



Alzheimer Hastalığında Vitaminlerin Rolü

The Role of Vitamins in Alzheimer's Disease

Seçil MÜDERRİSOĞLU¹, Gül Fatma YARIM²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun
• secilmuderrisoglu@gmail.com • ORCID > 0000-0001-8802-5752

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun
• gulyarim@omu.edu.tr • ORCID > 0000-0003-4050-429X

Makale Bilgisi / Article Information

Makale Türü / Article Types: Derleme / Review

Geliş Tarihi / Received: 01 Ağustos / August 2021

Kabul Tarihi / Accepted: 15 Aralık / December 2021

Yıl / Year: 2022 | **Cilt – Volume:** 7 | **Sayı – Issue:** 1 | **Sayfa / Pages:** 1-18

Atrif/Cite as: Müderrisoğlu, S. ve Yarım, G. F.. "Alzheimer Hastalığında Vitaminlerin Rolü- The Role of Vitamins in Alzheimer's Disease" Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi- Journal of Samsun Health Sciences 7(1), April 2022: 1-18.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gül Fatma YARIM

ALZHEİMER HASTALIĞINDA VİTAMİNLERİN ROLÜ

ÖZ:

Alzheimer hastalığı, merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde nöron ve sinaps kayıpları nedeniyle ortaya çıkan, bilişsel işlevlerde azalma, öz bakım eksiklikleri, çeşitli nöropsikiyatrik ve davranışsal bozukluklar ile karakterize progresif bir nörodejeneratif hastalıktır. Çok faktörlü bir hastalık olan Alzheimer hastalığının etiolojisinde oksidatif stres, anormal tau protein metabolizması, amiloid birikimi, enflamasyon, yaş, genetik faktörler, kafa travmaları, vasküler hasar, enfeksiyonlar, çevresel faktörler ve beslenme gibi birçok faktör rol oynamaktadır. İnsan hayatını önemli ölçüde etkileyen, henüz tam olarak tedavi edilemeyen Alzheimer hastalığına karşı profilaktik ve tedavi edici yaklaşımlar geliştirilmektedir. Alzheimer hastalığında sağlıklı beslenmenin önemi vurgulanarak hastalar ve yakınları bilgilendirilmeye çalışılmaktadır. Bu derlemede, tüm dünya için önemli bir sağlık sorunu haline gelen Alzheimer hastalığı ile ilişkili vitaminlerin hastalıktaki rolü ve önemi hakkında bilgiler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı; Beslenme; Vitamin.



THE ROLE OF VITAMINS IN ALZHEIMER'S DISEASE

ABSTRACT:

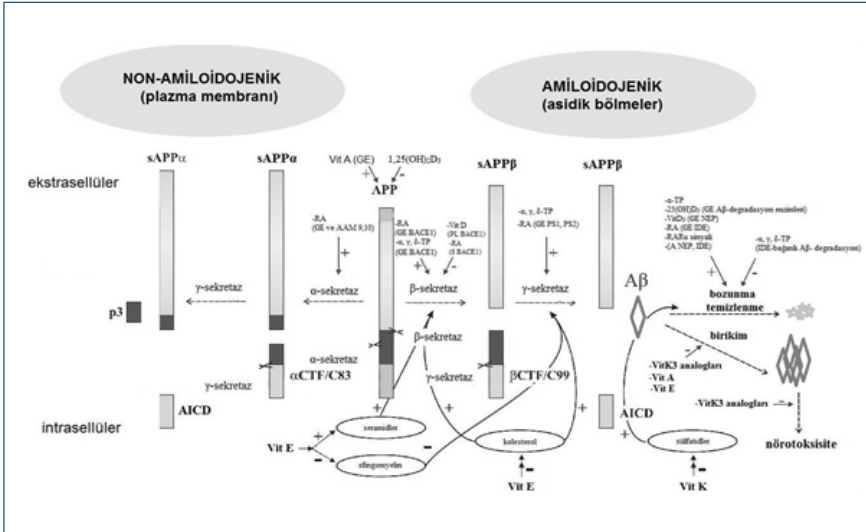
Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disease that occurs due to loss of neurons and synapses in various parts of the central nervous system, characterized by decreased cognitive functions, self-care deficits, and various neuropsychiatric and behavioral disorders. Many factors such as oxidative stress, abnormal tau protein, amyloid deposition, metabolism, inflammation, age, genetic factors, head trauma, vascular damage, infections, environmental factors and nutrition play a role in the etiology of Alzheimer's disease, which is a multifactorial disease. Prophylactic and therapeutic approaches are being developed against Alzheimer's disease, which has a significant impact on human life and has not yet been fully cured. Emphasizing the importance of healthy nutrition in Alzheimer's disease, patients and their relatives are tried to be informed. In this review, information about the role and importance of vitamins associated with Alzheimer's disease, which has become an important health problem for the whole world, is presented.

Keywords: Alzheimer's Disease; Nutrition; Vitamin.



GİRİŞ

Alzheimer hastalığı, hızlı ilerleyen bir nörodejeneratif hastalık olup hafıza kaybı, bilişsel ve davranışsal bozulma ile karakterizedir (Tarawneh & Holtzman, 2012). Alzheimer hastalığının kesin bir tedavisi bulunmamakta ve bu hastalığa karşı koruyucu yöntemler ile tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Alzheimer hastalığının profilaksisine yönelik bilimsel çalışmalar içinde beslenme yaklaşımları önemli bir yer almaktadır. Sağlıklı beslenme vücut sağlığının korunmasında ve geliştirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Diyetle alınan antioksidan vitaminlerin, Alzheimer Hastalığının oluşum riskini azaltacağı ileri sürülmektedir (Brewer ve ark., 2001; Bourdel-Marchasson ve ark., 2001; Rinaldi ve ark., 2003; Llewellyn ve ark., 2009; Banerjee ve ark., 2015). Alzheimer hastalığının etyopatogenezinde A, B grubu, C, D, E ve K vitaminleri eksikliğinin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Vitaminlerin hem doğrudan hem de hücrel lipit homeostazını değiştirerek dolaylı olarak amiloid beta protein oluşumunu ve/veya temizlenmesini etkileyebileceği belirtilmektedir (Lane & Bailey, 2005; Yu ve ark., 2011; Goncalves ve ark., 2013; Sodhi & Singh, 2014; Grimm ve ark., 2016; Basambombo ve ark., 2017). Vitaminlerin, nöroprotektif, antioksidan, antiinflamatuvar etkiler sergileyerek Alzheimer hastalığına hastalığa karşı koruyucu olduğu kanıtlanmış olup bu hastalığın tedavi seçeneklerinde diyetle vitamin takviyelerinin yarar sağladığı in vivo ve in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. Amiloid öncü proteinin (APP), A, D, E ve K vitaminleri tarafından proteolitik yıkımı ve modülasyonu Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. A, D, E ve K vitaminlerinin amiloid öncü proteinin proteolitik yıkımı üzerindeki etkisi. APP: amiloid öncü protein; AICD: APP hücre içi etki

alanı GE= gen ifadesi; S= sıralama; A= aktivite; RA= retinoik asit; Vit= vitamin; TP= tokoferol; PL= protein seviyesi; TT= tokotrienol; PS1= presenilin 1; PS2= presenilin 2; IDE= insülin parçalayıcı enzim; NEP= neprilisin. Vitaminlerin AD ile ilgili mekanizmalar üzerindeki etkileri katı oklarla gösterilmektedir, vitaminlerin lipit homeostazı üzerindeki etkisi kesikli oklarla gösterilmektedir.

A Vitamininin Alzheimer Hastalığındaki Rolü

Yağda çözünen bir vitamin olan A vitamini ve türevlerinin, beyindeki nöronal farklılaşma, nörotransmitter salınımı ve nöron sağ kalımı da dahil olmak üzere birçok önemli hücrel süreçte rol oynadığı bilinmektedir (Lane & Bailey, 2005). Antioksidan özelliklere sahip olan ve transkripsiyon faktörü olarak görev yapan retinoik asit reseptörleri retinoid reseptörleri ile etkileşime girerek gen ekspresyonunu düzenlemekte ve Alzheimer hastalığına karşı muhtemel nöroprotektif etkiler göstermektedir (Sodhi & Singh, 2014). Alzheimer hastalarında anlamlı derecede azalmış serum/plazma A vitamini ve beta-karoten konsantrasyonları pek çok çalışmada bildirilmiştir (Jiménez-Jiménez ve ark., 1999; Bourdel-Marchasson ve ark., 2001; Rinaldi ve ark., 2003). Yaşlılarda yüksek plazma beta-karoten düzeylerinin iyi bilişsel performanslarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Perrig ve ark., 1997). Yetişkin ratlarda A vitamini eksikliğinin, beyin kan damarlarında artmış amiloid beta birikimi ile sonuçlandığı saptanmıştır (Corcoran ve ark., 2004). Hipovitaminoz A fare modelinin beyin parankiminde amiloid beta üretiminin, amiloidojenik olmayandan amiloidojenik amiloid öncü proteini (APP) oluşumuna geçişi gösteren çözünebilir amiloid öncü protein (sAPP) içeriğinde bir azalma ile birlikte arttığı gösterilmiştir (Reinhardt ve ark., 2016).

