
Demans Gelişiminde İnme Risk Faktörleri

Prof. Dr. Mustafa BAKAR*

İnme gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri yapılan çalışmalarla belirlenmiştir. Bu risk faktörlerinin kontrolü, hem inmeyi hem de vasküler demans (VaD) gelişimini önleyebilir. İnme için kabul edilen bazı risk faktörleri, sadece VaD gelişiminde değil, aynı yaş gurubunda görülen dejeneratif demansların gelişiminde de rol oynayabilir. Bu risk faktörlerinin kontrolünün VaD yanında dejeneratif demansların da ortaya çıkışını azaltabileceği düşünülmüştür. Varsayılan risk faktörleri olarak isimlendirilen bu faktörler potansiyel, demografik, aterojenik, genetik ve strok ilişkili risk faktörleridir (Gorelick 1997). Tablo 1'de demans gelişimine yol açan inme risk faktörleri sunulmuştur.

Demografik faktörler:

Dejeneratif demanslar gibi VaD de yaş ile önemli ölçüde artar. Elde edilen bulgular yaşın strok ilişkili demansın gelişiminde ciddi bir risk faktörü olduğunu gösterir. Yaş demans için en önemli risk faktörüdür ve Alzheimer hastalığı (AH) oranı yaş ile orantılı olarak artar. Bazı etnik ve ırk grupları da

demans için risk altındadır. Strok için yüksek riskli olan zenciler gibi doğu ırkları da demans için yüksek risk altındadır. Erkekler kadınlara oranla strok ilişkili demans açısından daha fazla riske sahiptir. Bu cinsiyet ilişkisi AH'de tam tersine özellik gösterir. Son zamanlarda eğitim, demans riski açısından bir çok çalışmada incelenmiştir. Ve nispeten yüksek eğitim düzeyi protektif faktör olarak saptanmıştır. Çeşitli çalışmalar düşük sosyoekonomik durum ve vasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Ancak tam desteklemeyen çalışmalar da vardır. Bir çok çalışmada yüksek eğitim düzeyinin AH ve strok ilişkili demanstan koruyucu olduğu gösterilmiştir (Beard ve ark. 1992, Gorelick 1997, Bonaiuto ve ark. 1995, Katzman 1993).

Aterojenik faktörler:

VaD'de vasküler risk faktörlerinin sıklığı beklendiği gibi yüksektir. VaD'ye yol açan strok ve strok için risk faktörleri ile VaD'de aterojenik faktörlerin rolü bazı çalışmalarda iyi belirlenmiştir. Bazı aterojenik risk faktörleri veya hastalıklar serebral infarktli veya strokun yüksek riskini taşıyan kognitif bozulması olan hastalarda birlikte bulunurlar. Bunlar hipertansiyon (HT), sigara, miyokard infarktüsü (MI), diabetes mellitus (DM) ve hiperkolesterolemidir (Breteler ve ark. 1998, Ott ve ark. 1998, Gorelick

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, BURSA

Tablo 1. Demans gelişiminde inme risk faktörleri

Demografik faktörler	İnme ile ilişkili faktörler
Yaş	Kayıp serebral doku volümü
İrk/etnik gruplar	İnfarakt lokalizasyonu
Cinsiyet (erkek cinsiyeti)	İnfarakt sayısı
Eğitim	Serebral atrofi/ventrikül boyutları
Aterojenik faktörler	Periventriküler beyaz cevher lezyonları
Hipertansiyon	Sessiz beyin infarktları
Sigara kullanımı	
Miyokard infarktüsü	
Diabetes mellitus	
Hiperkolesterolemi	
Genetik faktörler	

1997, Breteler ve ark. 1994, Hofman ve ark. 1997, Mortel ve ark. 1993).

