

## AZ ALZHEIMER-KÓR MINT VILÁGMÉRETŰ NÉPBETEGSÉG ALZHEIMER'S DISEASE AS A WORLDWIDE PUBLIC HEALTH PROBLEM

MAGDA ANTAL<sup>1</sup>, SZABOLCS PÉTER<sup>2</sup>, MANFRED EGGERSDORFER<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet / National Institute of Nutrition (nyugalmazott főosztályvezető)

<sup>2</sup> DSM Nutritional Products Ltd., Wurmisweg, Svájc

<sup>3</sup> University Medical Center Groningen, University of Groningen, Hollandia

Anyanyelvi másodközlés Angolul megjelent: Antal M, Péter S, Eggersdorfer M. Alzheimer's Disease: An Epidemiologic Disaster From Nutritional Perspective. J Nutrition Health Food Sci 2017;5(1):1-14.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15226/jnhfs.2016.00184>

DOI: 10.29179/EgTud.2018.3-4/58-81

### Összefoglalás:

Az Alzheimer-kór (AK) progresszív, multifaktoriális eredetű, jelenleg gyógyíthatatlan neurodegeneratív betegség, melynek incidenciája és prevalenciája világszerte nő a korosodó népességben. A gyógyszerkészítmények fejlődése mellett alternatív megoldásokra is szükség van, mind a prevenció, mind a kezelés érdekében. Ezen irodalmi összefoglaló fő célja a módosítható és nem módosítható kockázati tényezők ismertetése, beleértve a táplálkozást is. Számos randomizált, standardizált vizsgálat szerint egyes tápanyagok csökkentik az AK kifejlődését és segítik a kognitív funkciók fenntartását. Az AK kórtünetei közül, mint a neuronok gyulladása és elhalása, a glükózanyagcsere zavara és a homocisztein akkumulációja többé-kevésbé kivédhető a táplálkozással. A kezdeti lépéseket a szakemberek már megtették, ugyanakkor még várat magára az egymással ellentmondó eredmények feloldása és az újabb eredmények birtokában egy optimális táplálkozási irányelv kidolgozása.

**Kulcsszavak:** Alzheimer-kór, kockázati tényezők, táplálkozás, diabétesz, elhízás, ajánlások

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY  
HEALTH SCIENCE

2018;62(3-4): 58-81

Levelezési cím/Correspondence:

Közlésre érkezett:

2018. június 6.

Dr. Antal Magdolna

Submitted:

6 June 2018

1133 Budapest, Pannónia u. 66.

Elfogadva:

2018. június 25.

[antalmagda@gmail.com](mailto:antalmagda@gmail.com)

Accepted:

25 June 2018

**Abstract:**

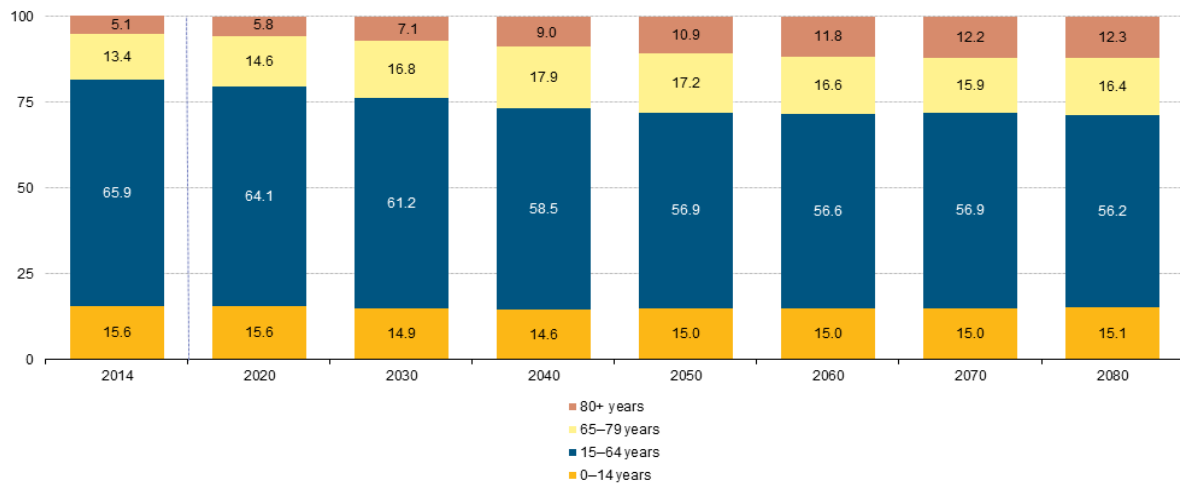
Alzheimer's disease (AD) is a progressive, multifactorial untreatable neurodegenerative disease with increasing incidence and prevalence worldwide in the aging societies. Besides the pharmaceutical drug development, there is also a need for alternative solutions both in prevention and in treatment. The aim of this review is to describe the modifiable and non-modifiable risk factors of AD, including nutrition and diet. Several randomized trials have already demonstrated promising results for certain nutrients to decrease the risk of developing AD and maintaining cognitive performance. Moreover, symptoms of AD such as neuroinflammation, glucose dysregulation, homocystein accumulation and neuronal loss can be considerably influenced by nutrition.

**Keywords:** Alzheimer's disease, risk factors, nutrition, diabetes, obesity, recommendations

## Bevezetés

Az ENSZ számításai alapján a Föld lakóinak száma 2016-ban meghaladta a 7,4 milliárdot, míg ez a szám 1986-ban mindössze 5 milliárd volt. A népesség növekedésével párhuzamosan az elöregedés is nő. A 65 évnél idősebbek aránya 1950-ben 5%, 2015-ben 8% volt és 2050-re 16%-ra becsülik (1).

Az EU 28 országában a helyzet még rosszabb, mint ahogy azt az ábra is szemlélteti (1. ábra) (2).



(\* 2020-80: projections (EUROPOP2013).  
Source: Eurostat (online data codes: demo\_gind and proj\_13npms)

**1. ábra** Lakosságstruktúra fő korcsoportonként; EU28, 2014–80 (a teljes lakosság %-ában)

**Figure 1:** Population structure by major age groups, EU-28, 2014–80 (% of total population)

A WHO adatai szerint a születéskor várható átlagos élettartam 71,4 év. Az egyes országok és nemek között azonban jelentős különbségek vannak. Míg a nők/férfiak várható átlagos élettartama Japánban 86,8/80,5 év, Ausztriában 83,9/79,0, az USA-ban 81,6/76,9, Magyarországon 79,1/72,3 év. Az egészségben eltöltött évek pedig 8-10 évvel rövidebbek (3). Az egészséges idősokban a test és az agy működése lelassul, de az értelmi képesség nem változik. Mindemellett a kor előrehaladtával számos esetben nő a szellemi hanyatlás, az értelmi leépülés, melynek több formája van, összességében demenciának nevezik. A progresszív kognitív deficit és a napi tevékenységek érintettsége az Alzheimer-kórban (AK) nyilvánul meg leggyakrabban. A demenciás esetek 60-70%-át az AK képviseli (4). Napjainkban mintegy 35 millió ember szenved AK-ban, de számuk megnégyszereződhet 2050-re. Míg a jelenleg domináns betegségek mortalitása számottevően csökkent 2000-2013 között, így a HIV, a stroke, a szívbetegségek, a prosztataadenoma, a mellrák mortalitása 52, 23, 14, 11 és 2%-kal csökkent, addig az AK mortalitása 71%-kal nőtt (5). Az AK prevalenciája a korral együtt nő, az USA-ban például 2016-ban a következő módon alakult: <65 év: 4%; 65-74 év: 15%; 75-84 év: 43%; 85+év 38% (5).