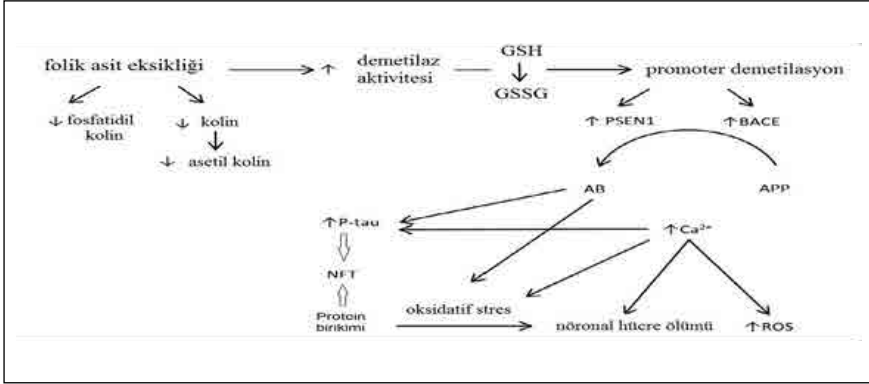
Serum karotenoid düzeylerinin Alzheimer hastalığının mortalite riski ile ilişkili olduğu ve yüksek oranda likopen veya lutein + zeaksantin bakımından zengin gıda alımının Alzheimer hastalığının mortalite riskini azalttığı bildirilmiştir (Min & Min, 2014). Alzheimer hastalarına 6 ay boyunca 10 mg mezo-zeaksantin, 10 mg lutein ve 2 mg zeaksantin takviyesinin hastalarda azalmış olan makula pigmentini destekleyerek görme fonksiyonunu iyileştirdiği anlaşılmıştır (Nolan ve ark., 2015). A vitamini eksikliğinin Alzheimer hastalığının patogenezinde rol oynadığı, terapötik A vitamini desteklerinin Alzheimer hastalarındaki bilişsel bozukluğu iyileştirdiği belirlenmiştir (Zeng ve ark., 2017). Retinoik asit reseptör sistemi, yetişkin beyin dokusunda önemli bir rol oynamakta ve hafıza fonksiyonu için gerekli olan sinaptik plastisitenin homeostatik kontrolüne katılmaktadır. Amiloid beta'nın Alzheimer hastalığı patolojisini şiddetlendirecek şekilde retinoik asit sentezini inhibe ettiği saptanmıştır. Alzheimer hastalığının etyopatolojisinde anahtar olan aktive-retinoik asit reseptör sistemi sinyallemesinin farelerde bilişsel fonksiyonları geliştirdiği, hem mikroglialarda hem de nöronlarda insülin bozucu enzim ve neprilisin aktivitesini artırarak amiloid beta'nın temizlenmesini desteklediği rapor

edilmiştir (Goncalves ve ark., 2013). A vitamini ve türevlerinin serebral amiloid protein seviyesi üzerindeki etkileri, APP, BACE1, PS1, PS2, ADAM 9, ADAM'ı kodlayanlar da dahil olmak üzere Alzheimer hastalığı ile ilgili genlerin retinoid bağımlı transkripsiyonel düzenlemesi ile açıklanmaktadır. All-trans-retinoik asitin bu sekretazların transkripsiyon, translasyon ve aktivasyon seviyelerini antiamiloidojenik anlamda düzenleyebildiği ortaya konulmuştur. All-trans-retinoik asit tedavisi, PKCa ve PKC β II'nin aktivasyonu sayesinde, sekretaz bağımlı amiloid öncü proteini bölünmesini spesifik olarak antiamiloidojenik yöne kaydırmaktadır (Koryakina ve ark., 2009).

B Grubu Vitaminlerin Alzheimer Hastalığındaki Rolü

B grubu vitaminler, suda çözünme özelliğine sahip olup bu gruptaki vitaminlerin çoğu, nöronal metabolik yollarda yer almalarından dolayı, doğrudan veya dolaylı olarak nöron sağlığı ile ilişkilidir. B grubu vitaminler enerji metabolizmasında görev alırlar ve eksiklikleri subakut kombine dejenerasyon, pellagra hastalığı, Wernicke ensefalopatisi/Korsakoff psikozu gibi nörolojik hastalıkların gelişimi ile doğrudan bağlantılıdır (Knopman ve ark., 2001). Nöron sağlığının sürdürülmesinde büyük önem taşıyan B grubu vitaminlerinin eksikliği yaşlı bireylerde sıklıkla görülen bir durumdur. Folik asit, piridoksin, B12 vitamini eksikliği ile birlikte homosistein yüksekliğinin Alzheimer hastalığının oluşmasında önemli bir etken olduğu bilinmektedir. Alzheimer hastalarının homosistein değerlerinin yüksek, B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin düşük olduğu bildirilmektedir (Seshadri ve ark., 2002; Morris, 2003; Onat, 2006; Baysal, 2012; Swaminathan & Jicha, 2014).

Yaşlı popülasyonda yüksek plazma total homosistein konsantrasyonları ile demans ve Alzheimer hastalığı riski arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, folik asitin düşük seviyelerinin yüksek homosistein seviyelerine ve buna bağlı olarak artan bilişsel bozulma ve Alzheimer hastalığına zemin hazırladığı ifade edilmektedir (Ravaglia ve ark., 2005). Diyet folatındaki bir azalma, metilasyon döngüsünde metil donörlerinde azalmaya neden olmaktadır ki bu durum S-adenozil metiyonin (SAM) seviyelerini etkilemektedir. S-adenozil metiyonin döngüsündeki reaksiyonlar için kofaktör işlevi gören B vitaminlerinin eksikliği bu durumu daha da kötüleştirebilmektedir. Folik asit eksikliğinde, bu döngünün dengesi, homosistein birikimini ve metil donör eksikliğini desteklemekte ve bu da metilasyonda bir azalmaya neden olmaktadır. Sekretaz genlerindeki (PSEN1 ve BACE1) promotör demetilasyonu, artan reaktif oksijen türleri (ROS), nörofibriler yumaklar, hücre ölümü ve oksidatif stresin etkileriyle birlikte amiloid beta birikimine, artan fosforile edilmiş tau (P-tau) seviyelerine neden olmaktadır (Kruman ve ark., 2000; Fuso ve ark., 2005; Robinson ve ark., 2018). Alzheimer hastalığında, folik asitin metilasyon döngüsündeki ve farklı metabolik yollar üzerindeki potansiyel etkisi Şekil 2' de sunulmuştur.



Şekil 2. Alzheimer hastalığında, folik asitin metilasyon döngüsü üzerindeki etkisi. GSH: glutatyon; GSSG: glutatyon disülfür; PSEN1: presenilin-1; BACE1: beta-sekretaz 1; APP: amiloid öncü proteini; AB: b-amiloid; P-tau: fosforile edilmiş tau; NFT: nörofibriler yumak; ROS: reaktif oksijen türleri.