Demans gelişiminde hipertansiyon

Hipertansiyonun demans gelişimindeki rolü prospektif çalışmalarla ortaya konmuştur. Yetmiş ve daha üzeri yaşlardaki kişilerin 15 yıl boyunca izlendiği, longitudinal bir çalışmada, demans gelişimi ile kan basıncı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yetmiş yaşında iken sistolik hipertansiyonu ve 75 yaşında iken diyastolik hipertansiyonu olan olgularda 79-85 yaşlarında demansın daha sık olarak geliştiği görülmüştür. 70 yaşında diyastolik hipertansiyonu olan olgularda AH'nin, 75 yaşında diyastolik hipertansiyonu olan olgularda ise VaD'nin daha sıklıkla geliştiği, 85 yaşında iken beyin tomografisinde (BT) beyaz cevher lezyonu bulunan olguların kan basınçlarının, bu bulgunun bulunmadığı olgulardan daha yüksek bulunduğu gözlenmiştir. Yazarlar, önceden var olan hipertansiyonun, VaD'nin yanısıra AH'nin de ortaya çıkış riskini arttırdığını ileri sürmüşlerdir. Demans epidemiyolojisi ile ilgili en geniş kapsamlı araştırma olan Rotterdam çalışmasında ise demans gelişimi üzerinde jeneralize aterosklerozun göstergeleri olarak karotid arterlerdeki duvar kalınlığı ve plakları, sistolik kan basıncı ve periferik arter hastalığı ile apolipoprotein-E polimorfizmi değerlendirilmiştir. Ateroskleroz skoru 0 (ateroskleroz yok) ile 3 (ciddi ateroskleroz) arasında derecelendirilmiştir. Ateroskleroz skorunun, sadece vasküler demansla değil, aynı zamanda AH ile de

belirli bir paralellik gösterdiği, bunun yanısıra, apolipoprotein-E ε4 allelinin, başta VaD olguları olmak üzere, tüm demans olgularında, özellikle ateroskleroz skoru arttıkça belirli bir beraberlik gösterdiği dikkati çekmiştir. Hipertansiyon demans gelişimine farklı yollarla etki edebilir. İskemik ya da hemorajik inmelere yol açarak 'inme sonrası demans' gelişimine yol açabilir. Bir çalışmada, inme gelişikten bir yıl sonra yeni demans gelişim oranı, 60 yaşın üzerindeki olgularda %5.4, 90 yaşın üzerindeki olgularda ise %10.4 bulunmuştur. Laküner infarkt gelişiminden sonraki dört yılda demans gelişim oranı %23.1 olup, bu oran kontrollerden 4-12 kez yüksektir. Bu olgularda temel patoloji derin perforan arter duvarlarında lipohiyalinoz ve fibrinoid nekrozdur. Tüm çalışmalarda yaş ve arteriyel hipertansiyon, inme sonrası dönemde demans gelişimi için risk faktörü olarak saptanmıştır (Hofman ve ark. 1997, Mortel ve ark. 1993, Özeren 2000, Forette ve ark. 1998, Katzman ve ark. 1989, Tatemichi ve ark. 1994, Bowler ve Hachinski 1994).

Genetik faktörler:

VaD'de genetik faktörlerin rolü iyi belirlenmemiştir. Bu durum stroktaki genetik faktörlerin tam olarak açıklanamamasına bağlıdır. Otozomal dominant herediter serebral hemoraji, amiloidozis ile birlikte Dutch tipi sık görülen bir tablo değildir. Familial vasküler ansefalopatiler gibi herediter multiinfarkt demans ve otozomal dominant arteriopatiler (CADASIL) sık olmayarak görülür (Breteler ve ark.

1998, Gorelick 1997, Mortel ve ark. 1993, Charletta ve ark. 1995).

