

DERLEME

Alzheimer Hastalığında ApoE4 Varyantı: Nutrigenetik Yaklaşımlar ve Beslenmenin Etkisi*Merve SARUHAN¹*

ÖZ

Alzheimer hastalığı; belirli bir nöropatolojinin etkisiyle ilerleyici bilişsel işlev bozukluğu ve hafıza kaybı ile karakterize, yaşa bağlı nörodejeneratif bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Hastalığın patogenezini etkileyen genetik faktörlerden biri olan ApoE4 polimorfizmi, geç başlangıçlı hastalık formu ile ilişkilendirilen en yüksek genetik risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Hastalığın patolojisinde Amiloid- β (A β) metabolizmasında yer alan bir apolipoprotein olan ApoE4 aleli vücutta lipid metabolizmasını, inflamatuvar yolları, kan-beyin bariyeri bütünlüğünü ve glikoz metabolizmasını etkilemektedir. Etkilenen bu metabolik yollara göre planlanan bir beslenme düzeni, ApoE4 aleli taşıyıcılarında hastalığın önlenmesini veya hastalığın başlangıç yaşının geciktirilmesinde etkili olabilmektedir. Bu alel taşıyıcılarında glisemik indeksi düşük besinlerin, antioksidan ve omega 3 yağ asitleri tüketimini destekleyen Akdeniz diyetinin, B grubu vitaminleri ve inülin tüketiminin hastalık seyrini iyileştirmede önemli rol oynayan yaklaşımlar olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Prevelansı giderek artan nörodejeneratif bir bozukluk olan Alzheimer hastalığının yüksek genetik risk altındaki ApoE4 aleli taşıyıcılarında uygulanan bu nutrigenetik yaklaşımlar genel olarak hastalığının seyrinin iyileştirilmesinde umut verici olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı; Apolipoprotein E4; Genetik polimorfizm; Nutrigenetik

ApoE4 Variant in Alzheimer's Disease: Impact of Nutrigenetic Approaches and Nutrition*Merve SARUHAN¹*

ABSTRACT

Alzheimer's disease; It is an age related neurodegenerative central nervous system disease characterized by progressive cognitive dysfunction and memory loss under the influence of a certain neuropathology. ApoE4 polymorphism, one of the genetic factors affecting the pathogenesis of the disease, has been defined as the highest genetic risk factor associated with the late-onset disease form. In the pathology of the disease, ApoE4 allele, an apolipoprotein involved in Amyloid- β (A β) metabolism, affects lipid metabolism, inflammatory pathways, blood-brain barrier integrity and glucose metabolism in the body. A diet planned according to these affected metabolic pathways can be effective in preventing the disease or delaying the age of onset of the disease in ApoE4 allele carriers. There are studies showing that the Mediterranean diet, which has a low glycemic index and contains antioxidants and omega 3 fatty acids, and the consumption of B group vitamins and inulin, play an important role in improving the course of the disease. These nutrigenetic approaches applied in ApoE4 allele carriers at high genetic risk of Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder with an increasing prevalence, are promising in improving the course of the disease in general.

Keywords: Alzheimer's disease; Apolipoprotein E4; Genetic polymorphism; Nutrigenetics

¹Istanbul Okan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı, İstanbul, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Merve SARUHAN

E-posta adresi: mervesaruhan@hotmail.com.tr

Gönderi Tarihi: 02.03.2024

ORCID No: 0009--0007-2376-9233

Kabul Tarihi: 11.08.2024

GİRİŞ

Sinir sistemi; santral ve periferik sinir sistemi olmak üzere iki bölüme ayrılan, temel yapı taşı olan nöronlardan ve onları destekleyen nöroglia hücreleri ile sinir dokusundan oluşan, vücuttaki işlevlerin düzenlenip kontrol edilmesini sağlayan oldukça kompleks bir sistemdir (1). Postnatal dönemde bölünemeyen nöronlar ile bu hücrelere beslenme, koruma, desteklik, fagositoz gibi özellikler sağlayan mitotik aktivite gösterebilen nöroglialar sinir sistemi için önemli yapılar arasında yer almaktadır. Elektriksel potansiyelle uyarıları algılayıp yanıtlayan nöronlar; dendrit, akson, miyelin kılıf, sinaps gibi diğer vücut hücrelerinden farklı olarak özel yapılar içermekte ve bu yapılardaki herhangi bir bozukluk nörolojik hastalıklarla sonuçlanmaktadır (2,3). Nörolojik hastalıklar arasında bilişsel işlev bozukluğu ile karakterize olan Alzheimer hastalığının patogenezinde, nöronların yapısında bulunan mikrotübül harabiyetine neden olan hiperfosforile tau protein agregasyonu olmakla birlikte bu harabiyete bağlı sinaptik güçte azalma hastalığın nörodejenerasyonlarından biri olarak bilinmektedir. Çeşitli genetik ve çevresel faktörler hastalığın nörodejeneratif süreçlerini etkileyip