## Az Alzheimer-kór definíciója

A betegség neve Alois Alzheimer-től származik, aki mintegy száz évvel ezelőtt írta le a kór jellemző tüneteit (6). Az AK progresszív neurodegeneratív kórkép, a gondolkodás és a megismerés (kognitív funkció) beszűkülésével, magatartás-változással, elbutulással (demencia), majd gyors biológiai leépüléssel jár. Kórszövettanilag jellemző a neuronok degenerációja, elhalása az agyban. A neuronokban neurofibrilláris kötegek (kötegekbe rendeződött hiperfoszforilált fehérjék) a sejteken kívül béta-amyloid plakkok mutathatók ki. Az idegsejtek és a szinapszisok csökkenése miatt egyes agyterületek elsorvadnak (atrófia). A sejtpusztulás jellemzően a halántéklebenyben (lobus temporalis), a fali lebenyben (lobus parietalis) és a homloklebenyben (lobus frontalis) következik be. A sorvadás miatt makroszkopikusan az agytekervények elkeskenyednek, a köztük lévő barázdák (sulcus) kiszélesednek. A képalkotó vizsgálatok (PET, MRI) in vivo is igazolják a változásokat (5–10). A betegség eredetét illetően számos teória ismert, a pontos ok azonban mindmáig ismeretlen.

## Kórtünetek

A kór lefolyása általában hosszú, melynek során a kognitív funkciók (emlékezet, végrehajtó műveletek, beszédzavar, hely- és térfelismerés) progresszív károsodása mellett egyéb, nem kognitív tünetek (szorongás, depresszió, téveszmék, nyugtalanság, fokozott mozgáskényszer, agresszivitás, személyiségváltozás) és más neurológiai tünetek (járászavar, vegetatív zavarok) is egyre súlyosabb formában jelentkeznek. A kórfolyamatban három fokozatot szokás elkülöníteni, jóllehet ezek nem választhatók szét élesen (1. táblázat) (11).

### I. TÁBLÁZAT. Az Alzheimer-kór stádiumai

#### **Enyhe Alzheimer-kór (2-4 évig tartó korai szakasz)**

Ebben az állapotban a beteg képes az önálló életvitelre. Tud dolgozni, vezetni és aktív társadalmi életet élni. Ugyanakkor számos jel utalhat a betegségre:

szavak keresgélése

nehezen jegyez meg neveket

a megszokott feladatok elvégzése nehezebbé válik

a frissen olvasottak gyors elfelejtése

tárgyak elvesztése, elszórása

növekvő gondok a tervezéssel és a szervezéssel kapcsolatban

#### **Kifejlődő Alzheimer-kór (2-10 évig tartó középső szakasz)**

A beteg egyre inkább rászorul a szakszerű segítségre. Tünetek lehetnek:

élettörténeti események elfelejtése

erős emocionális ingadozások, különösen szellemileg vagy társadalmilag kihívást jelentő helyzetekben

lakcím, telefonszám elfelejtése

zavarodottság a tartózkodási hellyel és az ottlét okával kapcsolatban

nehézségek az időjárásnak megfelelő öltözék kiválasztásában

ürítési problémák

alvási szokások megváltozása

elkóborlás és elveszés

személyiség- és magatartás-változások

#### **Súlyos Alzheimer-kór (1-3 évig tartó végső szakasz)**

A memória és a kognitív készségek tovább romlanak, a személyiség megváltozik és a mindennapi tevékenységek ellátásához nélkülözhetetlen a külső segítség.

friss tapasztalatok, élethelyzetek reflektálatlanok maradnak

a fizikális tevékenységek (séta, ülés, nyelés stb.) egyre komolyabb gondot okoznak  
folyamatosan növekvő kommunikációs nehézségek  
fokozott fertőzésveszély (tüdőgyulladás)

Forrás: [https://www.alz.org/alzheimers\\_disease\\_stages\\_of\\_alzheimers.asp](https://www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp)

**TABLE 1: Stages of Alzheimer's disease**

**Mild Alzheimer's disease (early-stage) lasts for 2-4 years**

In the early stages of AD the patient may function independently

Difficulty by performing tasks in social or work settings

Forgetting text that one has just read

Losing or misplacing objects

Increasing problems with planning or organizing

**Moderate Alzheimer's disease (middle-stage) lasts for 2-10 years**

As the disease progresses, the patient will require a greater level of care

- Forgetting events or own personal history

- Feeling unpredictable or withdrawn in socially or mentally challenging situations

- Unable to recall own address or phone number

- Confusion about present time and location

- Need for help choosing proper clothing for the season or occasion

- Trouble controlling bladder and bowels

- Changes in sleep patterns (e.g. sleeping during the day and becoming restless at night)

- Increased risk of wandering and becoming lost

- Personality and behavioral changes (incl. suspiciousness and delusions, compulsive, repetitive behaviour etc.)

**Severe Alzheimer's disease (late stage) lasts for 1-3+ years**

As memory and cognitive skills continue to worsen, personality changes may occur and patients need extensive help with daily activities

Full-time assistance needed with daily personal care

Lose awareness of recent experiences and surroundings

High levels of assistance required with daily activities and personal care

Experience changes in physical abilities (incl. the ability to walk, sit, swallow)

Increasing difficulty communicating

Vulnerable to infections, esp. pneumonia

## Rizikótényezők és védőfaktorok

A rizikótényezők két csoportba oszthatók: egy részük nem befolyásolható, más részük valószínűleg módosítható (12).

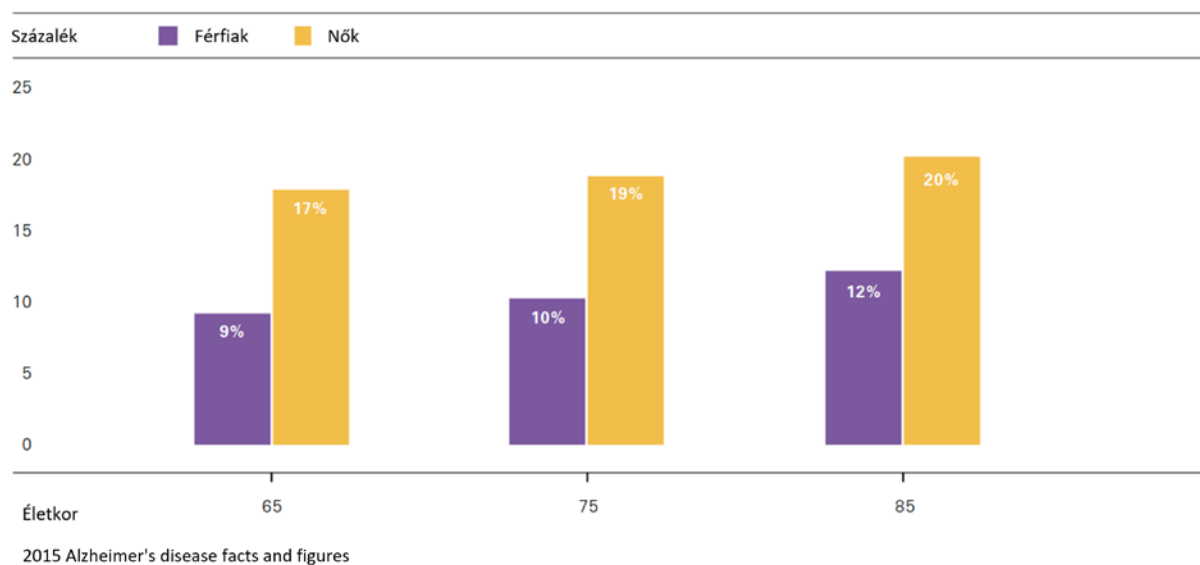
### *Nem befolyásolható kockázati tényezők*

#### *Életkor*

A korral nem szükségszerűen jár együtt az AK, de ez a legerősebb független kockázati tényező, jóllehet már a negyvenes, ötvenes éveiket élőkben is előfordulhat, de 65 év felett az AK kialakulásának veszélye folyamatosan nő (5).