Diabet:

Bazı eski çift kör kontrollü çalışmalar DM'nin VaD ile pozitif fakat AH ile ters oranda ilişkili olduğunu göstermiştir. Fakat bu çalışmalarda seçilmiş olgular ve olguların kendi ifadeleri kullanılmış ve tarama yapılmamıştır. Rotterdam çalışmasında ise 55 yaş üzeri olgularda DM olmayan olgular ile karşılaştırıldığında daha çok demans oranına sahip oldukları saptanmıştır. Bu oranlar 1.0/1.9 ve insülin kullananlarda ise oran 1.4/7.5'tir. İlişki daha çok VaD ile birlikteliği göstermekte fakat AH ile de birliktelik mevcuttur. Son zamanlarda DM ve AH arasındaki bu pozitif ilişki bazı longitudinal çalışmalarda gösterilmiştir. Kayıt temelli olan Rochester Minnesota çalışmasında ise demans için artan risk ve sub tipi olarak da AH'nin artan riske sahip olduğu saptanmıştır. Bu oran 1.3/2.1'dir. Benzer olarak Rotterdam çalışmasının 6370 olgusu arasında AH nispi risk oranı 1.9 olarak bulunmuştur. AH riski insülin ile tedavi edilen olgularda daha yüksek bulunmuştur. DM olan olgularda Beyin Damar Hastalığının (BDH) risk artışının mekanizması tam açık değildir. Diabette mikro ve makrovasküler değişiklikler gözlenir. Diabetli olgularda strok riski diğer vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artar, bunun glukozun kan damarlarına direkt etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Diabet poststrok demansa yol açan önemli bir etkidir. DM, küçük damar hastalığına sebep olur. Strokun akut fazında doku asidozu yoluyla hücresel hasarı agrave eden hiperglisemiye yol açarak veya akut iskemik hasardan geri dönüşü bozarak küçük damar hastalığı ve demansa yol açabilir.

Yoğun DM tedavisi, açlık kan şekeri kontrolü ve iyi metabolik tablo strok riskini azaltır. AH'de hipergliseminin amiloid depozisyon gibi diğer patolojik proseslerle yer değiştiren kötü etkileri potansiyalize edebileceği ileri sürülmüştür. Diğer taraftan hipoglisemi de beyin üzerinde direkt hasara yol açarak serebral fonksiyonları bozan bir faktördür.

Katzman ve arkadaşlarının çalışmasında DM rastlanma oranı vasküler veya vasküler/mikst demans geliştiren olgularda demansı olmayan olgulara göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Mortel ve

arkadaşları DM hikayesinin VaD ile pozitif olarak birlikte olduğunu fakat AH ile ilişkili olmadığını vurgulamıştır. Diğer olgu kontrollü çalışmalar AH ve bozulmuş glukoz regülasyonu arasında ilişki bulmuşlardır (Ott ve ark. 1996, Leibson ve ark. 1997, Meisser ve Gagnon 1996, Crosson ve Jagger 1996).

Kolesterol:

Kolesterol düzeyi artışı koroner vasküler hastalık için artan bir risk faktörüdür. Kolesterol düzeyleri ve BDH arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. Bir çok çalışmada kolesterol düzeylerinin gençlerde strok riskini arttırdığı saptanmıştır. Fakat yaşlı olgularda bu paralellik yoktur. AH ve kolesterol düzeyleri ile ilgili bir çok çalışma literatürde vardır. Küçük bir hastane temelli olgu kontrol çalışmasında AH yüksek kolesterol düzeyli olgularda normal kolesterol düzeyli olgulara göre daha fazla saptanmıştır. APOE genotipinin kolesterol düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. APOE ve ateroskleroz arasında güçlü bir ilişki vardır. En azından bir APOE ε4 aleli ve ciddi aterosklerozu olan olgularda AH riski 20 kat artar (Breteler ve ark. 1998, Ott ve ark. 1998, Gorelick 1997, Pasquier ve Leys 1997, Hofman ve ark. 1997, Gorelick ve ark. 1997).