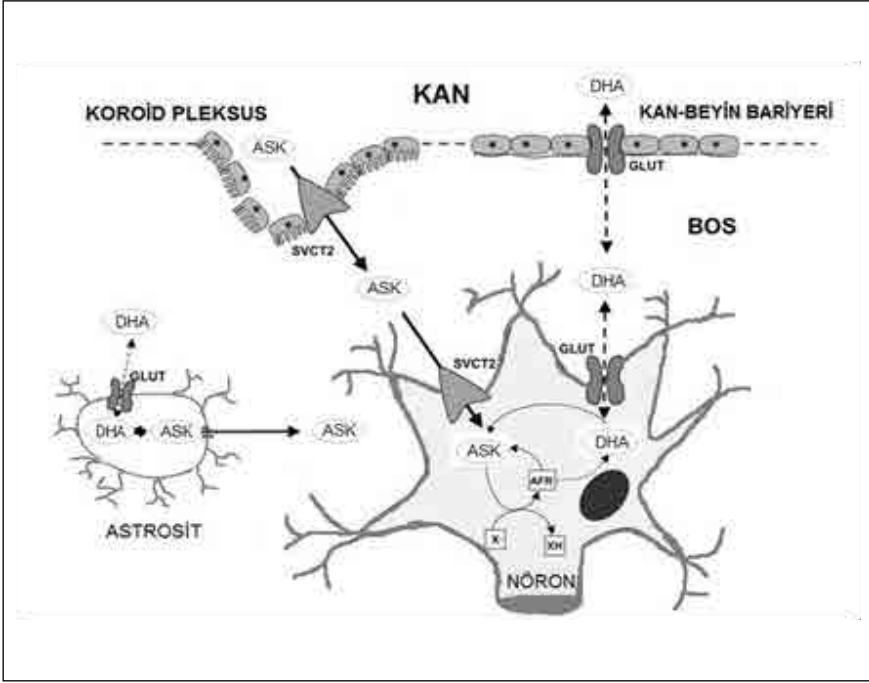
Diğer yandan B grubu vitaminlerinin Alzheimer hastalığındaki bilişsel bozukluklarına olan etkisine dair bilimsel çalışmalar tutarsızlık göstermektedir. Alzheimer hastalığının önlenmesinde veya hastalığın ilerlemesinin baskılanmasında B grubu vitamin takviyelerinin gerekliliğini savunan çalışmalar (Flicker ve ark., 2008; Douaud ve ark., 2013; Troesch ve ark., 2016; Ma ve ark., 2017) olduğu gibi bu hastalığın engellenmesinde veya tedavi sürecinde B grubu vitamin takviyelerinin çok da fayda sağlamadığı görüşünü savunan çalışmalar (Morris, 2003; Aisen ve ark., 2008; Dangour ve ark., 2010; Zhang ve ark., 2017) da mevcuttur. B kompleks vitamin desteğinin beyin gri maddesinde Alzheimer hastalığının başlamasını veya ilerlemesini yavaşlattığı rapor edilmiştir (Douaud ve ark., 2013). Bu araştırmacılar, B vitamin takviyesinin, Alzheimer hastalığı sürecinin kilit bir bileşeni olan ve bilişsel gerileme ile ilişkili olan belirli beyin bölgelerinin atrofisini yavaşlatacağını ileri sürerek bunamadaki ilerlemenin önlenip önlenemeyeceğini belirleyebilmek için yüksek homosistein düzeylerine sahip yaşlı bireylere odaklanan B vitamin takviyesi çalışmalarının yapılması gerektiğini vurgulamışlardır. Yaşlı erkeklerde yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, 2 yıl boyunca günde 2 mg folik asit, 25 mg B6 ve 400 µg B12 vitamini takviyesinin plazma homosistein seviyelerini düşürdüğü ve Alzheimer hastalığı için bir gösterge olan dolaşımdaki amiloid beta seviyelerini azalttığı saptanmıştır (Flicker ve ark., 2008). Bir başka çalışmada yaşlılarda 3 yıl boyunca günde 800 µg folik asit takviyesinin, plasebo alan kontrol grubuna kıyasla plazma homosistein seviyelerinde bir azalmaya paralel olarak bilişsel düşüşün ilerlemesinde de azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (Durga ve ark., 2007). Hafif bilişsel bozukluğu olan yaşlılarda B vitamin kompleksi takviyesinin (2 yıl boyunca, günde 800 µg folik asit, 500 µg vitamin B12 ve 20 mg B6) beyin

atrofisinin ilerlemesini yavaşlattığı, homosistein seviyelerini düşürdüğü ve bilişsel performansı desteklediği bildirilmiştir (Smith ve ark., 2010). Yeterli düzeyde folik asit, B6 vitamini ve B12 vitamininin bilişsel fonksiyonlar üzerinde faydalı etki gösterdiği bilinmektedir (An ve ark., 2019).

Bir grup bilimsel çalışmada ise bu hastalığın engellenmesinde veya tedavi sürecinde B grubu vitamin takviyelerinin önemli düzeyde etkili olmadığı görüşü savunulmaktadır. Folat, vitamin B12 veya vitamin B6'nın diyetle alımlarının Alzheimer hastalığının gelişimi ile ilişkili olmadığı ileri sürülmüştür (Morris ve ark., 2006). Benzer bir çalışmada, Alzheimer hastalığı tedavisinde yüksek doz folat, vitamin B6 ve vitamin B12 takviyesinin bilişsel gerilemeyi yavaşlatmadığı anlaşılmıştır (Aisen ve ark., 2008). Yaşlı Alzheimer hastalarında folat, Vitamin B12 ve vitamin B6 takviyelerinin serum homosistein düzeylerini düşürmekle birlikte bilişsel fonksiyonlarda iyileşme sağlamadığı bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2017). Dangour ve ark (2010), bazı gözlemsel kohort çalışmalarda, diyetle yüksek düzeyde folat, vitamin B6 ve vitamin B12 alımının Alzheimer hastalığı ve bunama riskiyle ilişkili olup olmadığına dair bulguların çelişkili olduğunu ifade etmişlerdir. B grubu vitamin takviyelerinin, Alzheimer hastalığında gelişen bilişsel işlev üzerindeki etkilerini inceleyen bilimsel çalışmaların sonuçları tutarsız olup bu konuda daha fazla kanıtı ihyiaç olduğu anlaşılmaktadır.

C Vitamininin Alzheimer Hastalığındaki Rolü

Gen-besin etkileşimleri üzerine yapılan bilimsel çalışmalar, C vitamininin insan sağlığında önemli etkiler sergilediğini, düşük sistemik C vitamini konsantrasyonlarının olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkili olduğunu ve C vitamini takviyelerinin nörodejeneratif hastalıklar, koroner kalp hastalığı, felç ve kanser gibi yaygın ve karmaşık hastalıkların önlenmesinde rol oynadığını ortaya koymaktadır (Basambombo ve ark., 2017; Granger & Eck, 2018; Gromova ve ark., 2017; Han ve ark., 2018). Nöronlarda milimolar konsantrasyonlarda bulunan C vitamini, nöronlarda çok sayıda bulunan mitokondrilerin önemli bir radikal ürünü olan süperoksiti etkili bir şekilde temizlemektedir ve α -tokoferoksil radikalini tekrar α -tokoferole indirgeyerek membranlarda α -tokoferolü geri dönüştürmektedir (Bano & Parihar, 1997). C vitamininin, merkezi sinir sistemine taşınmasında iki yol bulunmaktadır. Birincisi; çok yavaş hızda kan-beyin bariyeri boyunca taşınma ve ikincisi; kandan nöronal hücrelere direkt bir askorbat konsantrasyon gradyanını koruma yeteneği ile önce beyin omurilik sıvısına sonra beyin hücrelerine taşınma şeklindedir (Lam & Daniel, 1987; Agus ve ark., 1997). Merkezi sinir sisteminde askorbat, beyin omurilik sıvısına doğrudan, sodyum bağımlı C vitamini taşıyıcısı-2 (SVCT2) ile koroid pleksus üzerinden ya da kan-beyin bariyerinden glukoz taşıyıcısı (GLUT)'lar aracılığıyla DHA olarak girmektedir (Harrison ve May, 2009). C vitamininin merkezi sinir sistemine alınması ve metabolizması Şekil 3'te şematize edilmiştir.



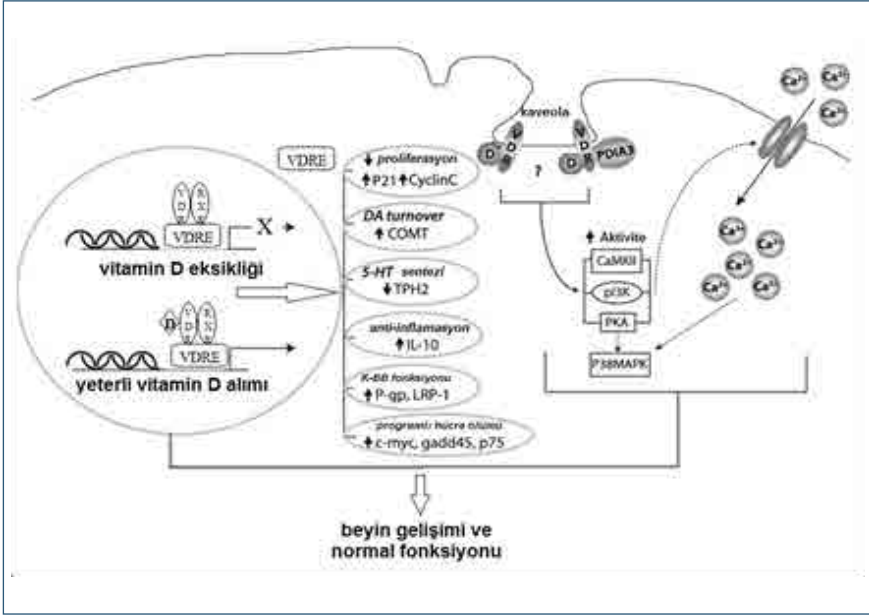
Şekil 3. C vitamininin merkezi sinir sistemine alınması ve metabolizması. ASK, askorbat; AFR, askorbat serbest radikali; DHA, dehidroaskorbik asit; BOS, beyin omurilik sıvısı; X• oksitleyici serbest radikal türler.

