkilediğini belirtmektedirler. Guttman ve ark. (44) klinik izole sendromlu hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, yüksek LDL ve total kolesterol seviyelerinin, beyin hücre hasarını arttırdığını kanıtlamışlardır.

Sonuç

Diyet kolesterolünün fazla alınması, serum kolesterol seviyesini artırmaktadır. Yüksek serum kolesterol seviyesi de nörolojik hastalıkların patogenezinde olumsuz yönde etkilere sahiptir. Özellikle uzun süre yüksek serum kolesterol seviyesinin Alzheimer, Parkinson ve Multipl Skleroz hastalıkları riskini arttırdığına dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Bu kanıtlar sonucunda yüksek kolesterolü beslenmenin bu hastalıklara yakalanma riskini arttırdığı sonucuna ulaşılmaktadır. Bu nedenle günlük diyetimizde kolesterolden zengin olan organ etleri, yumurta, et, yağlı süt ürünleri, kabuklu deniz hayvanları gibi kaynakların daha az ve daha dengeli tüketilmesi gerekmektedir. Serum kolesterol düzeyini istenilen değerler arasında tutabilmek için yeterli ve dengeli beslenme, egzersiz, düzenli uykuya önem vermeli, sigara, alkol, aşırı yağlı beslenme, sebze ve meyve tüketmeme gibi hatalı davranışlardan bireylerin uzak durması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Martin MG, Pfrieger F, Dotti CG. Cholesterol in Brain Disease: Sometimes Determinant and Frequently Implicated. *EMBO Reports*. 2014;15:1036–52.
- Başpınar O. Hiperlipidemik Erkek Hastalarda Statin Tedavisi İle LDL Kolesterol Seviyesinin Düşürülmesinin Adrenal ve Cinsel Fonksiyonlar ile CRP ve NO Üzerine Etkisi Tıpta Uzmanlık Tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi 2014.
- Leoni V, Caccia C. The Impairment of Cholesterol Metabolism in Huntington Disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015;1851:1095–105.
- Satılmış B. Kolesterol Stereoizomerlerinin Kromatografik Yöntemler ile Ayırım Metodları ve Farklı Kaynaklardan Elde Edilen Kolesterolün Stereokimyasal Yapılarının Karşılaştırılması Yüksek Lisans Tezi. Malatya: İnönü Üniversitesi 2009.
- Baysal A: Beslenme. 13.Baskı, Hatipoğlu Yayınevi, Ankara. 2011:46.
- Berger S, Raman G, Vishwanathan R, Jacques PF, Johnson EJ. Dietary Cholesterol and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:276–94.
- Sun J, Yu J, Tan L. The Role of Cholesterol Metabolism in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2015;51:947–65.
- Kurban S, Mehmetoğlu İ. Santral Sinir Sisteminde Kolesterol Metabolizması. *Genel Tıp Derg*. 2007;17:123–9.
- Paul R, Choudhury A, Borah A. Cholesterol- A putative Endogenous Contributor Towards Parkinson's Disease. *Neurochemistry International*. 2015;90:125-33.
- Lazar AN, Bich C, Panchal M, Desbenoit N, Petit V, Touboul D, et al. Time-of-flight Secondary Ion Mass Spectrometry (TOF-SIMS) Imaging Reveals Cholesterol Overload in the Cerebral Cortex of Alzheimer Disease Patients. *Acta Neuropathol*. 2013;125:133–44.
- Ahioğlu S. Alzheimer Hastalığında Tek Karbon