#### *Nemek*

A nemi szteroid hormonok csökkenése mind a férfiakban, mind a nőkben az AK kockázati tényezője. A Framingham-tanulmány alapján a változást a 2. ábra szemlélteti (5).



**2. ábra** Az Alzheimer-kór kialakulásának kockázata életkor és nem szerint (a Framingham-vizsgálat alapján).

**Figure 1:** Risk of Alzheimer's disease according to age and sex (based on Framingham study)

Az ösztrogének és az androgének neuroprotektív hatásúak, s mi több, az AK patogenezisében is kulcsszerepet töltenek be. Bizonyítékok igazolják, hogy az ösztrogének és a progeszteron nőkben, az androgének a férfiakban játszanak szerepet (13, 14).

## *Menopauza*

Az a tény, hogy a nőkben az AK prevalenciája nagyobb, mint a férfiakban, részben a nők hosszabb élettartamával magyarázható, de tanulmányok igazolják, hogy a betegség incidenciája is nagyobb. Mi több a kognitív funkciók csökkenése is sokkal kifejezettebb nőkben, mint férfiakban. Ezek a tények összhangban vannak azzal, hogy az ösztrogén és progeszteron meredek esésével ellentétben a tesztoszteronszint fokozatosan csökken.

A nemi hormonok kedvező hatása azzal a ténnyel függ össze, hogy csökkentik a béta-amyloid-koncentrációt, amely az AK fő iniciátora. Kimutatták, hogy az apolipoprotein E-4 (APOE4) allél hatására nő a béta-amyloid-koncentráció. Ezen túlmenően az APOE4 allél és az AK között szorosabb kapcsolat áll fenn nőkben, mint férfiakban. Ez az összefüggés jól korrelál a nőkben észlelt nagyobb mérvű hippocampuszatrófiával.

A nemi szteroidokat kezdetben ígéretesnek tartották az AK kezelésében, azonban prospektív tanulmányok alapján az eredmények ellentmondásosak. A jelenlegi álláspont szerint a kezelés akkor hatásos, ha a menopauza korai szakaszában kezdik el, de a későbbiekben inkább súlyosbítja a tüneteket (13, 14).

A kezelés megkezdése és nyomon követése ugyanakkor nagy körültekintést igényel az esetleges mellékhatások miatt.

## *Genetika*

Az AK két kategóriába osztható: korai életkorban kialakuló, más néven familiáris AK (FAK) és késői AK (KAK).

### *Familiáris AK*

A Mendel szabály szerint dominánsan öröklődő betegség. Az AK esetek kb. 2,5%-a esik ebbe a kategóriába. Egy AK-s személy gyermekeinek kb. 50%-os esélye van a betegségre, ha mindkét szülő beteg, felnőtt korában az utód is beteg lesz. A betegség tünetei a 30–60 éves kor között jelentkeznek. Az agyban a neuronokon kívül béta-amyloidokból álló szenilis plakkok, a neuronokban hiperfoszforilált tau-proteinek (neurofibrilláris kötegek) mutathatók ki. A betegség velejárója a krónikus gyulladás és az oxidatív stressz. Mindezek a neuronok károsodásához, kortikális atrófiához, végül demenciához vezetnek (15, 16).

A betegség okát két elmélet is próbálja igazolni:

Az amyloidkaskád hipotézis szerint az agyban lévő amyloidprekursor protein bontását végző enzimek mutációja következtében a 42 aminosavat tartalmazó amyloid nem képes tovább hasadni, és felhalmozódva a fent említett folyamatokat indítja be (17–19). Az elméletet, mint az AK fő okát számosan kétségbe vonták és a béta-amyloidot az AK következményének és nem okozójának tartják (20–22).

A béta-amyloid-clearance-rendszer hipotézise szerint a béta-amyloid-képzés és -kiválasztás egyensúlya felborul, és ez okozza a béta-amyloid akkumulációját. Azonban e kérdést illetően sincs egyetértés (23).

### *Kései, időskori AK*

A KAK kialakulásában genetikai, környezeti és életviteli tényezők egyaránt szerepet játszhatnak. A KAK kórfüggő prevalenciája a következő: 65-74 év: 3%; 75-84 év: 18,7%; 85+ év: 47,2% (24).

A KAK genetikai hátterében az APOE gén E4 izoformája játszik döntő szerepet, jóllehet nem minden KAK-ban mutatható ki az APOE4, de jelenléte 8-10-szeresen növeli a betegség kockázatát, és a KAK páciensek 40%-ában kimutatható. Az APOE4 felgyorsítja a kórfüggő kognitív funkciók romlását, rontja a memóriát, a funkcionális aktivitást, valamint gyorsítja a hippokampusz atrófiáját (18, 25–28).

Az APOE4 hozzájárul az oxidatív védekező rendszer károsodásához, megzavarja a neuronális jelátviteli út szabályozását, növeli a tau-fehérje foszforilációját és a neurofibrilláris kötegek képződését (26, 27, 29).

### *Valószínűleg módosítható tényezők*

#### ***Életút-hipotézis***

Az elmélet arra próbál választ adni, hogy a terhesség, a gyermek- és serdülőkor, valamint a felnőtt élet során kialakuló kockázati tényezők, illetve védőfaktorok interakciója miként befolyásolja a későbbiekben kialakuló betegséget (30).

Az intrauterin életben az agy fejlődése befolyásolhatja a kognitív károsodások kockázatát és az időskori demenciát.

A patológiás védekezésnek két formáját különböztetik meg:



- Az agyrezerv (AR) nagyságát az agy mérete, a neuronok és szinapszisok száma határozza meg; végső soron passzív védelmet jelent az agykárosodással szemben. Epidemiológiai és klinikai vizsgálatok igazolják, hogy a nagyobb AR, nagyobb fejkörfogat és intrakraniális volumen esetén a kognitív funkciók sokkal kevésbé károsodnak. A nagyobb agy több neuront és szinapszist tartalmaz (31). Epidemiológiai vizsgálatok igazolták, hogy az AR védelmet nyújt az AK korai stádiumában, de a neurodegeneratív károsodások súlyosbodásakor nem tölt be védő szerepet (32).
- A kognitív rezerv (KR) fogalma aktív folyamatot jelent, amelynek során alternatív neurális utak segítenek kivédeni az agyi károsodás klinikai megjelenését. A KR magába foglalja a különböző kompenzációs stratégiákat, mint a nevelés, az oktatás, az IQ, az ismeretek és a szociális hálózat integritása. Epidemiológiai vizsgálatok igazolták, hogy a magasabb képzettség és a szabadidőben végzett aktív tevékenység csökkenti az AK kialakulásának kockázatát (33). A kérdés az, hogyan lehet maximalizálni az egyének kognitív rezervjét. Ennek elérésére Stern ad javaslatot, amely szerint az intellektuális, fizikai és szociális elemek együttes, összehangolt fejlesztésére van szükség a védelmi hálózat maximális felépítéséhez, ami korai életkortól nevelést, oktatást és a későbbiekben intenzív kognitív aktivitást jelent. Az ilyen jellegű intervenció jelentősen csökkenti az AK kifejlődésének kockázatát (34).