Bilişsel azalmanın önlenmesinde C vitamini takviyesinin gerekli olduğu belirtilmektedir (Basambombo ve ark., 2017). Yaşlılarda, yüksek plazma C vitamini seviyesinin daha iyi bellek performansı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Perrig ve ark., 1997). C vitamininin beyin antioksidan kaynaklarını ve sinaptik aktiviteyi koruduğu, detoksifikasyona yardımcı olduğu belirtilmektedir. Demans ve nörodejeneratif patolojiyi önlemek için günlük 130-500 mg dozunda C vitamini kullanılması önerilmektedir (Gromova ve ark., 2017). Yaşlanmanın hem deneysel modellerindeki hem de klinik araştırmalardaki kanıtları C vitamininin proenflamatuar genleri baskılayarak, demir, bakır ve çinkonun şelasyonuna yol açarak, nöroinflamasyonun hafifleterek ve amiloid beta peptid birikimini engelleyerek Alzheimer hastalığında nöroprotektif rol oynadığını göstermektedir (Monacelli ve ark., 2017). C vitamini eksikliği bilişsel bozulmaya yol açabilmekte, C vitamini takviyeleri Alzheimer hastalığı da dahil nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etki göstermektedir (Han ve ark., 2018). Kolşisinle indüklenen Alzheimer hastalığı rat modelinde, 200 mg/kg ve 400 mg/kg C vitamini uygulamasının, hipokampusta nörodejenerasyonu ve nöroinflamasyonu önlediği ve hafıza bozulmalarının iyileş-

mesine katkı sağladığı rapor edilmiştir (Sil ve ark., 2016). Askorbik asitin, Alzheimer hastalığının rat modelinde, serbest radikalleri temizleme, membran lipidperoksidasyonunu önleme, nöronal biyoenerjetik modüle etme ve asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörü olarak hareket etme kabiliyeti ile davranışsal eksiklikleri ve nöropatolojik değişiklikleri iyileştirdiği saptanmıştır (Olajide ve ark., 2017).

D Vitamininin Alzheimer Hastalığındaki Rolü

Yağda çözünen, endojen olarak sentezlenebilen bir steroid hormon olan D vitamini, başlıca kalsiyum-fosfor metabolizmasını düzenlemekle birlikte, bağışıklık reaksiyonlarında ve beyin fonksiyonlarında da etkiler sergilemektedir (Groves ve ark., 2014; Carlberg, 2017; Medrano ve ark., 2018). Beyin dokusunun, nörotransmisyon, sinaptik plastisite, nöro-korumayı desteklediği kabul edilen D vitamininin aktif formunu üretme ve alma potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir (Bivona ve ark., 2019). Doğal bağışıklık hücreleri tarafından amiloid plaklarının fagositozuna D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)₂D katkıda bulunmaktadır (Masoumi ve ark., 2009). D vitamini, nörodejenerasyon ve Alzheimer hastalığı patogenezinin altında yatan olası mekanizmalar olarak kabul edilen serebral mikroçevre iltihabı ve oksidatif stresin azaltılmasında önemli bir rol oynamaktadır (Banerjee ve ark., 2015). Dolaşımdaki 25-hidroksivitamin D [25-(OH)-D] kan-beyin bariyerini geçerek 1,25-hidroksivitamin D'ye 1,25-(OH)₂D'ye dönüştürülerek nöronal ve gliyal hücrelere girmektedir (Diesel ve ark., 2005; Holick, 2015). D vitamini reseptörleri beyinde yaygın olarak eksprese olmaktadır (Eyles ve ark., 2005). 1,25-(OH)₂D, sinir büyüme faktörü (NGF), gliya kökenli nörotrofik faktör (GDNF) ve nörotrofin 3 gibi nörotrofik ajanlar ile düşük afiniteli p75 NTR reseptörlerinin sentezini kontrol ederek nöronal farklılaşma ve olgunlaşmada önemli bir rol oynamaktadır (Brown ve ark., 2003). D vitamini, merkezi sinir sisteminde, D vitamini hedef genlerini veya sinyal yollarını etkilemek suretiyle genomik ve genomik olmayan etkiler göstermektedir (Cui ve ark., 2017). D vitamininin antioksidan, antiiskemik ve antiinflamatuvar özellikleri yanı sıra nörotransmitter seviyelerini de etkilediği ifade edilmektedir (Annweiler & Beauchet, 2011). Beyin dokusunda özellikle de hipokampusta asetilkolin, dopamin, serotonin ve gamma-aminobütirik asit dahil çok sayıda nörotransmitterin genetik ifadesi 1,25-(OH)₂D ile düzenlenmektedir (Garcion ve ark., 2002). 1,25-(OH)₂D, hipokampal nöronlarda L tipi kalsiyum kanalı ekspresyonunu aşağı regüle ederek nöroproteksiyon sağlamaktadır (Brewer ve ark., 2001). D vitamininin merkezi sinir sisteminde sergilediği etkiler Şekil 4'te şematize edilmiştir.



Şekil 4. D vitamininin merkezi sinir sisteminde sergilediği etkiler. Vit D: D vitamini; VDR: D vitamini reseptörü; RXR retinoik asit reseptörü; VDRE: D vitamini duyarlı element; COMT: katekol-O-metiltransferaz; TPH2: triptofan hidroksilaz 2; L-VGCC: L tipi voltaj kapılı kalsiyum kanalı; PDIA3: protein disülfür izomeraz aile üyesi 3; CaMII: Ca²⁺/kaldmodulin bağımlı protein kinaz; PKA, protein kinaz A; PI3K, fosfatidilinositol-3-kinaz, p38MAPK, mitojenle ilişkili kinaz; p-gp: P-glikoprotein; LRP-1: düşük yoğunluklu lipoprotein; P75: P75 reseptörü (düşük afiniteli sinir büyüme faktörü reseptörü); Gadd45: büyüme durması ve DNA hasarı-indüklenebilir 45.

Uzun süreli D vitamini eksikliği, demans ve Alzheimer hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmektedir. D vitamininin nörobilişsel fonksiyonlardaki ve optimal beyin sağlığındaki yararlı rolüne ve Alzheimer hastalıklı popülasyonda hipovitaminöz D prevalansının yüksek olduğuna dair epidemiyolojik kanıtlar bulunmaktadır (Llewellyn ve ark., 2009; Gezen-Ak ve ark., 2014; Banerjee ve ark., 2015). Ratlarda serum D vitamini eksikliğinin daha büyük lateral serebral ventrikül ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Annweiler ve ark., 2013). D vitamininin makrofajların fagositozunu indükleyerek amiloid plaklarının temizlenmesini uyarabildiği ve primer kortikal nöronlarda amiloid kaynaklı sitotoksite, apoptoz ve enflamatuvar yanıtları azalttığı in vitro çalışmalar ile ortaya konulmuştur. D vitamini takviyesinin yaşlı insanlardaki bilişsel eksiklikleri hafifletebileceği, nöronal sağlığı ve homeostazı kontrol edebileceği ileri sürülmüştür (Mizwicki ve ark., 2012). 1,25-(OH)₂D'nin amiloid beta peptidinin fagositozunu uyararak amiloid

beta 42 birikimini hafifletme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (Masoumi ve ark., 2009). 1,25-(OH)₂D'nin periton içi enjeksiyonundan 24 saat sonra beyin dokusundan amiloid beta eliminasyonunun 1,3 kat arttığı bildirilmiştir (Ito ve ark., 2011). Amiloid öncül protein transgenik farelerde D3 vitamini ile zenginleştirilmiş diyetle beslemenin beyin dokusundaki amiloid plaklarda azalmaya neden olduğu belirlenmiş ve D3 vitamininden zenginleştirilmiş bir diyetin Alzheimer hastalarına fayda sağlayabileceği ileri sürülmüştür (Yu ve ark., 2011). Alzheimer hastalığı fare modelinde D vitamini takviyesinin zamana bağlı olarak nörojenezi desteklediği ve çalışma belleğini iyileştirdiği rapor edilmiştir (Morello ve ark., 2018).

E Vitamininin Alzheimer Hastalığındaki Rolü

Yağda çözünen, güçlü antioksidan etkiye sahip olan E vitamini, beyin dahil olmak üzere birçok dokunun ve organın gelişimi için önemli bir faktör olup hücre zarlarının bütünlüğünün korunmasında görev alır ve insanların günlük beslenme döngüsünde bulunması sağlık açısından oldukça önemlidir (Galli ve ark., 2017). Yaşlanma sırasında beyin dokusundaki oksidatif stresin arttığı ve Alzheimer hastalığı da dahil bir çok nörodejeneratif hastalığın başlamasını ve ilerlemesini tetiklediği bilinmektedir (Mariani ve ark., 2005). Bilişsel bozukluklar ile Alzheimer hastalığının karakteristiği olan davranışsal semptomlar, beyindeki kolinerjik nöronların kaybı ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir. Bu nedenle Alzheimer hastalığının tedavisine ilişkin stratejiler kolinerjik nöronal fonksiyonun artırılmasına ve spesifik antioksidanların uygulanması yoluyla nöroprotektif etkinin sağlanmasına odaklanmaktadır (Dysken ve ark., 2014). Yüksek plazma E vitamini seviyelerinin daha iyi bilişsel performans ile ilişkili olduğu bilimsel çalışmalarla ortaya konulmuştur. Antioksidan etkisi nedeniyle E vitamininin bilişsel azalmayı önleme veya geciktirme yeteneği, hem yaşlı popülasyonda hem de Alzheimer hastalarında yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir (Ortega ve ark., 2002; La Fata ve ark., 2014).