hastalık riskinin artmasına ya da azalmasına neden olmaktadır (4). Alzheimer hastalığında genetik faktörlerden biri olan ApoE4 polimorfizmi, geç başlangıçlı hastalık formu ile ilişkilendirilen en yüksek genetik risk faktörü olarak tanımlanmıştır (5). ApoE4 aleli taşıyıcıları için hastalığın ortaya çıkmasının önlenmesi, hastalığın başlangıç yaşının geciktirilmesi veya hastalık ortaya çıktığında semptomların azaltılması için çevresel bir faktör olan beslenme üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmalarda Alzheimer hastalığında ApoE4 taşıyıcıların nutrigenetik yaklaşımla beslenmelerinin düzenlenmesinin hastalığın seyrini olumlu yönde değiştirebileceği gösterilmiştir (6, 7, 8).

Alzheimer Hastalığı ve Patogenezi

Alzheimer hastalığı; belirli bir nöropatolojinin etkisiyle ilerleyici bilişsel işlev bozukluğu ve hafıza kaybı ile karakterize, yaşa bağlı nörodejeneratif bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Semptomlar beynin bilişsel ve işlevsel bölümlerindeki nöronların hasar görmesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bu nörodejenerasyonların etiolojisinde çeşitli genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Bu faktörler arasında artan yaş,

genetik yatkınlık, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, yaşam tarzı gibi etkenler yer almaktadır. En yaygın nörodejeneratif demans formu olarak bilinen Alzheimer hastalığının prevalansı giderek artmakla birlikte 2050 yılında hasta sayısının 152 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (9,10).

Alzheimer hastalığının patofizyolojisi birçok mekanizmanın eşlik ettiği ve nörotransmitter değişikliklerin gözlemlendiği oldukça kompleks bir süreçtir. Temel olarak nörodejenereasyona neden olan iki patolojik süreç bulunmaktadır. Bunlar; amiloid öncü proteinin (APP) bölünmesindeki değişiklikler ve APP fragmanı olan amiloid beta ($A\beta$) üretimi ile hiperfosforile tau protein agregasyonunun mikrotübül harabiyetine bağlı sinaptik güçte oluşturduğu azalmadır. Metabolik, vasküler ve inflamatuvar değişikliklerin yanı sıra komorbid patolojiler de hastalık sürecinin temel bileşenleridir (11, 4).

Amiloid Beta ($A\beta$)

Alzheimer hastalığının temel nöropatolojik değişikliklerinden biri APP'nin çeşitli proteolitik reaksiyonları sonucu $A\beta$ birikimine bağlı plaklarının oluşmasıdır (12). β -sekretaz, α -sekretaz ve γ -sekretaz gibi proteazlar transmembran

APP'den $A\beta$ oluşumunun biyosentezinden sorumludur. Hem genetik hem çevresel faktörleri içeren Alzheimer hastalığının patogenezinde $A\beta$ 'nin kritik bir rol aldığı artan kanıtlarla desteklenmiştir. Hastalığın patogenezi başlatan $A\beta$ oluşumunu açıklayan hipotez ise 'Amyloid Cascade Hypothesis (Amiloid Kaskad Hipotezi)' olarak tanımlanmaktadır (13).

Alzheimer hastalığının patogenezinde $A\beta$ ve hiperfosforile tau protein agregasyonunun neden olduğu nörofibriler yumakların birbiriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. $A\beta$ birikimi eksitotoksisite, inflamasyon, oksidatif stres gibi metabolik süreçlerle birlikte kaspazların aktivasyonunu tetikleyerek GSK3 aktivasyonunu teşvik ettiği ve bu durumun tau fosforilasyonu ile sonuçlandığı belirtilmiştir. Aktif bir protein kinaz olan GSK3'ün GSK3 β polimorfizmi ise Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (14).