### *Vitaminok, táplálkozás*

Napjainkban egyre nagyobb figyelem fordul a táplálkozás és az AK közötti összefüggés tanulmányozására. Ez a fejezet azt vizsgálja, hogy néhány tápanyag, illetve vitamin milyen kapcsolatban lehet az AK-val. Ezen belül felveti a preventív lehetőségeket, illetve bemutatja, hogy ezek a tényezők milyen szerepet játszhatnak az AK progressziójában.

#### *E-vitamin*

Az E-vitamin csökkenti az AK kifejlődésének kockázatát, egy metaanalízis szerint az összefüggés szignifikáns, I-es szintű evidenciát jelent (35).

Az E-vitamin zsírban oldódik, 8 izoformája ismert ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -tokoferol, illetve -tokotrienol). Mindkét csoportban közös a kromán-6-ol gyűrű, s ehhez egy 16 szénatomos telített (tokoferol), illetve három, kettős kötést tartalmazó (tokotrienol) oldallánc csatlakozik. A gyűrűn lévő hidroxilcsoport lehetővé teszi a szabad gyökök redukcióját. A vérben és a szövetekben elsődlegesen a tokoferol forma található (36).

Az E-vitamin élettani szerepei:

- Antioxidáns aktivitás. Az  $\alpha$ -tokoferol hatékony peroxilgyökfógó tulajdonsága révén megakadályozza membránokban és a plazmalipoproteinekben a szabad gyökök propagációját. Az  $\alpha$ -tokoferol hidroxilcsoportja az erősen reaktív többszörösen telítetlen zsírsavakból (PUFA) származó peroxilgyököt redukálja, a keletkező PUFA hidroperoxid kevésbé reaktív és így megszakad a lipidperoxidáció láncreakciója. A peroxilgyöknél stabilabb oxidált tokoferolt, a tokoferolgyököt az aszkorbinsav, vagy egyéb hidrogéndonorok redukálják, ami lehetővé teszi az  $\alpha$ -tokoferol újrahasznosítását (36). Az  $\alpha$ -tokoferol nagy valószínűséggel megakadályozza a hiperfoszforilált tau működését, és csökkenti a neuronok béta-amyloid által közvetített pusztulását (37).
- Gyulladáscsökkentő hatás. A  $\gamma$ - és  $\delta$ -tokoferol, valamint a  $\gamma$ -tokotrienol jelentős gyulladáscsökkentő hatással rendelkezik. Ezek a vitaminformák a reaktív nitrogénygyökök gyökfógoi oly módon, hogy gátolják a ciklooxygenáz és 5-lipoxigenáz által katalizált eikozanoidok képzését és a proinflammatorikus szignálrendszert (38).
- Az enzimaktivitás szabályozása. A proteinkináz (PKC) a simaizomban a sejtproliferációt és -differenciálódást segíti elő. Az  $\alpha$ -tokoferol az enzim foszfátcsoportját lehasító protein foszfataz 2A enzimet aktiválja, s így a defoszforilált PKC elveszti a simaizom működését serkentő hatását, aminek következtében a simaizom növekedése megáll (39, 40).
- Védelem az oxidatív stressz ellen. Meggyőző bizonyítékok szólnak amellett, hogy az oxidatív stressz az AK egyik kockázati tényezője. Az E-vitamin neuroprotektív hatása az oxidatív stressz kivédésével és a béta-amyloidhoz kötött szabad gyökök gyökfógoi képességével függ össze (41).

Az E-vitamin-szupplementáció hatásának vizsgálata:

Enyhe mentális hanyatlásban (MCI, mild cognitive impairment) és AK-ban a vér E-vitamin-szintje alacsonyabb, mint normális esetekben (41). A Cochrane-adatbázis szerint csupán három tanulmányt lehet értékelni az E-vitamin hatását illetően az MCI-vel illetve az AK-val kapcsolatban (42). Sano és munkatársai selegilint (MAO inhibitor, 10 mg/nap) és  $\alpha$ -tokoferolt (2000 NE/nap) adtak kettős vak vizsgálatban. A kezelés hatására a betegség lassabban progrediált (43). Lloret és munkatársai az E-vitamin (800 NE/nap) hatását vizsgálták az oxidált glutation (oxG) vérszintjére, valamint a kognitív funkciókra. Megállapították, hogy az

oxidatív stressz kivédése az oxG-szint alapján nem minden esetben következett be. Következtetésük szerint a szupplementációt csak személyre szabottan, az antioxidáns hatás meghatározásával együtt ajánlott végezni (44). Peterson és munkatársai nagydózisú E-vitamint (2000 NE/nap) adtak MCI-ben szenvedő betegeknek három éven keresztül. A szupplementációt hatástalannak találták (45).

Mindezek alapján a Cochrane-csoport megállapította, hogy az E-vitamin-szupplementáció jótékony hatása nem bizonyított, és a jövőben az MCI és az AK kezelésekor az E-vitamin mellett egyéb terápiás beavatkozásokat is be kell iktatni (42).

Dysken nemzetközi részvétellel az egyik legnagyobb és leghosszabb ideig (5 év) tartó vizsgálatot végezte el. Az  $\alpha$ -tokoferol (2000 NE/nap) enyhe és mérsékelt AK-ban szenvedő betegek esetében lassította a funkcionális leépülést és csökkentette a gondozási időt. A nagydózisú E-vitamin-bevitel nem okozott toxikus tüneteket (46).

Az E-vitamin-szupplementációval kapcsolatos ellentmondó eredményeket számos szerző igyekszik megfejtetni. Brewer szerint a kezelés azért hatástalan, mert az oxidált E-vitamin nem tud áthatolni a membránokon és így a C-vitamin vagy egyéb redukáló ágensek nem tudják kifejteni hatásukat (47). Egy másik hipotézis szerint a kezelés nem a megfelelő izomerrel történik. A  $\gamma$ -tokoferol ugyanis sokkal hatékonyabb gyökfogó, mind a szabad gyökök, mind a nitrogén oxigén gyökök vonatkozásában, ugyanakkor a legtöbb esetben az  $\alpha$ -tokoferolt alkalmazzák szupplementumként. Ezt még tovább rontja az a tény, hogy az  $\alpha$ -tokoferol szupplementációja esetén csökken a  $\gamma$ -tokoferol szintje a szérumban, azaz az  $\alpha$ -tokoferol hatástalanítja az izoforma kedvező hatását mind MCI-ben, mind AK-ban (48, 49, 50).

Táplálkozás-epidemiológiai vizsgálatok arra engedtek következtetni, hogy az ételmiszerekben lévő E-vitaminok hatékonyabbak lehetnek a korfüggő neurodegeneratív rendellenességek prevenciójában, mint a gyári készítmények. Az előbbieken alapján ez érthető is, hisz a táplálékban különböző tulajdonságú E-vitamin-izomerek együttesen vannak jelen, s így hatásuk összeadódhat (48, 49).

### *C-vitamin*

A C-vitamin (aszkorbinsav) jótékony hatását az AK-ra és az MCI-re egyes fokozatú bizonyíték igazolja (35).

A C-vitamin a hexonsav laktonja, vízben jól oldódik. Az oxidoredukciós folyamatokban mint H-donor vesz részt. Kiváló redukáló ágens, és mint gyökfogó, jól védi a sejteket az oxidációs folyamatoktól. Az oxidált aszkorbinsav, a dehidroaszkorbát regenerálódása

különböző intracelluláris enzimek hatására következnek be. Potens antioxidáns szerepe mellett, számos enzimreakcióban kofaktorként működik, így részt vesz a kollagén, a karnitin és a katekolaminok bioszintézisében és a koleszterin anyagcseréjében, továbbá növeli a nem hem vas felszívódását a bélből.