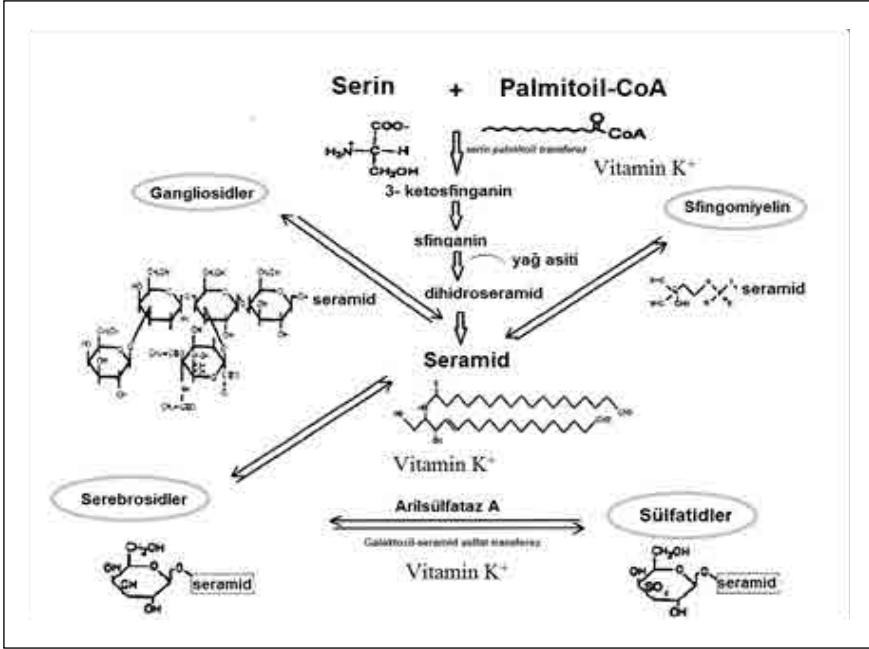
E vitamini takviyelerinin vasküler demansa karşı koruyucu olduğu, yaşlanmada bilişsel işlevi artırabileceği ve Alzheimer hastalarında E vitamininin faydalı olabileceği ileri sürülmüştür (Masaki ve ark., 2000). Alfa tokoferolün gerbil hipokampusundaki nöronları iskemik hasardan radikal temizleme etkisiyle koruduğu rapor edilmiştir (Hara ve ark., 1990). E Vitamininin Alzheimer hastalığı patolojisi üzerine etkilerini incelemek için yapılan ilk kontrollü çalışmalardan birinde 341 orta şiddette Alzheimer hastasına iki yıl boyunca günde 200 IU E vitamini takviyesinden sonra hastaların günlük yaşam aktivitelerinin bozulmasında hafifleme ve bakım ihtiyacında azalma gözlenmiş ve hastalığın ilerlemesini yavaşladığı tespit edilmiştir (Sano ve ark., 1997). Ayrıca E vitamini ve selenyumun, Alzheimer hastalığında bilişsel bozulmayı yavaşlatabilen tıbbi gıda bileşenleri olduğu savunulmaktadır (Kryscio ve ark., 2017). Alzheimer hastalığı transgenik fare modelinde, E vitamininin ana bileşeni olan alfa-tokoferolün oksidatif bir metaboliti olan α -tokoferol kinin uygulamasının amiloid beta oligomerlerini, nöroinflamasyonu

ve oksidatif stresi azaltarak uzamsal hafıza eksikliklerini iyileştirdiği rapor edilmiştir (Wang ve ark., 2016). Alzheimer hastalığı benzeri beyin amiloidozunun fare modelinde E vitamini takviyesinin lipit peroksidasyonunu baskılayarak amiloid beta birikimini ve davranış bozukluklarını önlediği gösterilmiştir (Conte ve ark., 2004).

K Vitamininin Alzheimer Hastalığındaki Rolü

Doğada bitkiler tarafından sentezlenebilen K1 (fillokinon) ve bakteriler tarafından sentezlenebilen K2 (menakinon) olmak üzere iki doğal formda bulunan K vitamini yağda çözünen bir vitamindir. Pıhtılaşma faktörlerinin belli glutamik asit birimlerinin karboksilasyonunda koenzim olarak işlev görmekte ve kanın pıhtılaşmasında görev alan protrombinin karaciğerde sentezini sağlamaktadır (Ferland, 2012; Schwalfenberg, 2017). Ayrıca, K3 (menadion) K vitamininin sentetik olarak üretilen türevidir. K vitamini, yalnızca kan pıhtılaşma faktörlerini değil, aynı zamanda glutamik asit (Glu) kalıntılarını gama-karboksilglutamik asite (Gla) dönüştüren gama-karboksilasyonun transasyon sonrası modifikasyonu yoluyla dokuya özgü K-vitamini-bağımlı proteinleri de aktive ettiği bilinen bir vitamindir. Ayrıca K2 formu, kalsiyum taşınmasında, damar duvarında kalsiyumun depolanmasının engellenmesinde, kemik mineral yoğunluğunu sürdürülmesinde rol oynamaktadır. Bu form, oksidatif hasara karşı koruyucu olup, enflamasyon süreçlerinde önemli fonksiyonlara sahiptir (Lamson & Plaza 2003; Alisi ve ark., 2019). Yetersiz gama-karboksilatlı K- vitamini-bağımlı proteinler, K vitamini yetersizliği için dokuya özgü duyarlı belirteçlerdir (Shiraki ve ark., 2015). Bazı bakteriler tarafından üretilen K2 formu fermente besin ürünlerinde de bulunmaktadır (Plaza & Lamson 2005, Shearer & Newman, 2008; Shearer ve ark., 2012; DiNicolantonio ve ark., 2015; Alam ve ark., 2016).

K vitamininin merkezi sinir sistemi ve beyinde bir rolü olduğu, bilişsel performans üzerinde etkin olup, yetersizliğinde bilişsel performans bozukluklarının ilerlediği bildirilmiştir (Alisi ve ark., 2019). K vitamininin beyin dokusundaki formunun çoğunlukla MK-4 olduğu belirtilmektedir. MK-4, daha çok orta beyin ve pons medullada bulunduğu ve bu bölgeler dışında daha az miktarlardada hipokampusta, serebellum, striatum gibi bölgelerde yer almaktadır (Carrie ve ark., 2004; 2011). K2 formuna, protein S ve Gas-6 gibi merkezi sinir sisteminde anti-enflamatuar, anti-apoptotik, miyelinizasyona yardımcı ve mitojenik etki gösteren proteinlerin γ -karboksilasyonunda ihtiyaç bulunmaktadır (Lamson & Plaza 2003; Alisi ve ark., 2019). K vitamininin, Gas-6 protein aktivasyonu yoluyla enflamasyon ve oksidatif hasara karşı koruma sağlayarak beyin hücrelerinin sağ kalım süresini artırdığı bilinmektedir (Shiraki ve ark., 2015). Beyindeki miyelin açısından zengin bölgelerde sfingolipid metabolizmasında yer alan çoklu enzimlerin düzenlenmesinde K vitamininin rolü bulunmaktadır (Denisova & Booth, 2005). Sfingolipid metabolizmasının düzenlenmesinde K vitamininin rolü Şekil 5'te şematize edilmiştir.



Şekil 5. Sfingolipid metabolizmasının düzenlenmesinde K vitamininin rolü.

K vitamininin, merkezi sinir sistemi nöron kültüründe yaşa bağlı sağkalımı teşvik edici aktivitesi olduğu belirlenmiştir (Nakajima ve ark., 1993). Filokinonun ve MK-4'ün PC12D hücrelerinde, sinir büyüme faktörü varlığında, protein kinaz A ile MAPK sinyal yollarının aracılık ettiği bir etkiyle nöron gelişimini teşvik ettiği gösterilmiştir (Tsang & Kamei, 2002). Bilimsel kanıtlar, K vitaminlerinin miyelinasyonu ve remiyelasyonu modüle ettiğini öne sürmektedir (Nystad ve ark., 2014; Popescu ve ark., 2018). Sınırlı sayıda da olsa, diyet K vitamini ile davranış ve biliş arasındaki ilişkiye odaklanan çalışmalar, bu vitaminin sinir sisteminde önemli etkiler sergilediğine işaret etmektedir. Yaşlılarda Alzheimer hastalığının erken aşamasında daha düşük K vitamini alımları gözlemlenmiştir (Presse ve ark., 2008). Bir grup sağlıklı bireyde, azalmış serum filokinon konsantrasyonlarının, azalmış epizodik hafıza performansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Presse ve ark., 2013). Alzheimer hastalarının, bilişsel olarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, daha düşük filokinon serum konsantrasyonları sergiledikleri gösterilmiştir (Sato ve ark., 2005). Diyetle takviye K vitamini alımı, K vitamini antagonistleri almayan yaşlı erişkinlere oranla daha az şiddetli öznel bellek şikayeti ile ilişkilendirilmiştir (Chouet ve ark., 2015; Soutif-Veillon ve ark., 2016). Bağırsak mikrobiyomu tarafından sentezlenen belirli menakinon izoformlarının, özellikle daha uzun zincirli olanların, biliş ile pozitif ilişkili olduğu ifade edilmektedir (McCann ve ark., 2019). Ratlarda, warfarinle indüklenen K vitamini eksikliğinin, bilişsel ve davranışsal bo-

zukluklar ve beyin sfingolipidlerindeki değişikliklerle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Tamadon-Nejad ve ark., 2018).