Atrial fibrilasyon:

Atrial fibrilasyon (AF) sıklıkla klinik olarak sessiz serebral infarktlar için önemli bir faktördür. Kognitif performans ve AH riski AF'li olgularda çok çalışılmamıştır. Rotterdam çalışmasında AF, demansı olan olgularda demansı olmayanlara göre daha sık olarak saptanmıştır. İlişki VaD'li olgularda AH olanlara göre biraz daha fazla görünmektedir ve önceki strok öyküsü ile açıklanmaktadır. Büyük bir ihtimalle bu ilişki AF'li hastalardaki tromboembolizme yol açan hiperkoagülabilité ile ilgilidir. İlişki kadınlarda erkeklere oranla daha fazladır. Bu cinsiyet farklılığı erkek ve kadında AF'nin altında yatan farklı etiyolojilerden dolayı olabilir. Sessiz infarktlar demans ve atrial fibrilasyon arasındaki ilişkinin altında yatan neden olabilir. Önceki çalışmalarda sessiz infarktlar AF'li olguların %15-26'sında saptanmıştır. Populasyon temelli bir otopsi çalışmasında sessiz infarktlar ileri yaş, kan basıncı ve AF ile birlikte görülmüştür. Sessiz infarktlar derin yerleşimli ve küçük olmaya eğilimlidir. AF sadece tromboembolizme değil aynı zamanda azalmış kar-

diak outputa da sebep olur. Bu kardiyak debi azalması serebral hipoperfüzyona sebep olur. Ortalama beyin perfüzyonundaki bu azalan kapasite beyin hasarı ve kognitif azalmanın sebebi olabilir. Düşük kan basıncı ve AF ile birlikte olan beyaz cevher lezyonları hemodinamik etiyojijiyi öne çıkarır (Breteler ve ark. 1998, Gorelick 1997, Hofman ve ark. 1997, Ott ve ark. 1997).

Sigara:

Sigara şüphesiz strok riskini arttıran bir faktördür. AH ve sigara arasındaki ilişki çok tartışmalıdır. 1990 öncesi metaanalizlerde AH ve sigara arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda az, yok veya çok ilişki olduğu gibi çok farklı sonuçlar alınmıştır. Bazı biyolojik açıklamalar AH'de sigaranın protektif olduğunu göstermektedir. Hafıza ve kognisyonun nikotinin etkisi ile güçlendiği ki bunun da asetil kolinin salınımını kolaylaştıran nikotinik reseptör dansitesini artırarak yaptığı düşünülmüştür. Tüm çalışmalara rağmen tartışmalar devam etmektedir. Fakat en son Rotterdam çalışmasında sigara içenlerin iki kat üzerinde AH riskine sahip olduklarını göstermiştir. Çalışmalarda özellikle sigaranın önleyici etkilerinin gençlerde gösterilmiş olduğu tartışması vardır. Sigara ve AH arasındaki ilişki farklı genetik yakınlıklardan dolayı yaş bağımlıdır. Sigara AH riski üzerine farklı ve ters etkiler gösterebilir. Vasküler mekanizma yoluyla genellikle zararlı olurken fakat ApoE ε4 aleli taşıyan kişilerde kısmen faydalı olabilir. Bu hipotez daha az nikotinik reseptör bağlanma yerine sahip olan ApoE ε4'ü taşıyan hastalardaki gözlemlere dayanır (Shinton ve Beevers 1989, Letenneur ve ark. 1994, Ott ve ark. 1998).

Alkol:

Alkol alımı ile BDH arasındaki ilişki tartışmalıdır. Orta derecedeki alkol alımı strok riskini azaltır. Yine alkol alımı artışı ile strok riski göreceli olarak artar. Özellikle hemorajik strok riski başta olmak üzere tüm strok tiplerinin riski artar. Orta derecede alkol alanlarda AH oranını gösteren fazla rapor yoktur. Son zamanlarda yapılan populasyon temelli prospektif çalışmada alkol alımının demans için koruyucu faktör olduğu saptanmıştır. Rotterdam çalışmasının preliminer sonuçları bu bulguları destekler gibi görünmektedir (Orgogozo ve ark. 1997).