Az aszkorbinsav szerepet játszik a lipidek peroxidációjának kivédésében és a membránok között oxidált E-vitamin regenerálásában.

A nátriumfüggő aszkorbinsav felszívódása dóziszfüggő, 200 mg bevitelével éri el az abszorpciós maximumot, a többlet a vizelettel ürül.

Egereken végzett vizsgálatok szerint a C-vitamin csökkentette a béta-amyloid oligomerizációját, és ezzel együtt az agy oxidatív károsodásait. Ugyancsak csökkentette a tau-fehérje foszforilációját, viszont az agyi plakkokra nem volt hatással. AK-ban szenvedő betegek plazma-C-vitamin-szintje alacsonyabb, mint a kontrolloké, és ez negatív kapcsolatban áll a kognitív károsodás mértékével. Ugyancsak kimutatták, hogy AK-ban megnövekedett a lipidperoxidáció, ami valószínűsíti a neuronok károsodását (51–53).

Számos vizsgálat szerint az aszkorbinsav védelmet nyújt az AK-val szemben, ugyanakkor más vizsgálatok nem tudták igazolni a jótékony hatást (54–58).

Az AK Gyógyszerkutatásokkal Foglalkozó Alapítvány munkacsoportja szerint a C- és E-vitamin egyedi vagy együttes szupplementációja a kognitív funkciók prevenciójában, illetve demenciában a mai napig nem igazolt, ezzel szemben a C- és E-vitaminban gazdag étrend jótékony hatású (59).

### *Folát*

Folát gyűjtőnéven a természetes eredetű élelmiszerekben jelen lévő folátokat (pteroil-l glutamát) illetve a szintetikusán előállított, szupplementumként vagy élelmiszerdúsításra alkalmazott folsavat (pteroil-l glutaminsav) értjük. A folát vízben oldódó vitamin. Mint koenzim az egy szénatomos (-CH<sub>3</sub>) metilcsoport átvitelében játszik szerepet. A folyamathoz riboflavinra (B2-vitamin), piridoxinra (B6-vitamin) és kobalaminra (B12-vitamin) van szükség (60, 61).

A folátmetabolizmus kulcsenzime az 5,10-metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR), amely az 5,10-MTHF-ot 5-MTHF-tá redukálja, és a keletkező metilcsoport a homociszteint (Hct) metioninná alakítja (60).

Az MTHFR gén pontmutációja következtében a rendszer részben vagy egészben nem tölti be metildonor szerepét, így hiperhomociszteinémia keletkezik. A Hct egyes fokozatú negatív korrelációt mutat az AK-val (35, 62).

Populációtól függően a homozigóta génmutáns 3-32%-ban, a heterozigóta 20-53%-ban fordul elő (62, 63).

Számos szerző foglalkozik az MTHFR genotípusa, a folát-, B6- és B12-vitamin-bevitel, a Hct szérum szintje és az AK közötti összefüggéssel. Religia és munkatársai szerint a plazma össz-Hct-szintje AK-ban magas, és ez összefüggésben lehet a homozigóta génmutáns jelenlétével (64). Újabban egy nagy átfogó tanulmány megerősítette az előbbi vizsgálatot, továbbmenve megállapította, hogy a folát- és a B12-koncentráció kisebb AK-ban, mint a kontrollpopulációban. Összességében a magas Hct- és az alacsony folátszint az AK fokozott kockázati tényezője (65).

Több kutató foglalkozott a folátanyagcserében részt vevő vitaminok szupplementációjának hatásával az AK-ra, illetve az MCI-re. A szupplementáció egyetlen esetben sem bizonyult eredményesnek (66, 67).

### *D-vitamin*

A D-vitamin zsírban oldódó szteroid hormon. Két izoformája közül a D3-vitamin (kolekalciferol) a bőrben szintetizálódik, a D2-vitamin (ergokalciferol) fotoszintézis útján keletkezik a növényekben. Az inaktív prekursorok a májban 25-hidroxi-D3, illetve -D2 (25(OH)D) vitaminná alakulnak, melyek a vesében veszik fel aktív formájukat: 1,25-dihidroxi-D3, illetve -D2 (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Az aktív vitaminok a D-vitamin-receptorhoz (DvR) kötődve direkt vagy indirekt módon több száz gént szabályoznak.

A D-vitamin 25(OH)D3, illetve 25(OH)D2 formájában keringenek a vérben, összességüket a D-vitamin-ellátottság markerének tekintik (68).

A DvR a kognitív funkciókhoz kötött valamennyi agyi régióban megtalálható. DvR által szabályozott D-vitamin potenciális szerepet játszik a béta-amyloid peptid clearance-ének szabályozásában, az intraneurális Ca-regulációban, a gyulladásgátlásban, az antioxidatív funkciókban, a neutrofikus ágensek szabályozásában, a kolin-acetil-transzferáz működésében (69). Epidemiológiai vizsgálatok igazolják, hogy AK-ban a 25(OH)D szintje alacsonyabb, mint a kontrollokban. Ugyancsak kisebb a D-vitamin-koncentráció kognitív károsodás és demencia esetén (69–71). Egy nemrég elvégzett metaanalízis szerint a hiányos

D-vitamin-ellátottság összefüggésben lehet a demencia és az AK kialakulásának megnövekedett kockázatával (72).

Vizsgálatok folytak azzal kapcsolatban, hogy a D-vitamin-szupplementáció kivédi-e az AK-t, illetve javítja-e a betegek állapotát. A rendelkezésre álló adatok szerint a D-vitamin önmagában nem hatásos, és az egyéb kezelési módok nem helyettesíthetők D-vitaminnal (69, 73, 74).

Gezen-Aket és munkatársai bevezették a D-vitamin elégtelen hasznosulásának fogalmát. Hipotézisük szerint a D-vitamin-hiány a béta-amyloid akkumulációjának következménye, ugyanis a béta-amyloid felfüggeszti a D-vitamin hasznosulását még akkor is, ha az ellátottság kielégítő. A béta-amyloid akkumuláció következtében a DvR-ek száma csökken, a 24-hidroxiáz (biológiailag inaktív D-vitamin-képzés) koncentrációja nő, ami a D-vitaminnal összefüggő gének módosulásához vezet, és ennek következtében elégtelenné válik a D-vitamin hasznosulása (75).

### *Arginin*

Kan és munkatársai meglepő hipotézissel álltak elő az AK kifejlődését illetően: szerintük az AK immunszuppresszió következménye. Feltételezésüket a humán AK-t modellező egértörzs immunrendszerének vizsgálatával kívánták igazolni. Véleményük szerint bizonyos immunsejtek, amelyek normális körülmények között védik az agyat, AK-ban abnormális mennyiségű arginint fogyasztanak, így az immunszuppresszív mikroglia és az extracelluláris argináz fokozott argininkatabolizmushoz vezet, és az argininszint csökkenése sejthalált eredményez (76).

Általános vélemény, hogy a hipotézist más modellek bevonásával is meg kell erősíteni, továbbá klinikai vizsgálatokat is el kell végezni. Felmerült a kérdés, hogy az arginin szupplementációja kivédheti-e az AK-t. Ezt a lehetőséget azonban el kell vetni, mert a vér-agy gát nem engedi át az arginint, de ha át is jutna, az argináz lebontaná azt (77, 78).