Alzheimer Hastalığı ve Polimorfizmleri

Alzheimer hastalığının genetik mekanizmasının araştırılmasına dair birçok çalışma yapılmıştır (15, 16, 17). Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı için üç gen belirlenmiştir. Bunlar APP, Presenilin 1 (PSEN1) ve Presenilin 2 (PSEN2) gen

varyantlarıdır. Bu mutasyonların yerleşim yerine göre, artmış β -sekretaz aktivitesi ile A β oluşumunu artırarak, protofibril oluşumuna daha yatkın A β oluşumuna neden olarak veya daha amiloidojenik A β formunun (A β 42) oranını artırarak Alzheimer hastalığına neden oldukları gösterilmiştir (18, 19). Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı ile ilişkili olarak da Apolipoprotein E (ApoE) gen varyantı belirlenmiştir. ApoE geninin en sık bilinen alelleri ϵ 2, ϵ 3, ve ϵ 4 olmakla birlikte ApoE4 aleli Alzheimer hastalığı için önde gelen genetik risk faktörü olarak belirtilmektedir. Tek ϵ 4 aleli taşıyan kişilerde hastalık riski 3 kat, iki ϵ 4 aleli taşıyanlarda ise bu risk 12 kata kadar artmaktadır (20, 21).

Apolipoprotein E (ApoE) Geni

ApoE; primer olarak karaciğer ve makrofajlarda üretilen, santral ve periferik sinir sisteminde lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynayan aracı bir molekül olarak tanımlanmaktadır. ApoE geni 19. kromozom üzerinde bulunan, 4 ekson, 3 intro ve 299 amino asit içeren bir gendir. Ekson 4'te, 2 tek nükleotid polimorfizmi (T2060C ve C2198T) ile ortaya çıkan ϵ 2, ϵ 3, ve ϵ 4 olmak üzere 3 tane ApoE aleli

tanımlanmıştır. 112 ve 158 kodonlarındaki yanlış anlamlı mutasyonlardan kaynaklanan en yaygın ApoE polimorfizmi ApoE3'tür ve tüm populasyonun %50-90'ında bulunmaktadır (22,23). A β metabolizmasında yer alan bir apolipoprotein olan ApoE4 aleli ise prevalansı giderek artan geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı için en iyi kanıtlanmış genetik risk faktörüdür. ApoE4'ün hastalık patolojisine nasıl etki ettiği tam olarak anlaşılmamakla birlikte fareler üzerinde yapılan son çalışmalarda proinflamatuvar sitokinle aktive olan transkripsiyon faktörü olan C/EBP β aktivitesini arttırdığı ve buna bağlı olarak amiloid birikintileri, tau yumakları ve nörodejenerasyondan kaynaklı sinaptik güçte hasara neden olarak hastalık patogenezini tetiklediği gösterilmektedir (24).

ApoE4 Varyantı ve Nutrigenetik Yaklaşımlar

ApoE4 aleli taşıyan bireylerde Alzheimer hastalığının önlenmesinde veya ortaya çıkışını geciktirmede önemli rol oynayan beslenme faktörünün tam olarak anlaşılabilmesi için öncelikle bu alelin hangi metabolik yolları etkilediği üzerinde çalışmalar yapılmıştır (25, 26, 27). ApoE4'ün astrositler aracılığıyla lipid

metabolizmasını, mikroglialar aracılığıyla enflamatuar yolları, perisitler ile kan-beyin bariyeri bütünlüğü ve glikoz metabolizmasındaki etkileşimi nedeniyle insülin direnci üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir (6)

Düşük Glisemik İndeksli Besinlerin Tüketimi ile ApoE4 Varyantı Arasındaki İlişki

ApoE4 aleli taşıyıcılarının hastalık sürecini iyileştirmedeki beslenme yaklaşımı insülin direncini önlemeye yönelik olmalıdır. İnsülin direnci Alzheimer hastalığının temel bir özelliği olmakla birlikte prelinik durumda bile hastalarda serebral glukoz metabolizmasında yaygın olarak bozukluk görülmektedir (28). Bu taşıyıcılarda yaşam boyu düşük glisemik indeks diyeti uygulanması insülin duyarlılığının optimal şekilde düzenlenmesini sağlayarak serebral hiperinsülineminin, insülin tarafından meydana gelen A β yıkımının, GSK3 β hiperaktivitesinin ve tau hiperfosforilasyonunun önlenmesine yardımcı olabilmektedir. Aynı zamanda bu tarz beslenme ApoE'nin glikasyonunu önleyerek A β ve tau patolojilerindeki olumsuz etkilerini azaltmakta ve bu şekilde hastalığın önlenmesini sağlayabilmektedir (29).