Ateroskleroz:

Önceki BDH'ler ve ateroskleroz varlığı BDH'nin iyi bilinen risk faktörleridir. Klinik kardiyovasküler hastalığın AH ile ilişkisi çok çalışılmıştır. AH tanısı kriterleri nedeni ile fazla vasküler hastalığı olan olgular daha az ihtimalle AH olarak tanı alırlar. Rotterdam çalışmasında karotis aterosklerozu ve ateroskleroz bulgularının varlığı AH ile ilişkili olarak bulunmuştur. AH prevalansı aterosklerozun derecesi ile artar. Ciddi aterosklerozu olan olgulardaki AH oranının odds oranı aterosklerozu olmayanlara oranla 3.0'dır (Breteler ve ark. 1998, Ott ve ark. 1998, Hofman ve ark. 1997, Gorelick ve ark. 1997).

İnme ilişkili faktörler:

Bu faktörler, strokların sayısı, lokalizasyonu ve volümü, atrofi varlığı ve periventriküler beyaz cevherde önceki lezyon varlığıdır. BT ve manyetik rezonans (MR) strok ilişkili faktörleri ve VaD prediktörlerini saptamada önemlidir. Tomlinson ve arkadaşlarının klinikopatolojik çalışmasında infarktın stratejik lokalizasyon ve volümü ile demansın meydana gelişi arasındaki ilişki CT ve MR çalışmaları ile gösterilmiştir. Bu çalışmalarda strok ilişkili demansda yüksek ortalama doku kaybı, infarkt sayısı, lokalizasyonu (dominant talamus, anguler girus, bilateral derin frontal infarktlar, sol hemisferik infarktlar) ve serebral atrofi derecesi önemli etkenlerdir.

Klasik risk faktörleri olan yaş, cinsiyet, sosyoekonomik faktörler, diyabet, kolesterol yüksekliği önceki kardiyovasküler hastalıklar, atrial fibrilasyon, sigara ve alkol kullanımı gibi klasik risk faktörlerinin yanında son zamanlarda APOE genotipi serum homosistein konsantrasyonları, trombotik ve hemostatik sistemlerde nispi anormallikler de söz konusudur. Kognitif bozulma ve AH ile ilişkili strok ve vasküler hastalıklar için artan oranda bulgular vardır (Breteler ve ark. 1998, Beard ve ark. 1992, Gorelick 1997, Moroney ve ark. 1996, Bowler ve Hachinski 1994).

Tüm bu bilgiler ışığında inme risk faktörlerinin gerek dejeneratif gerekse vasküler demans gelişiminde önemli rolü olduğu sonucuna varılabilir. Vasküler hastalık ve AH kognitif yıkımın etiyojijisinde etkileşime sahiptir. Vasküler risk faktörlerinin uygun tedavisi ile kognitif bozulma önenebilir veya

durdurulabilir olduğundan bu faktörlerden korunma ve faktörlerin tedavisinin AH'den de korunmayı ve tedaviyi sağlayabileceği tezini ortaya getirebilir. Hipertansiyon ve hiperlipidemi, koroner

kalp hastalığı, DM, alkol alımının kontrolü, düzenli egzersiz, diyet gibi düzeltilebilir ve tedavi edilebilir faktörlerin dikkate alınması tedavi için önemli kazanımlar sağlar (Richards ve ark. 2000).