### *Többszörösen telítetlen zsírsavak*

Az agy szilárd állományának több mint a felét membránlipidek alkotják, melyek elsődlegesen foszfolipidek. Ennek többségét az n-6 és n-3 családba tartozó, többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) adják. A fő komponensek az arachidonsav (C20:4n-6, ARA) és a dokozahexaénsav (C22:6n-3, DHA). Hatásuk többirányú, így fenntartják a membránok integritását, funkcióját és fluiditását.

Az n-6 és az n-3 PUFA-k a lokális hormonok, eikozanoidok prekursorai, számtalan funkciójuk van, néha antagonistá hatást fejtenek ki. Így például az n-6-ból származtatott prosztaglandinok hatékony gyulladáskeltők, míg az n-3-származékok gyulladáscsökkentők. Az idősödő agyban az n-6 PUFA-k koncentrációja csökken, míg az n-3 csoporté nő. Az optimális arány  $\frac{n-6}{n-3} = \frac{4}{1}$  lenne, annak érdekében, hogy védje és stabilizálja a neuronok membránját az agyban (79, 80).

Az utóbbi idők vizsgálatai felhívták a figyelmet az egyes nutriensek közötti interakció jelentőségére. Megfigyelték, hogy azoknál az MCI-s pácienseknél, akiknek kezdeti szérum n-3-zsír-sav-szintje a legmagasabb tercilisbe esett, a B-vitamin- (folsav-, B6-, B12-) szupplementáció hatására csökkent a Hct-koncentráció és a kognitív, valamint a klinikai mutatók is lassabban romlottak (81, 82).

Wu és munkatársai metaanalízis alapján vizsgálták az n-3-zsír-sav-szupplementáció és a halfogyasztás hatását a demenciára, valamint az AK-ra. Eredményeik szerint az n-3 zsírsavak nem befolyásolták a demencia és az AK rizikóját, míg a halfogyasztás dózisfüggő kapcsolatot mutatott az AK-val, de nem a demenciával. Az analízis szerint minden egyes 100 g/hét többlet-halfogyasztás 11%-kal csökkentette az AK kockázatát.

A halfogyasztás védőhatásában több tényező is szerepet játszhat: a hal jó forrása az n-3 zsírsavaknak (különös tekintettel a DHA-ra), számos vitaminnak, esszenciális aminosavnak és nyomelemnek, s mértékkel tartalmaz egyéb zsírsavféléseket, mint például telített zsírsavakat (83).

### ***A diabétesz szerepe az AK kialakulásában***

Egyes kutatók szerint összefüggés van a 2-es típusú diabétesz (2TDM) és a demencia, illetve az AK között. Más kutatók ezt nem tudták igazolni, szerintük a kognitív károsodás sokkal inkábbbb vaszkuláris eredetű, mint neurodegeneratív formáció (84–88).

A már többször hivatkozott metaanalízis szerint a nyugati populációban a 2TDM és az AK között nincs összefüggés, míg az ázsiai közösségben a kapcsolat szignifikáns (35).

De La Monte és Wands bevezették a hármas típusú diabétesz fogalmát (3TDM), mely szerint az agyban szelektíven károsodik az inzulin és az inzulin növekedési faktor (IGF) szignál mechanizmusa, ennek következtében lokálisan csökken az agyban az inzulin és az IGF képzés és a neuronok inzulinfelvevő képessége. Az ezt kísérő gyulladáshos válasz, az oxidatív stressz, a DNS károsodás és a mitokondriális működési zavar ugyancsak hozzájárulhat a degeneratív kaszkád kialakulásához, ami az agy károsodásához vezet (89).



## *Elhízás*

A fent említett metaanalízis szerint középkorúakban mind az alacsony, mind a magas BMI elsőfokú evidenciát igazol az AK vonatkozásában (35). Ugyanakkor az epidemiológiai vizsgálatok ellentmondásosak. Egy követéses, longitudinális, prospektív vizsgálat alapján a kis testtömegű, túlsúlyos és elhízott középkorúak BMI-je U alakú összefüggést mutat az időskori demenciával és AK-val kapcsolatban, míg az időskorban mért BMI és a demencia között nem találtak összefüggést. Ennek okát a szerzők az elégtelen követési idővel és a kis mintaszámmal magyarázzák (90).

Luschinger és munkatársai a BMI prediktív értékét vizsgálták a demenciára és az AK-ra. Megállapították, hogy a 76 évesnél fiatalabb személyek esetén a kapcsolat U alakot mutat, azaz a második és harmadik negyedben kisebb, míg az első és a negyedik negyedben nagyobb az érték. Idős személyekben a demencia csökkent a BMI növekedésével. További vizsgálataik kimutatták, hogy a hasi elhízás jobb indikátora a demenciának, mint a BMI, azaz a BMI elveszti prediktív képességét, míg a derék-csípő arány jó indikátor időskorban is (91, 92).

Az eredményeket összegezve: az elhízás és a demencia, valamint az AK közötti kapcsolat függ az életkortól és a mérési módszertől.

## **Étrendi minták és irányzatok**

Az étrend a táplálkozás fontos, megváltoztatható kockázati tényezője az AK-nak. Az egyes tápanyagok vizsgálatának hatása részben nehézkes, részben nem veszi figyelembe a tápanyagok kölcsönhatását. Éppen ezért az élelmiszerek szerepének vizsgálata sokkal ígéretesebb, mint az egyes tápanyagoké (41). Az új irányzat szerint az étrend rendszeres analízisét alkalmazzák az étrend-betegség kapcsolat vizsgálatokor, így az AK esetén is.

Étrendi rendszer alatt a mennyiséget, az arányokat, a változatosságot, az élelmiszerek kombinációját, az italokat, a bennük lévő tápanyagokat és a fogyasztás rendszerességét, gyakoriságát értjük (41).

Az étrendi rendszerek közül a mediterránt, a japánt és az úgynevezett „egészséges étrendet” találták a legmegfelelőbbnek, vagyis az AK kis kockázatú tényezőjének (41). Az étrendi irányzatok közül a Dietary Guidelines Advisory Committee megállapítása szerint a sok gyümölcs, zöldség, a magok, hüvelyesek és a tengeri halak fogyasztása csökkenti az AK kockázatát, míg a sok vörös hús és a tartósított hús nagyobb kockázatot jelent. Kisebb tanulmányok szerint a finomított cukor és a só is hozzájárulhat a betegség kialakulásához (93).



A „Táplálkozás és az agy” című konferencián a szakértők az alábbi útmutatót javasolták az AK megelőzésére (94):

- A transzsírsavbevitel minimalizálása.
- Zöldség, gyümölcs, hüvelyesek, teljes értékű magvak fogyasztása, a hússal és tejtermékekkel szemben.
- Az E-vitamint lehetőleg az élelmiszerekkel (magok, diófélék, zöld levelű zöldségek, gabonák) kell bevinni.
- A B12-vitamint megfelelő forrásból biztosítani kell.
- Multivitaminok fogyasztása esetén a tablettát vasat és rezet ne tartalmazzon!
- Bár az alumínium mint kockázati tényező AK-ban nem igazolt egyértelműen, tartózkodni kell az azt tartalmazó termékektől.
- Rutinszerűen kell aerob tornagyakorlatokat végezni, minimum 40 percig. Ez élénk séta is lehet, hetente kétszer, háromszor.
- Gondoskodni kell a megfelelő alvási időről (7-8 óra), és az alvászavart orvosolni kell.
- Szorgalmazni kell a rendszeres mentális aktivitást (heti 4-5 alkalommal 30 perc).