ApoE4'ün kan-beyin bariyeri bütünlüğü üzerindeki etkilerinin sonuçlarından biri olan nörodejenerasyonu besleyen inflamatuvar faktörlerden NF κ B ve MMP9'un aktivitelerinin azalmasında düşük karbonhidratlı sebzelerde bulunan bileşikler etkili olmaktadır. Özellikle kapari ve kırmızı soğanda yüksek oranda bulunan güçlü bir antioksidan olan quersetin ile roka, brüksel lahanası, brokoli gibi sebzelerde bulunan sülforan da NF κ B ve MMP9'un aktivitelerini önemli ölçüde azaltmaktadır (30, 31).

Akdeniz Diyeti ile ApoE4 Varyantı Arasındaki İlişki

Akdeniz diyeti; zeytinyağı, baklagiller, tam tahıllar, balık, kuruyemişler, taze sebze ve meyveler ile orta düzeyde süt ürünleri ve şarap tüketimini içermektedir. Bu besinlerde yüksek miktarlarda bulunan omega-3 yağ asitleri, polifenoller, probiyotikler, lif ve antioksidanlar Alzheimer hastalığı riskinin azalmasını desteklemektedir (32). Diyetin temel bileşenleri genel olarak bilişsel bozulma riskini azaltarak ApoE4 varyantına sahip bireylerde Alzheimer hastalığının önlenmesinde ve hastalığın

ilerlemesinin azalmasında önemli rol oynamaktadır (8).

Akdeniz diyetinin temel bir bileşeni olan zeytinyağı, içerdiği oleocanthal ve hidroksitirosol fenolik bileşikleriyle anti-amiloid ve anti-tau özellik göstererek ApoE4 taşıyıcılarında Alzheimer hastalığının ortaya çıkmasında geciktirici rol oynayabilmektedir. Hem oleocanthal hem de hidroksitirosolün nörodejenerasyon faktörleri olan NFκB ve MMP9 aktivitesini %50-80 oranında azalttığı gösterilmiştir (33, 34). Akdeniz diyetinin bir diğer önemli bileşeni olan somon, uskumru gibi omega 3 içeriği yüksek yağlı balıklar da yapılarında yüksek oranda bulunan dokosaheksaenoik asit (DHA) sayesinde NFκB ve MMP9 aktivitesini inhibe edip, Aβ ve tau patolojilerini iyileştirebilmektedir. DHA'nın ApoE4 aleli taşıyıcılarında inflamasyon ve kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olan perisit disfonksiyonu gibi olumsuz etkilenen yolları etkilemesi hastalığın ilerlemesinde ve ortaya çıkışının geciktirilmesinde önemli rol oynamaktadır (35). Ayrıca diğer taşıyıcılardan farklı olarak bu aleli taşıyıcıları DHA'yı daha yüksek oranda β-oksidize ettikleri için daha yüksek

DHA dozlarına ihtiyaç duyabilmektedirler (36). Artan bu ihtiyacı karşılamak için haftada iki porsiyondan fazla yağlı balık tüketimi sağlanabilir veya ek takviye kullanımı tercih edilebilmektedir. Ancak ApoE4 aleli taşıyıcılarının takviye olarak DHA temininin balıklardan doğal olarak karşılanmasına göre daha düşük yarar sağladığı belirtilmektedir. Bunun nedeninin omega 3 takviyelerinin fosfolipit yapısında olmaması olarak düşünülmekle birlikte takviye için fosfolipit yapısında olan krill yağı uygun bir seçenek olarak görülmektedir (37). Antarktika krilinden elde edilen krill yağı; DHA, EPA gibi omega-3 yağ asitleri ile fosfatidilkolin ve astaksantin içeriği nedeniyle biyoyararlanımı balık yağından daha yüksek bir besin takviyesidir. Krill yağının nöroprotektif ve bilişsel iyileştirici etkilerinin gösterildiği bir çalışmada, krill yağının oksidatif stresi, proteomik değişiklikleri ve Aβ birikimini düzenleyerek D-galaktoz kaynaklı ve yaşa bağlı bilişsel bozulma gösteren farelerde bilişsel işlevi iyileştirdiği ortaya koyulmuştur (38).