KAYNAKLAR

- Beard CM, Kökmen E, Offord KF ve ark. (1992) Lack of association between Alzheimer's disease and education, occupation, marital status, or living arrangement. *Neurology*, 42:2063-2068.
- Bonaiuto S, Rocca WA, Lippi A ve ark. (1995) Education and Occupation as risk factors for dementia: a population based case control study. *Neuroepidemiology*, 14:101-109.
- Bowler JV, Hachinski V (1994) Progress in the genetics of cerebrovascular disease: Inherited subcortical arteriopathies. *Stroke*, 25:1696-1698.
- Breteler MMB, Bots ML, Ott A ve ark. (1998) Risk factors for vascular disease and dementia. *Haemostasis*, 28:167-173.
- Breteler MMB, Claus JJ, Grobde DE ve ark. (1994) Cardiovascular disease and the distribution of cognitive function in an elderly population. The rotterdam study. *BMJ*, 308:1604-1608.
- Charletta D, Gorelick PB, Dollear T ve ark. (1995) CT and MRI findings among African-American Alzheimers Disease, vascular dementia and stroke without dementia. *Neurology*, 45:1456-1465.
- Croxson SCM, Jagger C (1995) Diabetes and cognitive impairment: A community based study of elderly subject. *Age Ageing*, 24:421-424.
- Forette F, Seux M-L, Staesen JA ve ark. (1998) Prevention of dementia in randomised double blind placebo controlled systolic Hypertension in Europe (Sys-Eur) trial. *Lancet*, 352:1347-1351.
- Gorelick PB, Schneck M, Berglund LF ve ark. (1997) Status of lipids as a risk factors for stroke. *Neuroepidemiology*, 16:107-115.
- Gorelick PB (1997) Status of risk factors for dementia associated with stroke. *Stroke*, 28:459-463.
- Hofman A, Ott A, Breteler MMB ve ark. (1997) Atherosclerosis, apolipoprotein E, and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *Lancet*, 349:151-154.
- Katzman R, Aronson M, Fuld P ve ark. (1989) Development and dementing illness in an 80 year volunteer cohort. *Ann Neurol*, 25:317-324.
- Katzman R (1993) Education and prevalence of dementia and Alzheimers disease. *Neurology*, 43:13-20.
- Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA ve ark. (1997) Risk of dementia among person with diabetes mellitus; A population based cohort study. *Am J Epidemiol*, 145:301-308.
- Letenneur L, Dartigues JF, Commenges D ve ark. (1994) Tobacco consumption and cognitive impairment in elderly people. A population based study. *Ann Epidemiol*, 4:449-454.
- Meisser C, Gagnon M (1996) Glucose regulation and cognitive functions: Relation to Alzheimer's disease and diabetes. *Behav Brain Res*, 75:1-11.
- Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW ve ark. (1996) Risk factors for incident dementia after stroke: Role of hypoxic and ischemic disorders. *Stroke*, 27:1283-1289.
- Mortel KF, Wood S, Pavol MA ve ark. (1993) Analysis of familial and individual risk factors among patients with ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease. *Angiology*, 44:599-605.
- Orgogozo JM, Dartigues JM, Lafont S ve ark. (1997) Wine consumption and dementia in the elderly: A prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol*, 153:185-192.
- Ott A, Breteler MMB, De Bruyne MC ve ark. (1997) Atrial fibrillation and dementia in a population based study. *The Rotterdam study*. *Stroke*, 28:316-321.
- Ott A, Breteler MMB, Van Harskamp F ve ark. (1998) The incidence and risk of dementia. The rotterdam study. *Am J Epidemiol*, 147:574-580.
- Ott A, Slioter AJC, Hofman A ve ark. (1998) Smoking and the risk of dementia and Alzheimer disease in a population based cohort study. *The rotterdam study*. *Lancet*, 351:1840-1843.
- Ott A, Stolk RP, Hofman A ve ark. (1996) Association of diabetes mellitus and dementia. The Rotterdam study. *Diabetologia*, 39:1392-1397.
- Özeren A (2000) Hipertansiyon ve demans. III. Milenyumda Nefroloji-Hipertansiyon ve Modern Tedavisi, Y Sağlıkler (Ed), Adana, Akgün Matbaası, s.154-160.
- Pasquier F, Leys D (1997) Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol*, 244:135-142.
- Richards SS, Emsley CL, Roberts J (2000) The association between vascular risk factor mediating medications and cognition and dementia diagnosis in a community based sample of african Americans. *J Am Geriatr Soc*, 48:1035-1041.
- Shinton R, Beevers G (1989) Meta analysis of the relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*, 298:789-794.
- Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E ve ark. (1994) Risk of dementia after stroke in hospitalised cohort: Result of longitudinal study. *Neurology*, 44:1885-1891.