SONUÇ

Nörodejeneratif hastalıklar arasında ilk sırada yer alan Alzheimer tanısı alan birey sayısı ülkemizde ve dünyada gün geçtikçe artmaktadır. Alzheimer hastalığının ortaya çıkmasında genetik faktörlerin etkili olmasının yanında sağlıklı beslenme gibi riskli faktörlerin de önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Günümüzde, Alzheimer hastalığının tedavisine dair kesin bir protokol bulunmamaktadır. Bireylerin beslenme alışkanlıklarının sürekli bir değişim halinde olması ve bu değişimin son yıllarda hızlı bir şekilde artması Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların artmasına da neden olmaktadır. Yaşlanma süreci sonucunda oksidatif hasarın arttığı organizmada Alzheimer hastalığından korunmak için vitamin içeriği bakımından zengin sağlıklı beslenme modellerinin uygulanması başarı sağlamaktadır. Alzheimer hastalığının etiopatogenezinde A, B grubu, C, D, E ve K vitaminlerinin rol oynadığı bilinmektedir. A vitamini takviyesi Alzheimer hastalığındaki bilişsel bozukluğu hafifletmektedir. Alzheimer hastalarının homosistein değerlerinin yüksek, B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin düşük olduğu bildirilmektedir. B grubu vitaminlerin Alzheimer hastalığındaki bilişsel bozukluklarına olan etkisine dair bilimsel çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bir grup bilimsel çalışma, Alzheimer hastalığının önlenmesinde veya hastalığın ilerlemesinin baskılanmasında B grubu vitamin takviyelerinin önemli olduğunu vurgularken bir grup çalışmada önemli olmadığı ifade edilmektedir. C vitamini amiloid beta peptid birikimini engelleyerek, proenflamatuar genleri baskılayarak ve nöroinflamasyonu hafifleterek Alzheimer hastalığında nöroprotektif etkiler sergilemektedir. Alzheimer hastalığı ile uzun süreli D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Alzheimer hastalıklı popülasyonda hipovitamin D prevalansının yüksek olduğu bildirilmektedir. D vitamini takviyesinin yaşlı insanlardaki bilişsel eksiklikleri hafifletebileceği, nöronal sağlığı ve homeostazı kontrol edebileceği ileri sürülmektedir. Vasküler demansa karşı koruyucu olan ve yaşlanmada bilişsel işlevi artıran E vitamininin Alzheimer hastalarında takviyesi tavsiye edilmektedir. Bilişsel performans üzerinde etkin olan K vitamininin yetersizliğinde bilişsel performans bozuklukları ilerlemektedir. Diyetle takviye K vitamini alımı daha az şiddetli öznel bellek şikayeti ile ilişkilidir. Vitaminlerin, antioksidan, antiinflamatuvar, nöroprotektif etkiler sergileyerek Alzheimer hastalığına karşı koruyucu olduğu kanıtlanmış olup bu hastalığın tedavi seçeneklerinde diyetle vitamin takviyelerinin yarar sağladığı bilimsel çalışmalar ile gösterilmiştir. Alzheimer hastalığının engellenmesinde ve tedavisinde uygulanacak doğru beslenme yaklaşımları ile ilgili daha fazla bilimsel çalışma yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır. Finansal destekte bulunan kişi ya da kuruluş yoktur.

Yazar Katkısı:

Seçil Müderrisoğlu: Fikir ve yazım aşamasında

Gül Fatma Yarım: Fikir ve yazım aşamasında

KAYNAKLAR

- Agus, D. B, Gambhir, S. S., Pardridge W. M., Spielholz. C., Baselga, J., Vera, J. C., Golde, D. W. (1997). Vitamin C crosses the blood-brain barrier in the oxidized form through the glucose transporters. *J Clin Invest*, 100(11), 2842-2848.
- Aisen, P. S., Schneider, L. S, Sano, M., Diaz-Arrastia, R., van Dyck, C. H., Weiner, M. F., Bottingli, T., Jin, S., Stokes, K. T., Thomas, R. G., Thal, L. J. (2008). Alzheimer Disease Cooperative Study. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 300(15), 1774-1783.
- Alam, P., Chaturvedi, S. K., Siddiqi, M. K., Rajpoot, R. K., Ajmal, M. R., Zaman, M., Khan, R. H. (2016). Vitamin K3 inhibits protein aggregation: implication in the treatment of amyloid diseases. *Sci Rep*, 6, 26759.
- Alisi L., Cao, R., De Angelis, C., Cafolla, A., Caramia, F., Cartocci, G., Librando, A., Fiorelli, M. (2019). The relationships between vitamin K and cognition: a review of current evidence. *Front Neurol*, 10, 239.
- An, Y., Feng, L., Zhang, X., Wang, Y., Wang, Y., Tao, L., Qin, Z., Xiao, R. (2019). Dietary intakes and biomarker patterns of folate, vitamin B6, and vitamin B12 can be associated with cognitive impairment by hypermethylation of redox-related genes NUDT15 and TXNRD1. *Clin Epigenetics*, 11(1), 139.
- Anweiler, C. & Beauchet, O. (2011). Vitamin D-mentia: randomized clinical trials should be the next step. *Neuroepidemiology*, 37(3-4), 249-258.
- Anweiler, C., Llewellyn, D. J., Beauchet, O. (2013). Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(3), 659-674.
- Banerjee, A., Khemka, V. K., Ganguly, A., Roy, D., Ganguly, U., Chakrabarti, S. (2015). Vitamin D and Alzheimer's Disease: Neurocognition to Therapeutics. *Int J Alzheimers Dis*, 2015, 192747.
- Bano, S. & Parihar, M. S. (1997). Reduction of lipid peroxidation in different brain regions by a combination of alpha-tocopherol and ascorbic acid. *J Neural Transm (Vienna)*, 104(11-12), 1277-1286.
- Basambombo, L. L., Carmichael, P. H., Côté, S., Laurin D. (2017). Use of vitamin E and C supplements for the prevention of cognitive decline. *Ann Pharmacother*, 51(2), 118-124.
- Bivona, G., Gambino, C.M., Iacolino, G., Ciaccio, M. (2019). Vitamin D and the nervous system. *Neurol Res*, 41, 827-835.
- Bourdel-Marchasson, I., Delmas-Beauvieux, M. C., Peuchant, E., Richard-Harston, S., Decamps, A., Reignier, B., Emeriau, J. P., Rainfray, M. (2001). Antioxidant defences and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished elderly Alzheimer patients. *Age Ageing*, 3, 235-241.
- Brewer, L. D., Thibault, V., Chen, K. C., Langub, M. C., Landfield, P. W., Porter, N. M. (2001). Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci*, 21(1), 98-108.
- Brown, J., Bianco, J. I., McGrath, J. J., Eyles, D. W. (2003). 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett*, 343(2), 139-143.
- Carlberg, C. (2017). Endocrine functions of vitamin D. *Mol Cell Endocrinol*, 453, 1-2.
- Carrie, I., Belanger, E., Portoukalian, J., Rochford J., Ferland, G. (2011). Lifelong low-phyloquinone intake is associated with cognitive impairments in old rats. *J Nutr*, 141(8), 1495-1501.
- Carrie, I., Portoukalian, J., Vicaretti, R., Rochford, J., Potvin, S., Ferland, G. (2004). Menaquinone-4 concentration is correlated with sphingolipid concentrations in rat brain. *J Nutr*, 134(1), 167-172.
- Chouet, J., Ferland, G., Féart, C., Rolland, Y., Presse, N., Boucher, K., Barberger-Gateau P., Beauchet O., Anweiler