Genel olarak Akdeniz diyetini destekleyen araştırmalar tüketilen tam tahıllı karbohidratların, sağlıklı yağların, yeşil yapraklı sebzelerin, yağlı

tohumların ve düşük doymuş yağ alımının Aβ birikiminin önlenmesi gibi birçok etkilerle Alzheimer hastalığı başlangıcının gecikmesi ve riskinin azalması ile ilişkili olduğunu göstermektedir (39, 40, 41).

Alkol Tüketimi ile ApoE4 Varyantı Arasındaki İlişki

Az miktarda alkol tüketimi genel olarak azalmış Alzheimer hastalığı riski ile ilişkilendirilmiş olsa da bu ilişki ApoE4 taşıyıcılarında geçerli görülmemektedir. Yapılan bir araştırmada ayda bir veya daha fazla alkol tüketen ApoE4 taşıyıcılarının hiç alkol tüketmeyenlere göre daha yüksek hastalık riskine sahip olduğu bulunmuştur (42). Ancak ileri yaştaki ApoE4 taşıyıcılarında öğrenme ve hafızada daha fazla düşüşe neden olan bu olumsuz etki gözlenirken, orta yaşta kişiler için anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (43).

B Grubu Vitaminleri ile ApoE4 Varyantı Arasındaki İlişki

Yüksek homosistein düzeyi Alzheimer hastalığı için bir risk faktörü olmakla birlikte ApoE4 varyantıyla pozitif ilişkilidir. Bu taşıyıcılarda B grubu vitaminleri takviyesi ile yüksek homosistein seviyeleri iyileştirilebilmektedir (44). ApoE4

taşıyıcılarını içeren bir çalışmada omega 3 ve B grubu vitamin takviyesi kombinasyonunun beyin atrofisini %70 oranında yavaşlatarak hastalığın seyrinde olumlu gelişmeler olmakla birlikte sinerjik olarak hareket edilmesinin daha anlamlı sonuçlar oluşturduğu gösterilmiştir (45). Özellikle DHA'nın vücutta kullanımını arttıran B grubu vitaminleri bu etkiyi yüksek homosistein düzeyini düşürerek sağlamış olduğu metabolik bir öncünün inhibasyonu sayesinde DHA'nın beyne taşınımını destekleyerek gerçekleştirilmektedir. ApoE4 astrositleri de bu enzimlerin yer aldığı fosfolipid metabolizmasında yer alan anahtar genlerde düzensizliğe neden olarak DHA'nın metabolik sürecini olumsuz yönde etkilemektedir. Sonuç olarak, B grubu vitaminlerinin optimal homosistein düzeyi kontrolünde ve DHA'nın vücutta kullanımı için gerekli olduğu düşünülmektedir (46). Ayrıca B grubu vitaminlerinden B2 vitamininin kaspaz-1 aktivitesinin inhibasyonu yoluyla NLRP3 inflamatuvarını düşürdüğü, B3, B6 ve B12 vitamininin her birinin NLRP3 ve NFκB'den birini veya her ikisini birden inhibe

ettiği, B3 vitamininin ise GPR109A reseptörünü bağlayarak olumlu etki ettiği gösterilmiştir (47, 6).

İnülin Tüketimi ile ApoE4 Varyantı Arasındaki İlişki

İnülin, kısa zincirli yağ asitleri üreten bakterilerin büyümesini ve aktivitelerini destekleyen, sindirilemeyen liflerden oluşan bir prebiyotiktir (48). Nörolojik hastalıklarda genel olarak bağırsak-beyin bütünlüğünün desteklenmesinde çok önemli yeri olan prebiyotikler ApoE4 aleli taşıyıcılarında da bağırsak ve beyin fonksiyonlarını koruyup, Aβ birikiminin azalmasını sağlayarak nörodejenerasyon riskini azaltmaktadır (49). ApoE4 aleli taşıyan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada deney grubuna 16 hafta boyunca verilen inülinin kontrol grubuna kıyasla bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini arttırıp, çekal kısa zincirli yağ asidini ve hipokampal scyllo-inositolü yükselttiği bulunmuştur. Bu çalışmayla sonuç olarak inülinin sistemik metabolizmanın potansiyel modülasyonu ile nutri-genetik etkisinin önemi belirtilmiştir (50).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünya nüfusunun büyük bir kısmını etkileyen ve prevalansı giderek artan Alzheimer hastalığının