- Metabolizması ile Ağır Metallerin İlişkisinin İncelenmesi Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi 2009.
12. <http://www.alz.org/>
 13. Dursun E. Vitamin D'nin Alzheimer Hastalığıyla İlişkisinin Araştırılması Doktora Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi 2009.
 14. Ullrich C, Pirchl M, Humpel C. Hypercholesterolemia in Rats Impairs the Cholinergic System and Leads to Memory Deficits. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2010;45:408-17.
 15. Djelti F, Braudeau J, Hudry E, Dhenain M, Varin J, Bieche I, et al. CYP46A1 Inhibition, Brain Cholesterol Accumulation and Neurodegeneration Pave the Way for Alzheimer's Disease. *BRAIN*. 2015;138:2383-98.
 16. Toro P, Degen C, Pierer M, Gustafson D, Schröder J, Schönknecht P. Cholesterol in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease in a Birth Cohort Over 14 years. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264:485-92.
 17. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife Serum Cholesterol and Increased Risk of Alzheimer's and Vascular Dementia Three Decades Later. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28:75-80.
 18. Rantanen KK, Stranberg AY, Pitkala K, Tilvis R, Salomaa V, Strandberg TE. Cholesterol in Midlife Increases the Risk of Alzheimer's Disease During an Upto 43-year Follow-up. *European Geriatric Medicine*. 2014;5:390-3.
 19. Hall JR, Wiechmann AR, Johnson LA, Edwards M, Barber RC, Cunningham R, et al. Total Cholesterol and Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: The Impact of Total Cholesterol Level and Gender. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014;38:300-9.
 20. Schönknecht P, Lütjohann D, Pantel J, Bardenheuer H, Hartmann T, Bergmann K, et al. Cerebrospinal Fluid 24S-hydroxycholesterol is Increased in Patients with Alzheimer's Disease Compared to Healthy Controls. *Neuroscience Letters*. 2002;324:83-5.
 21. Reed B, Villeneuve S, Mack W, Decarli C, Chui HC, Jagust W. Associations Between Serum Cholesterol Levels and Cerebral Amyloidosis. *JAMA Neurol*. 2014;71:195-200.
 22. Reitz C, Tang M, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. Association of Higher Levels of High-density lipoprotein Cholesterol in Elderly Individuals and Lower Risk of Late-onset Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 2010;67:1491-7.
 23. Presecki P, Seler D, Mimica N, Pivac N, Mustapic M, Stipcevic T, et al. Serum Lipid Levels in Patients with Alzheimer's Disease. *Coll Antropol*. 2011;35:115-20.
 24. Yalman A, Şen Eİ. Parkinson Hastalığı ve Rehabilitasyonu. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2011;57:38-44.
 25. Huang X, Auinger P, Eberly S, Oakes D, Schwarzschild M, Ascherio A, et al. Serum Cholesterol and the Progression of Parkinson's Disease: Results From DATATOP. *PLoS ONE*. 2011;6:e22854.
 26. Powers KM, Weller TS, Franklin GM, Longstreth WT, Swanson PD, Checkoway H. Dietary Fats, Cholesterol and Iron as Risk Factors For Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2009;15:47-52.
 27. Marwarha G, Ghribi O. Does the Oxysterol 27-hydroxycholesterol Underlie Alzheimer's Disease-Parkinson's Disease Overlap? *Experimental Gerontology*. 2015;68:13-8.
 28. Huang X, Alonso A, Guo X, Umbach DM, Lichtenstein ML, Ballantyne CM, et al. Statins, Plasma Cholesterol, and Risk of Parkinson's Disease: A Prospective Study. *Movement Disorders*. 2015;30:553-9.
 29. Hu G, Antikainen R, Jousilahti P, Kivipelto M, Tuomilehto J. Total Cholesterol and the Risk of Parkinson Disease. *Neurology*. 2008;70:1972-9.
 30. Hu G. Total Cholesterol and the Risk of Parkinson's Disease: A Review For Some New Findings. *Parkinson's Disease*. 2010;doi:10.4061/2010/836962.
 31. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Dietary Fat Intake and Risk of Parkinson's Disease: A Case-control Study in Japan. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010;288:117-22.
 32. Fıstıkçı N, Saatçioğlu Ö, Erten E, Yılmaz G, Çalıcı Ç, Keyvan. Huntington Hastalığına Bağlı Psikotik Bozukluk ve Tedaviye Dirençli Obsesif Kompulsif Bozukluk. *Marmara Medical Journal*. 2013;26:105-7.
 33. Şayir Ş. 3- Nitropropionik Asit ile Oluşturulan Deneysel Huntington Hastalığı Modelinde Alfa Lipoik Asitin Hasar Oluşturucu Mekanizmalar Üzerinde Tedavi Edici Etkinliği Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi 2008.
 34. Leoni V, Caccia C. 24S-hydroxycholesterol in Plasma: A marker of Cholesterol Turnover in Neurodegenerative Diseases. *Biochimie*. 2013;95:595-612.
 35. Wang R, Ross CA, Cai H, Cong W, Daimon CM, Carlson OD, et al. Metabolic and Hormonal Signatures in Pre-manifest and Manifest Huntington's Disease Patients. *Frontiers in Physiology*. 2014;doi:10.3389/fphys.2014.00231.
 36. Kreilau F, Spiro AS, Mclean CA, Garner B, Jenner AM. Evidence For Altered Cholesterol Metabolism in Huntington's Disease Postmortem Brain Tissue. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2015;doi:10.1111/nan.12286
 37. Öncel S. Relapsing-remitting Multipl Skleroz Hastalarının Relaps ve Remisyon Dönemlerinde Oksidatif Stresin Araştırılması Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul: Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Sistemi Hastalıkları Hastanesi 2014.
 38. Karadayı H. Multipl Sklerozu Olan Hastalarda Bilişsel İşlevlerin Nörolojik ve Psikiyatrik Değişkenlerle İlişkisi Tıpta Uzmanlık Tezi. Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi 2011.
 39. Zhornitsky S, McKay KA, Metz LM, Teunissen MR. Cholesterol and Markers of Cholesterol Turnover in Multiple Sclerosis: Relationship with Disease Outcomes. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016;5:553-65.
 40. Hamiel PO, Livne M, Harari G, Achiron A. Prevalence of Overweight, Obesity and Metabolic Syndrome Components in Multiple Sclerosis Patients with Significant Disability. *European Journal of Neurology*. 2015;22:1275-9.

41. Kraats C, Killestein J, Popescu V, Rijkers E, Vrenken H, Lütjohann D, et al. Oxysterols and Cholesterol Precursors Correlate to Magnetic Resonance Imaging Measures of Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20:412–7.
42. Mandoj C, Renna R, Plantone D, Sperduti I, Cigliana G, Conti L, et al. Anti-annexin Antibodies, Cholesterol Levels and Disability in Multiple Sclerosis. *Neuroscience Letters*. 2015;606:156–60.
43. Wang P, Xie K, Wang C, Bi J. Oxidative Stress Induced by Lipid Peroxidation is Related with Inflammation of Demyelination and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *European Neurology*. 2014;72:249-54.
44. Guttman BW, Ziyadinov R, Horakova D, Havrdova E, Qu J, Shyh G, et al. Lipid Profiles are Associated with Lesion Formation over 24 Months in Interferon- β Treated Patients Following the First Demyelinating Event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;84:1186–91.
45. Zorzon M. A Nexus Between Lipids and Multiple Sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:1181.
46. Browne RW, Guttman BW, Ziyadinov R, Horakova D, Bodziak ML, Blanco MT, et al. Serum Lipoprotein Composition and Vitamin D Metabolite Levels in Clinically Isolated Syndromes: Results from a Multicenter Study. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 2014;143:424–33.

Bu makaleden alıntı yapmak için;

Kangalgil M, Canbolat E. Kolesterolün Bazı Nörolojik Hastalıkların Patogeneziindeki Rolü. *Eur J Health Sci* 2016;2(2):56-63.