## Összegzés

Az AK incidenciája és prevalenciája világszerte emelkedik az idősödő populációban, a gyógyszerkészítmények számának növekedése ellenére is. Ezért alternatív megoldásokat is kell keresni mind a prevenció, mind a kezelés vonatkozásában. A táplálkozás és a tápláltsági állapot optimalizálása valamennyi korcsoportban elengedhetetlen.

A jelenlegi tudományos bizonyítékok a táplálkozással és az AK-val kapcsolatban hiányosak, vannak azonban reménykeltő jelenségek. Ilyen például az, hogy a neuronok gyulladási folyamatai, a glükózanyagcsere zavara és a homocisztein akkumulációja megfelelő táplálkozással csökkenthető, illetve a neuronok számának csökkenése mérsékelhető (95, 96). Továbbmenve, számos randomizált, kontrollált vizsgálat ígéretes bizonyítékot szolgáltat arra, hogy egyes tápanyagok csökkenthetik az AK kifejlődésének kockázatát. Más szóval az egész életen át tartó optimális mikro- és makroelem-ellátottság hozzájárulhat az AK kifejlődésének megelőzéséhez, illetve késleltetéséhez.

Szerzői érdekeltségek:

AM honoráriumot kapott a cikk megírásáért a DSM Nutritional Products Ltd.-től.

PSz és ME a DSM Nutritional Products Ltd. alkalmazásában állnak.

## IRODALOM

## REFERENCES

1. Központi Statisztikai Hivatal. Népesedési Világnap, 2016. július 11. Statisztikai tükör, 2016. július 8. <https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/stattukor/nepesedesi16.pdf> Elérve: 2018. 10. 01.
2. Eurostat. Population structure and aging. 2015 [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population\\_structure\\_and\\_ageing](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing) Elérve: 2015. 07. 11.
3. WHO Statistics 2016: Monitoring Health for SDGS
4. WHO Dementia Fact Sheet, 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/> Elérve: 2018. 10. 01.
5. *Alzheimer's Association*. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2015;11(3):332-84.
6. *Alzheimer A, et al*. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde". *Clin Anat*. 1995;8(6):429-31.
7. *Jiang T, Yu JT, Tian Y, et al*. Epidemiology and etiology of Alzheimer's disease: from genetic to non-genetic factors. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10(8):852-67.
8. Association A.s. Stages of Alzheimer's. 2016 [http://www.alz.org/alzheimers\\_disease\\_stages\\_of\\_alzheimers.asp](http://www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp) Elérve: 2019. 02. 25.
9. *Wenk GL*. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(Suppl 9):7-10. PMID 12934968
10. *Desikan RS, Cabral HJ, Hess CP, et al*. Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*. 2009;132(Pt8):2048–2057. doi: 10.1093/brain/awp123.
11. Stages of Alzheimers, ALZORG/Alzheimers Association [http://www.alz.org/alzheimers\\_disease\\_stages\\_of\\_alzheimers.asp](http://www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp) Elérve: 2019. 02. 25.
12. *Canada AS*. Risk Factors. 2014. <http://www.alzheimer.ca/en/About-dementia/Alzheimer-s-disease/Risk-factors>.
13. *Barron AM, Pike CJ*. Sex hormones, aging, and Alzheimer's disease. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4:976-97.
14. *Vest RS, Pike CJ*. Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease. *Horm Behav*. 2013;63(2):301-7.

15. *Ansar S.* Alzheimer's Disease: Know The Risk Factors. *IJHSR.* 2014;4(4):180-187.
16. *Agostinho P, Cunha RA, Oliveira C.* Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des.* 2010;16(25):2766-78.
17. *Weggen S, Beher D.* Molecular consequences of amyloid precursor protein and presenilin mutations causing autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2012;4(2):9. doi: 10.1186/alzrt107.
18. *Bagyinszky E, Youn YC, An SS, et al.* The genetics of Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging.* 2014;535-51. doi: 10.2147/CIA.S51571. eCollection 2014.
19. *Binder LI, Guillozet-Bongaarts AL, Garcia-Sierra F, et al.* Tau, tangles, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1739(2-3):216-23.
20. *Musiek ES, Holtzman DM.* Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'. *Nat Neurosci.* 2015;18(6):800-6. doi: 10.1038/nn.4018.
21. *Herrup K.* The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat Neurosci.* 2015;18(6):794-9. doi: 10.1038/nn.4017.
22. *Morris GP, Clark IA, Vissel B.* Inconsistencies and controversies surrounding the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2:135. doi: 10.1186/s40478-014-0135-5.
23. *Tarasoff-Conway, JM, Carare RO, Osorio RS, et al.* Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(8):457-70. doi: 10.1038/nrneurol.2015.119.
24. *Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, et al.* Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA.* 1989;262(18):2551-6.
25. *Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM.* Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2011;10(3):241-52. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70325-2.
26. *Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, et al.* Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(2):106-18. doi: 10.1038/nrneurol.2012.263.
27. *Huang Y.* Roles of apolipoprotein E4 (ApoE4) in the pathogenesis of Alzheimer's disease: lessons from ApoE mouse models. *Biochem Soc Trans.* 2011;39(4):924-32. doi: 10.1042/BST0390924
28. *Farlow MR, He Y, Tekin S, et al.* Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology.* 2004;63(10):1898-901.
29. *Huang DY, Weisgraber KH, Goedert M, et al.* ApoE3 binding to tau tandem repeat is abolished by tau serine262 phosphorylation. *Neurosci Lett.* 1995;192(3):209-12. doi: 10.1016/0304-3940(95)11649-H.
30. World Alzheimer Report 2014: Dementia and risk reduction
31. *Pernecky R, Wagenpfeil S, Lunetta KL, et al.* Head circumference, atrophy, and cognition: implications for brain reserve in Alzheimer disease. *Neurology.* 2010;75(2):137-42. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e7ca97.

32. Guo LH, Alexopoulos P, Wagenpfeil S, et al. Brain size and the compensation of Alzheimer's disease symptoms: a longitudinal cohort study. *Alzheimers Dement*, 2013;9(5):580-6. doi: 10.1016/j.jalz.2012.10.002.
33. Tucker AM, Stern Y. Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(4):354-60.
34. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(2):112-7.
35. Xu W, Tan L, Wang HF, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(12):1299-306.
36. Higdon J. Vitamin E. 2015 <http://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-E>.
37. Cardoso BR, Cominetti C, Cozzolino SM. Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2013;8:531-42. doi: 10.2147/CIA.S27983.
38. Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med*. 2014;72:76-90. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035.
39. Ricciarelli R, Tasinato A, Clement S, et al. Alpha-Tocopherol specifically inactivates cellular protein kinase C alpha by changing its phosphorylation state. *Biochem J*. 1998;334(Pt 1):243-9.
40. Zingg JM, Azzi A. Non-antioxidant activities of vitamin E. *Curr Med Chem*. 2004;11(9):1113-33.
41. Hu N, Yu JT, Tan L, et al. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2013;2013:524820. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/524820>
42. Farina N, Isaac MG, Clark AR, et al. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD002854. doi: 10.1002/14651858. CD002854.
43. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. 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*, 1997;336(17):1216-22. DOI: 10.1056/NEJM199704243361704.
44. Lloret A, Badia MC, Mora NJ, et al. Vitamin E paradox in Alzheimer's disease: it does not prevent loss of cognition and may even be detrimental. *J Alzheimers Dis*. 2009;17(1):143-9. doi: 10.3233/JAD-2009-1033.
45. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2379-88. DOI: 10.1056/NEJMoa050151.
46. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA*. 2014;311(1):33-44. doi: 10.1001/jama.2013.282834.
47. Brewer GJ. Why vitamin E therapy fails for treatment of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(1):27-30. doi: 10.3233/JAD-2010-1238.
48. Usoro OB, Mousa SA. Vitamin E forms in Alzheimer's disease: a review of controversial and clinical experiences. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010;50(5):414-9.