nörodejeneratif süreçlerinde genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır. Özellikle ApoE4 aleli taşıyıcıları için beslenme yaklaşımlarının hastalığın önlenmesi ve seyrinin iyileştirilmesinde kritik öneme sahip olduğu görülmektedir. Düşük glisemik indeksli besinlerin tüketimi insülin direncini önleyerek serebral glukoz metabolizmasını iyileştirirken, Akdeniz diyeti bileşenleri olan omega-3 yağ asitleri, polifenoller ve antioksidanlar Aβ ve tau patolojilerinin azaltılmasında etkili olmaktadır. Az miktarda alkol tüketimi ApoE4 taşıyıcıları için hastalık riskini artırabilirken, B grubu vitaminlerinin homosistein düzeylerini düşürerek ve DHA'nın inflamasyonu ve kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olan perisit disfonksiyonunu etkileyerek olumlu etkiler sağladığı belirtilmiştir. Ayrıca inülin gibi prebiyotiklerin bağırsak-beyin eksenini destekleyerek nörodejenerasyon riskini azaltabileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, ApoE4 taşıyıcıları için nutri-genetik ve nutri-genomik yaklaşımların birleştirilerek beslenme stratejilerinin bireyselleştirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Alzheimer hastalığının yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri göz önüne

alındığında hastalığın önlenmesi, başlangıç yaşının geciktirilmesi ve semptomlarının azaltılması hem bireysel hem de toplum sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, beslenme ve diğer çevresel faktörlerin optimize edilmesi Alzheimer hastalığının yönetiminde ve yaşam kalitesinin artırılmasında öncelikli hedefler arasında yer almalıdır.