- C. (2015). Dietary vitamin K intake is associated with cognition and behaviour among geriatric patients: the CLIP study. *Nutrients*, 7, 6739-6750.
- Conte, V., Uryu, K., Fujimoto, S., Yao, Y., Rokach, J., Longhi, L., Trojanowski, J. Q., Lee, V. M., McIntosh, T. K., Praticò, D. (2004). Vitamin E reduces amyloidosis and improves cognitive function in Tg2576 mice following repetitive concussive brain injury. *J Neurochem*, 90(3), 758-764.
- Corcoran, J. P., So, P. L., Maden, M. (2004). Disruption of the retinoid signalling pathway causes a deposition of amyloid beta in the adult rat brain. *Eur J Neurosci*, (4), 896-902.
- Cui, X., Gooch, H., Petty, A., McGrath, J. J., Eyles, D. (2017). Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions. *Mol Cell Endocrinol*, 453, 131-143.
- Dangour, A. D., Whitehouse PJ, Rafferty K, Mitchell SA, Smith L, Hawkesworth S, Vellas B. (2010). B-vitamins and fatty acids in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: a systematic review. *J Alzheimers Dis*, 22(1), 205-224.
- Denisova, N. A., Booth, SL. (2005). Vitamin K and sphingolipid metabolism: evidence to date. *Nutr Rev*, 63(4), 111-121.
- Diesel, B., Radermacher, J., Bureik, M., Bernhardt, R., Seifert, M., Reichrath, J., Fischer, U., Meese, E. (2005). Vitamin D (3) metabolism in human glioblastoma multiforme: functionality of CYP27B1 splice variants, metabolism of calcidiol, and effect of calcitriol. *Clin Cancer Res*, 11(15), 5370-5380.
- DiNicolantonio, J. J., Bhutani, J., O'Keefe, J. H. (2015). The health benefits of vitamin K. *Open Heart*, 2(1), e000300.
- Douaud, G., Refsum, H., de Jager, C. A., Jacoby, R., Nichols, T. E., Smith, S. M., Smith, A. D. (2013). Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(23), 9523-9528.
- Durga, J., van Boxtel, M. P., Schouten, E. G., Kok, F. J., Jolles, J., Katan, M. B., Verhoef, P. (2007). Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet*, 369(9557), 208-216.
- Eyles, D. W., Smith, S., Kinobe, R., Hewison, M., McGrath, J. J. (2005). Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*, 1, 21-30.
- Ferland, G. (2012). The discovery of vitamin K and its clinical applications. *Ann Nutr Metab*, 61(3), 213-218.
- Flicker, L., Martins, R. N., Thomas, J., Acres, J., Taddei, K., Vasikaran, S. D., Norman, P., Jamrozik, K., Almeida O. P. (2008). B-vitamins reduce plasma levels of beta amyloid. *Neurobiol Aging*, 29(2), 303-305.
- Fuso, A., Seminara, L., Cavallaro, R. A., D'Anselmi, F., Scarpa, S. (2005). S-adenosylmethionine/homocysteine cycle alterations modify DNA methylation status with consequent deregulation of PS1 and BACE and beta-amyloid production. *Mol Cell Neurosci*, (1), 195-204.
- Galli, F., Azzi, A., Birringer, M., Cook-Mills, J. M., Eggersdorfer, M., Frank, J., Cruciani, G., Lorkowski, S., Özer, N. K. (2017). Vitamin E: Emerging aspects and new directions. *Free Radic Biol Med*, 102, 16-36.
- Garcion, E., Wion-Barbot, N., Montero-Menei, C. N., Berger, F., Wion, D. (2002). New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*, 3, 100-105.
- Gezen-Ak, D., Yilmazer, S., Dursun, E. (2014). Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis. *J Alzheimers Dis*, 40(2), 257-269.
- Goncalves, M. B., Clarke, E., Hobbs, C., Malmqvist, T., Deacon, R., Jack, J., Corcoran, J. P. (2013). Amyloid β inhibits retinoic acid synthesis exacerbating Alzheimer disease pathology which can be attenuated by a retinoic acid receptor α agonist. *Eur J Neurosci*, 37(7), 1182-1192.
- Granger, M., Eck, P. (2018). Dietary Vitamin C in Human Health. *Adv Food Nutr Res*, 83, 281-310.
- Grimm, M. O., Mett, J., Hartmann, T. (2016). The impact of vitamin e and other fat-soluble vitamins on Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 17(11), 1785.
- Gromova, O. A., Torshin, I. Y., Pronin, A. V., Kilchevsky M. A. (2017). Synergistic application of zinc and vitamin C to support memory, attention and the reduction of the risk of the neurological diseases. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 117(7), 112-119.
- Groves, N. J., McGrath, J. J., Burne, T. H. (2014). Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu Rev Nutr*, 34, 117-141.
- Han, Q. Q., Shen, T. T., Wang, F., Wu, P. F., Chen, J. G. (2018). Preventive and therapeutic potential of vitamin c in mental disorders. *Curr Med Sci*, 38(1), 1-10.
- Hara, H., Kato, H., Kogure, K. (1990). Protective effect of alpha-tocopherol on ischemic neuronal damage in the gerbil hippocampus. *Brain Res*, 510(2), 335-338.
- Harrison, F. E., May, J. M. (2009). Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radic Biol Med*, 46(6), 719-730.

- Holick, M. F. (2015). Vitamin D and brain health: the need for vitamin D supplementation and sensible sun exposure. *J Intern Med*, 277(1), 90-93.
- Ito, S., Ohtsuki, S., Nezu, Y., Koitabashi, Y., Murata, S., Terasaki, T. (2011). $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ enhances cerebral clearance of human amyloid- β peptide(1-40) from mouse brain across the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS*, 8(8), 20.
- Jiménez-Jiménez, F. J., Molina, J. A., de Bustos, F., Ortíz-Pareja, M., Benito-León, J., Tallón-Barranco, A., Gasalla, T., Porta, J., Arenas, J. (1999). Serum levels of beta-carotene, alpha-carotene and vitamin A in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, (4), 495-497.
- Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., Small, G. W., Miller, B., Stevens, J. C. (2001). Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56(9), 1143-1153.
- Koryakina, A., Aeberhard, J., Kiefer, S., Hamburger, M., Küenzi, P. (2009). Regulation of secretases by all-trans-retinoic acid. *FEBS J*, 276(9), 2645-2655.
- Kruman, I. I., Culmsee, C., Chan, S. L., Kruman, Y., Guo, Z., Penix, L., Mattson, M. P. (2000). Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci*, 20(18), 6920-6926.
- Kryscio, R. J., Abner, E. L., Caban-Holt, A., Lovell, M., Goodman, P., Darke, A. K., Yee, M., Crowley, J., Schmitt, F. A. (2017). Association of antioxidant supplement use and dementia in the prevention of Alzheimer's disease by vitamin E and selenium trial (PREADViSE). *JAMA Neurol*, 74, 567-573.
- La Fata, G., Weber, P., Mohajeri, M. H. (2014). Effects of vitamin E on cognitive performance during ageing and in Alzheimer's disease. *Nutrients*, 6(12), 5453-5472.
- Lam, D. K., Daniel, P. M. (1986). The influx of ascorbic acid into the rat's brain. *Q J Exp Physiol*, 71(3), 483-489.
- Lamson, D. W., Plaza, S. M. (2003). The anticancer effects of vitamin K. *Altern Med Rev*, 8(3), 303-318.
- Lane, M. A., Bailey, S. J. (2005). Role of retinoid signalling in the adult brain. *Prog Neurobiol*, 75(4), 275-293.
- Llewellyn, D. J., Langa, K. M., Lang, I. A. (2009). Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 3, 188-195.
- Ma, F., Wu, T., Zhao, J., Ji, L., Song, A., Zhang, M., Huang, G. (2017). Plasma homocysteine and serum folate and vitamin B12 levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A Case-Control Study. *Nutrients*, 9(7), pii: E725.
- Mariani, E., Polidori, M. C., Cherubini, A., Mecocci, P. (2005). Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: an overview. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 827(1), 65-75.
- Masaki, K. H., Losonczy, K. G., Izmirlian, G., Foley, D. J., Ross, G. W., Petrovitch, H., Havlik, R., White, L. R. (2000). Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology*, 54(6), 1265-1272.
- Masoumi, A., Goldenson, B., Ghirmal, S., Avagyan, H., Zaghi, J., Abel, K., Zheng, X., Espinosa-Jeffrey, A., Mahanian, M., Liu, P. T., Hewison, M., Mizwickie, M., Cashman, J., Fiala, M. (2009). $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*, 17(3), 703-717.
- McCann, A., Jeffery, I. B., Oulias, B., Ferland, G., Fu, X., Booth, S. L., Tran, T. T. T., O'Toole, P. W., O'Connor, E. M. (2019). Exploratory analysis of covariation of microbiota-derived vitamin K and cognition in older adults. *Am J Clin Nutr*, 110(6), 1404-1415.
- Medrano, M., Carrillo-Cruz, E., Montero, I., Perez-Simon, J. A. (2018). Vitamin D: Effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. *Int J Mol Sci*, 19(9), 2663.
- Min, J. Y., Min, K. B. (2014). Serum lycopene, lutein and zeaxanthin, and the risk of Alzheimer's disease mortality in older adults. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 37(3-4), 246-256.
- Mizwicki, M. T., Menegaz, D., Zhang, J., Barrientos-Durán, A., Tse, S., Cashman, J. R., Griffin, P. R., Fiala, M. (2012). Genomic and nongenomic signaling induced by $1\beta,25$ (OH)₂-vitamin D₃ promotes the recovery of amyloid β phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages. *J Alzheimers Dis*, 29(1), 51-62.
- Monacelli, F., Acquarone, E., Giannotti, C., Borghi, R., Nencioni, A. (2017). Vitamin C, aging and Alzheimer's disease. *Nutrients*, 9(7), pii: E670.
- Morello, M., Landel, V., Lacassagne, E., Baranger, K., Annweiler, C., Féron, F., Millet, P. (2018). Vitamin D improves neurogenesis and cognition in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 55(8), 6463-6479.
- Morris, M. S. (2003). Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, (7), 425-428.