49. *Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al.* Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):508-14.
50. *La Fata G, Weber P, Mohajeri MH.* Effects of vitamin E on cognitive performance during ageing and in Alzheimer's disease. *Nutrients.* 2014;6(12):5453-72.
51. *Higdon J.* Vitamin C. 2013 <http://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-C>
52. *Murakami K, Murata N, Ozawa Y, et al.* Vitamin C restores behavioral deficits and amyloid-beta oligomerization without affecting plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(1):7-18. doi: 10.3233/JAD-2011-101971.
53. *Riviere S, Birlouez-Aragon I, Nourhashemi F, et al.* Low plasma vitamin C in Alzheimer patients despite an adequate diet. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998;13(11):749-54.
54. *Bowman GL.* Ascorbic acid, cognitive function, and Alzheimer's disease: a current review and future direction. *Biofactors.* 2012;38(2):114-22. doi: 10.1002/biof.1002.
55. *Fillenbaum GG, Kuchibhatla MN, Hanlon JT, et al.* Dementia and Alzheimer's disease in community-dwelling elders taking vitamin C and/or vitamin E. *Ann Pharmacother.* 2005;39(12):2009-14. DOI: 10.1345/aph.1G280.
56. *Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, et al.* Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol.* 2010;67(7):819-25. doi: 10.1001/archneurol.2010.144.
57. *Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, et al.* Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol.* 2004;61(1):82-8. DOI: 10.1001/archneur.61.1.82.
58. *Harrison FE.* A critical review of vitamin C for the prevention of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(4):711-26. doi: 10.3233/JAD-2012-111853.
59. *ADDF.* Vitamin C and E Supplements. 2014 (cited 2016 July 13); <http://www.alzdiscovery.org/cognitive-vitality/report/vitamin-c-and-e-supplements>.
60. *Higdon J.* Folate. Linus Pauling Institute Micronutrient Information Center; 2014 <http://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/folate>.
61. *Bailey LB, Gregory JF 3rd.* Folate metabolism and requirements. *J Nutr.* 1999;129(4):779-82.
62. *Brattstrom L, Wilcken DE, et al.* Common methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation,* 1998;98(23):2520-6.
63. *Bailey LB, Gregory JF 3rd.* Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr.* 1999;129(5):919-22.

64. *Religa D, Styczynska M, Peplonska B, et al.* Homocysteine, apolipoprotein E and methylenetetrahydrofolate reductase in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2003;16(2):64-70.
65. *Shen L, Ji HF.* Associations between homocysteine, folic acid, vitamin B12 and Alzheimer's disease: Insights from meta-analyses. *J Alzheimers Dis.* 2015;46(3):777-90.
66. *Li MM, Yu JT, Wang HF, et al.* Efficacy of vitamins B supplementation on mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11(9):844-52.
67. *Clarke R, Bennett D, Parish S, et al.* Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(2):657-66.
68. *Higdon J.* Vitamin D. 2014 <http://pi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-D>. Elérve: 2016. 07. 13
69. *Annweiler C, Karras SN, Anagnostis P, et al.* Vitamin D supplements: a novel therapeutic approach for Alzheimer patients. *Front Pharmacol,* 2014;5:6. doi: 10.3389/fphar.2014.00006.
70. *Zhao Y, Sun Y, Ji HF, et al.* Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: a meta-analysis. *Nutrition,* 2013;29(6):828-32. doi: 10.1016/j.nut.2012.11.018.
71. *Littlejohns T, Kos K, Henley WE, et al.* Vitamin D and Dementia. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease,* 2015;3(1):43-52.
72. *Shen L, Ji HF.* Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutr J,* 2015;14:76.
73. *Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B, et al.* Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol,* 2012;25(3):121-7. doi: 10.1097/WNN.0b013e31826df647.
74. *Council VD.* Alzheimer's disease. 2015 <https://www.vitamincouncil.org/health-conditions/alzheimers-disease/>. Elérve: 2016. 07. 13.
75. *Gezen-Ak D, Yilmazer S, Dursun E.* Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis. *J Alzheimers Dis,* 2014;40(2):257-69. doi: 10.3233/JAD-131970.
76. *Kan MJ, Lee JE, Wilson JG, et al.* Arginine deprivation and immune suppression in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci,* 2015;35(15):5969-82.
77. *Centre SM.* Expert reaction to arginine and Alzheimer's. 2015 (cited 2016 July 13); <http://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-arginine-and-alzheimers/>. Elérve: 2016. 07. 13.
78. *Today D.* A New Potential Cause for Alzheimer's: Arginine Deprivation. 2015 <https://today.duke.edu/2015/04/arginine>. Elérve: 2016. 07. 13.
79. *Yehuda S.* Omega-6/omega-3 ratio and brain-related functions. *World Rev Nutr Diet,* 2003;92:37-56.
80. *Velasco A, Tan ZS.* Fatty acids and the aging brain, in *Omega-3 fatty acids in brain and neurological health.* R. Watson, de Mesteer, Editor. 2014, Elsevier.

81. *Jernerer F, Elshorbagy AK, Oulhaj A, et al.* Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain omega-3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2015;102(1):215-21. doi: 10.3945/ajcn.114.103283.
82. *Oulhaj A, Jernerer F, Refsum H, et al.* Omega-3 Fatty Acid Status Enhances the Prevention of Cognitive Decline by B Vitamins in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*, 2015;50(2):547-57. doi: 10.3233/JAD-150777.
83. *Wu S, Ding Y, Wu F, et al.* Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015;48:1-9. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.11.008.
84. *Whitmer RA.* Type 2 diabetes and risk of cognitive impairment and dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2007;7(5):373-80.
85. *Xu WL, von Strauss E, Qiu CX, et al.* Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia*, 2009;52(6):1031-9. doi: 10.1007/s00125-009-1323-x.
86. *Yarchoan M, Arnold SE.* Repurposing diabetes drugs for brain insulin resistance in Alzheimer disease. *Diabetes*, 2014;63(7):2253-61.
87. *Hassing LB, Johansson B, Nilsson SE, et al.* Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old. *Int Psychogeriatr*, 2002;14(3):239-48.
88. *Kravitz E, Schmeidler J, Schnaider Beeri M.* Type 2 diabetes and cognitive compromise: potential roles of diabetes-related therapies. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013. 42(3):489-501. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.05.009.
89. *de la Monte SM, Wands JR.* Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol*, 2008;2(6):1101-13.
90. *Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, et al.* Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*, 2011;12(5):e426-37. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x.
91. *Luchsinger JA, et al.* Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons. *Arch Neurol*, 2007;64(3):392-8.
92. *Luchsinger JA, Patel B, Tang MX, et al.* Central obesity in the elderly is related to late-onset Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2012;26(2):101-5. DOI: 10.1001/archneur.64.3.392.
93. Scientific Report of 2015. Dietary Guidelines Advisory Committee, Part D, Chapter 2
94. Scientific Report of 2015. Dietary Guidelines Advisory Committee, Part D, Chapter 1
95. *Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, et al.* Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2014;35 Suppl 2:S74-8. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.033.
96. *Lista S, Dubois B, Hampel H.* Paths to Alzheimer's disease prevention: from modifiable risk factors to biomarker enrichment strategies. *J Nutr Health Aging*, 2015;19(2):154-63. doi: 10.1007/s12603-014-0515-3.