KAYNAKLAR

- Moini J, LoGalbo A, Ahangari R. Characteristics of the nervous system [Internet]. Academic Press: Foundations of the Mind, Brain, and Behavioral Relationships; 2024 [cited 2024 Mar 1]. Available from ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323959759000184>
- Rea, P. Introduction to the nervous system [Internet]. Academic Press: Essential Clinical Anatomy of the Nervous System; 2015; 1-50 [cited 2024 Feb 29]. Available from ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128020302000017>
- Singh G, Rao D, Kumar A. Molecular Basis of Neurological Disorders [Internet]. Academic Press: The Molecular Immunology of Neurological Diseases; 2021; pp. 1-13 [cited 2024 Jan 12]. Available from ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128219744000145>
- Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb. Clin. Neurol.* 2019; 167: 231-255.
- Pires M, Rego AC. ApoE4 and Alzheimer's disease pathogenesis-Mitochondrial deregulation and targeted therapeutic strategies. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(1): 778.
- Norwitz NG, Saif N, Ariza IE, Isaacson, RS. Precision nutrition for Alzheimer's prevention in ApoE4 carriers. *Nutrients.* 2021; 13(4): 1362.
- Guan, Y, Cheng CH, Bellomo LI, Narain S, Bigornia SJ, Garelnabi MO, Koo BB, et al. APOE4 allele-specific associations between diet, multimodal biomarkers, and cognition among Puerto Rican adults in Massachusetts. *Front Aging Neurosci.* 2023; 15: 1285333.
- Fote, GM, Geller NR, Reyes-Ortiz, AM, Thompson LM, Steffan JS, Grill JD. A scoping review of dietary factors conferring risk or protection for cognitive decline in APOE ε4 carriers. *J Nutr Health Aging.* 2021; 25(10): 1167-1178.
- Serrano-Pozo A, Growdon JH. Is Alzheimer's disease risk modifiable? *J Alzheimers Dis.* 2019; 67(3): 795-819.
- Brejyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules.* 2020; 25(24): 5789.
- Kumar A, Singh A. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep.* 2015; 67(2): 195-203.
- Ono K, Watanabe-Nakayama T. Aggregation and structure of amyloid β-protein. *Neurochem Int.* 2021; 151: 105208.
- Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides.* 2015; 52: 1-18.
- Hernández F, de Barreda EG, Fuster-Matanzo A, Lucas JJ, Avila J. GSK3: a possible link between beta amyloid peptide and tau protein. *Exp Neurol.* 2010; 223(2): 322-325.
- Nicolas G, Zaréa A, Lacour M, Quenez O, Rousseau S, Richard AC, Wallon D, et al. Assessment of Mendelian and risk-factor genes in Alzheimer disease: A prospective nationwide clinical utility study and recommendations for genetic screening. *Genet Med.* 2024; 26(5): 101082.
- Yuen SC, Zhu H, Leung SW, et al. A systematic bioinformatics workflow with meta-analytics identified potential pathogenic factors of Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2020; 14: 209.
- Guerreiro RJ, Gustafson DR, Hardy J. The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP, PSENs and APOE. *Neurobiol Aging.* 2012; 33(3): 437-456.
- Bellenguez C, Grenier-Boley B, Lambert JC. Genetics of Alzheimer's disease: where we are, and where we are going. *Curr Opin Neurobiol.* 2020; 61: 40-48.
- Sato K, Takayama KI, Hashimoto M, Inoue S. Transcriptional and Post-Transcriptional Regulations of Amyloid-β Precursor Protein (APP) mRNA. *Front Aging.* 2021; 2: 721579.
- Xin Y, Sheng J, Miao M, Wang L, Yang Z, Huang H. A review of imaging genetics in Alzheimer's disease. *J Clin Neurosci.* 2022; 100: 155-163.
- Michaelson DM. APOE ε4: The most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia.* 2014; 10(6): 861-868.
- Fan K, Francis L, Aslam MM, Bedison MA, Lawrence E, Acharya V, et al. Investigation of the independent role of a rare APOE variant (L28P; APOE* 4Pittsburgh) in late-onset Alzheimer disease [Internet]. Elsevier: *Neurobiology of Aging*; 2023; 107-111 [cited 2024 Feb 28]. Available from ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458022002354>
- Yassine HN, Finch CE. APOE alleles and diet in brain aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2020; 150.
- Wang ZH, Xia Y, Wu Z, Kang SS, Zhang JC, Liu P, Ye K. Neuronal ApoE4 stimulates C/EBPβ activation, promoting Alzheimer's disease pathology in a mouse model. *Prog Neurobiol.* 2022; 209: 102212.
- Montagne A, Nation DA, Sagare AP, Barisano G, Sweeney MD, Chakhoyan A, Zlokovic BV. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature.* 2020; 581(7806): 71-76.
- Williams HC, Farmer BC, Piron MA, Walsh AE, Bruntz RC, Gentry MS, Johnson LA. APOE alters glucose flux through central carbon pathways in astrocytes. *Neurobiol Dis.* 2020; 136: 104742.
- Farmer BC, Williams HC, Devanney NA, Piron MA, Nation GK, Carter DJ, Johnson, LA. APOE4 lowers energy expenditure in females and impairs glucose oxidation by increasing flux through aerobic glycolysis. *Mol Neurodegener.* 2021; 16: 1-18.
- Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, Birdsill AC, Johnson SC, Christian BT, Asthana S. Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2015; 72(9): 1013-1020.