- Morris M. C., Evans D. A., Schneider J. A., Tangney C. C., Bienias J. L., Aggarwal N. T. (2006). Dietary folate and vitamins B-12 and B-6 not associated with incident Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 9(4), 435-443.
- Nakajima, M., Furukawa, S., Hayashi, K., Yamada, A., Kawashima, T., Hayashi, Y. (1993). Age-dependent survival-promoting activity of vitamin K on cultured CNS neurons. *Brain Res Dev Brain Res*, 73(1), 17-23.
- Nolan, J. M., Loskutova, E., Howard, A., Mulcahy, R., Moran, R., Stack, J., Bolger, M., Coen, R. F., Dennison, J., Akuffo, K. O., Owens, N., Power, R., Thurnham, D., Beatty, S. (2015). The impact of supplemental macular carotenoids in Alzheimer's disease: a randomized clinical trial. *J Alzheimers Dis*, 44(4), 1157-1169.
- Nystad, A. E., Wergeland, S., Aksnes, L., Myhr, K. M., Bø, L., Torkildsen, O. (2014). Effect of high-dose 1,25 dihydroxyvitamin D3 on remyelination in the cuprizone model. *APMIS*, 122(12), 1178-1186.
- Olajide, O. J., Yawson, E. O., Gbadamosi, I. T., Arogundade, T. T., Lambe, E., Obasi, K., Lawal, I. T., Ibrahim, A., Ogunrinola, K. Y. (2017). Ascorbic acid ameliorates behavioural deficits and neuropathological alterations in rat model of Alzheimer's disease. *Environ Toxicol Pharmacol*, 50, 200-211.
- Ortega, R. M., Requejo, A. M., López-Sobaler, A. M., Andrés, P., Navia, B., Perea, J. M., Robles, F. (2002). Cognitive function in elderly people is influenced by vitamin E status. *J Nutr*, 132(7), 2065-2068.
- Perrig, W. J., Perrig, P., Stähelin, H. B. (1997). The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc*, (6), 718-724.
- Plaza, S. M., Lamson, D. W. (2005). Vitamin K2 in bone metabolism and osteoporosis. *Altern Med Rev*, 10(1), 24-35.
- Popescu, D. C., Huang, H., Singhal, N. K., Shriver, L., McDonough, J., Clements, R. J., Freeman, E. J. (2018). Vitamin K enhances the production of brain sulfatides during remyelination. *PLoS One*, 13(8), e0203057.
- Presse, N., Belleville, S., Gaudreau, P., Greenwood, C. E., Kergoat, M. J., Morais, J. A., Payette, H., Shatenstein, B., Ferland, G. (2013). Vitamin K status and cognitive function in healthy older adults. *Neurobiol Aging*, 34(12), 2777-2783.
- Presse, N., Shatenstein, B., Kergoat, M. J., Ferland, G. (2008). Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of Alzheimer's disease. *J Am Diet Assoc*, 108(12), 2095-2099.
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., Porcellini, E., Licastro, F. (2005). Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*, 82(3), 636-643.
- Reinhardt, S., Grimm, M. O., Stahlmann, C., Hartmann, T., Shudo, K., Tomita, T., Endres, K. (2016). Rescue of hypovitaminosis A induces non-amyloidogenic amyloid precursor protein (APP) processing. *Curr Alzheimer Res*, 13(11), 1277-1289.
- Rinaldi, P., Polidori, M. C., Metastasio, A., Mariani, E., Mattioli, P., Cherubini, A., Catani, M., Cecchetti, R., Senin, U., Mecocci, P. (2003). Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 24(7), 915-919.
- Robinson, N., Grabowski, P., Rehman, I. (2018). Alzheimer's disease pathogenesis: Is there a role for folate? *Mech Ageing Dev*, 174, 86-94.
- Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R. G., Klauber, M. R., Schafer, K., Grundman, M., Woodbury, P., Growdon, J., Cotman, C. W., Pfeiffer, E., Schneider, L. S., Thal, L. J. (1997). A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med*, 336(17), 1216-1222.
- Sato, Y., Honda, Y., Hayashida, N., Iwamoto, J., Kanoko, T., Satoh, K. (2005). Vitamin K deficiency and osteopenia in elderly women with Alzheimer's disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 86(3), 576-581.
- Schwalfenberg, G. K. (2017). Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. *J Nutr Metab*, 2017, 6254836.
- Seshadri, S., Beiser, A., Selhub, J., Jacques, P. F., Rosenberg, I. H., D'Agostino, R. B., Wilson, P. W., Wolf, P. A. (2002). Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 346(7), 476-483.
- Shearer, M. J., Fu, X., Booth, S. L. (2012). Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Adv Nutr*, 3(2), 182-195.
- Shearer, M. J., Newman, P. (2008). Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost*, 100(4), 530-547.
- Shiraki, M., Tsugawa, N., Okano, T. (2015). Recent advances in vitamin K-dependent Gla-containing proteins and vitamin K nutrition. *Osteoporos Sarcopenia*, 1(1), 22-38.
- Sil, S., Ghosh, T., Gupta, P., Ghosh, R., Kabir, S. N., Roy A. (2016). Dual role of vitamin C on the neuroinflammation mediated neurodegeneration and memory impairments in colchicine induced rat model of Alzheimer disease. *J Mol Neurosci*, 60(4), 421-435.

- Smith, A. D., Smith, S. M., de Jager, C. A., Whitbread, P., Johnston, C., Agacinski, G., Oulhaj, A., Bradley, K. M., Jacoby, R., Refsum, H. (2010). Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 5(9), e12244.
- Sodhi, R. K., Singh, N. (2014). Retinoids as potential targets for Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav*, 120, 117-23.
- Soutif-Veillon, A., Ferland, G., Rolland, Y., Presse, N., Boucher, K., Féart, C., Annweiler, C. (2016). Increased dietary vitamin K intake is associated with less severe subjective memory complaint among older adults. *Maturitas*, 93, 131-136.
- Swaminathan, A., Jicha, G. A. (2014). Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia. *Front Aging Neurosci*, 6, 282.
- Tamadon-Nejad, S., Ouliass, B., Rochford, J., Ferland, G. (2018). Vitamin K deficiency induced by warfarin is associated with cognitive and behavioral perturbations, and alterations in brain sphingolipids in rats. *Front Aging Neurosci*, 16(10), 213.
- Tarawneh, R., Holtzman, D. M. (2012). The clinical problem of symptomatic Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Cold Spring Harb Perspect Med*, (5), a006148.
- Troesch, B., Weber, P., Mohajeri, M. H. (2016). Potential links between impaired one-carbon metabolism due to polymorphisms, inadequate B-vitamin status, and the development of Alzheimer's disease. *Nutrients*, 8(12), 803.
- Tsang, CK, Kamei, Y. (2002). Novel effect of vitamin K(1) (phylloquinone) and vitamin K(2) (menaquinone) on promoting nerve growth factor-mediated neurite outgrowth from PC12D cells. *Neurosci Lett*, 323(1), 9-12.
- Wang, S. W., Yang, S. G., Liu, W., Zhang, Y. X., Xu, P. X., Wang, T., Ling, T. J., Liu, R. T. (2016). Alpha-tocopherol quinone ameliorates spatial memory deficits by reducing beta-amyloid oligomers, neuroinflammation and oxidative stress in transgenic mice with Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*, 296, 109-117.
- Yu, J., Gattoni-Celli, M., Zhu, H., Bhat, N. R., Sambamurti, K., Gattoni-Celli, S., Kindy, M. S. (2011). Vitamin D3-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of A β PP transgenic mice. *J Alzheimers Dis*, 25(2), 295-307.
- Zeng, J., Chen, L., Wang, Z., Chen, Q., Fan, Z., Jiang, H., Wu, Y., Ren, L., Chen, J., Li, T., Song, W. (2017). Marginal vitamin A deficiency facilitates Alzheimer's pathogenesis. *Acta Neuropathol*, 133(6), 967-982.
- Zhang, D. M., Ye, J. X., Mu, J. S., Cui, X. P. (2017). Efficacy of vitamin B supplementation on cognition in elderly patients with cognitive-related diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, (1), 50-59.