29. Norwitz NG, Mota AS, Norwitz SG, Clarke K. Multi-loop model of Alzheimer disease: an integrated perspective on the Wnt/GSK3 β , α -synuclein, and type 3 diabetes hypotheses. *Front Aging Neurosci.* 2019; 11: 184.
30. Ringland C, Schweig JE, Eisenbaum M, Paris D, Ait-Ghezala G, Mullan M, Bachmeier C, et al. MMP9 modulation improves specific neurobehavioral deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *BMC Neurosci.* 2021; 22(1): 1-25.
31. Scoditti E, Calabriso N, Massaro M, Pellegrino M, Storelli C, Martines G, Carluccio M, et al. A Mediterranean diet polyphenols reduce inflammatory angiogenesis through MMP-9 and COX-2 inhibition in human vascular endothelial cells: a potentially protective mechanism in atherosclerotic vascular disease and cancer. *Arch Biochem Biophys.* 2012; 527(2): 81-89.
32. Roman GC, Jackson RE, Gadhia R, Román, AN, Reis J. Mediterranean diet: The role of long-chain ω -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Rev Neurol.* 2019; 175(10): 724-741.
33. Nardiello P, Pantano D, Lapucci A, Stefani M, Casamenti F. Diet supplementation with hydroxytyrosol ameliorates brain pathology and restores cognitive functions in a mouse model of amyloid- β deposition. *J Alzheimers Dis.* 2018; 63(3): 1161-1172.
34. Abuznait AH, Qosa H, Busnena BA, El Sayed KA, Kaddoumi A. Olive-oil-derived oleocanthal enhances β -amyloid clearance as a potential neuroprotective mechanism against Alzheimer's disease: in vitro and in vivo studies. *ACS Chem Neurosci.* 2012; 4(6): 973-982.
35. Hwang JK, Yu HN, Noh EM, Kim JM, Hong OY, Youn HJ, Lee YR, et al. DHA blocks TPA-induced cell invasion by inhibiting MMP-9 expression via suppression of the PPAR- γ /NF- κ B pathway in MCF-7 cells. *Oncol Lett.* 2017; 13(1): 243-249.
36. Chouinard-Watkins R, Plourde M. Fatty acid metabolism in carriers of apolipoprotein E epsilon 4 allele: is it contributing to higher risk of cognitive decline and coronary heart disease?. *Nutrients.* 2014; 6(10): 4452-4471.
37. Patrick RP. Role of phosphatidylcholine-DHA in preventing APOE4-associated Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2019;33(2): 1554-1564.
38. Kim JH, Meng HW, He MT, Choi JM, Lee D, Cho EJ. Krill oil attenuates cognitive impairment by the regulation of oxidative stress and neuronal apoptosis in an amyloid β -induced Alzheimer's disease mouse model. *Molecules.* 2020; 25(17): 3942.
39. Niotis K, Akiyoshi K, Carlton C, Isaacson R. Dementia prevention in clinical practice. *Semin Neurol.* 2022; 42(5): 525-548.
40. Zielińska MA, Białocka A, Pietruszka B, Hamułka J. Vegetables and fruit, as a source of bioactive substances, and impact on memory and cognitive function of elderly. *Adv. Hyg. Exp. Med.* 2017; 71: 267-280.
41. Bhuiyan NZ, Hasan MK, Mahmud Z, Hossain MS, & Rahman A. Prevention of Alzheimer's disease through diet: an exploratory review. *Metabol Open.* 2023; 100257.
42. Kivipelto M, Rovio S, Ngandu T, Kåreholt I, Eskelinen M, Winblad B, Nissinen A, et al. Apolipoprotein E ϵ 4 magnifies lifestyle risks for dementia: a population-based study. *J Cell Mol Med.* 2008; 12(6b): 2762-2771.
43. Downer B, Zanjani F, Fardo D. W. The relationship between midlife and late life alcohol consumption, APOE e4 and the decline in learning and memory among older adults. *Alcohol Alcohol.* 2014; 49(1): 17-22.
44. Trusca VG, Mihai AD, Fuior EV, Fenyó IM, Gafencu AV. High levels of homocysteine downregulate apolipoprotein E expression via nuclear factor kappa B. *World J Biol Chem.* 2016; 7(1): 178.
45. Jerneerén F, Elshorbagy AK, Oulhaj A, Smith SM, Refsum H, Smith AD. Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain ω -3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102(1): 215-221.
46. Lin YT, Seo J, Gao F, Feldman HM, Wen HL, Penney J, Tsai LH. APOE4 causes widespread molecular and cellular alterations associated with Alzheimer's disease phenotypes in human iPSC-derived brain cell types. *Neuron.* 2018; 98(6): 1141-1154.
47. Ahn H, Lee GS. Riboflavin, vitamin B2, attenuates NLRP3, NLRC4, AIM2, and non-canonical inflammasomes by the inhibition of caspase-1 activity. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 1-10.
48. Hoffman JD, Yanckello LM, Chlipala G, Hammond TC, McCulloch SD, Parikh I, Lin AL. Dietary inulin alters the gut microbiome, enhances systemic metabolism and reduces neuroinflammation in an APOE4 mouse model. *PLoS one.* 2019; 14(8): e0221828.
49. Hoffman JD. Prebiotics for the gut microbiota as an intervention for Alzheimer's disease prevention in ApoE4 carriers. *Alzheimers Dement.* 2018; 14(7S,6): P351-P351.
50. Yanckello LM, Hoffman JD, Chang YH, Lin P, Nehra G, Chlipala G, Lin AL. Apolipoprotein E genotype-dependent nutrigenetic effects to prebiotic inulin for modulating systemic metabolism and neuroprotection in mice via gut-brain axis. *Nutr Neurosci.* 2022; 25(8): 1669-1679.