



Derleme/Review

D Vitamini ve Alzheimer Hastalığı Murat AÇIK¹, Nurcan YABANCI AYHAN¹

¹Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı,

Özet

Kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığı üzerindeki etkileri bilinen D vitamini, dünyada yetersizliği en fazla görülen besin öğelerinden biridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, beynin birçok bölümünde D vitamini reseptörlerinin bulunması bu vitaminin nörolojik etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. D vitaminin hücre farklılaşması, nörotrofik faktör ve sitokinler üzerinde düzenleyici, nörotransmitter sentez görevi ve antioksidan aktivasyonu gibi birçok fonksiyonu bulunmaktadır. Alzheimer hastalığının önemli bir göstergesi olan kognitif hasar yaşla beraber artan D vitamini eksikliği ile ilişkili bulunmuştur. Bu derleme makalede, güncel literatür eşliğinde, D vitaminin beyin üzerindeki işlevleri, D vitamini yetersizliği veya takviyesi durumunda Alzheimer hastalığının patolojik bulguları ve kognitif hasar üzerindeki etkileri açıklanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı; D vitamini; D vitamin reseptörleri

Yazışmadan Sorumlu Yazar

Murat AÇIK

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı,
Tel : 05541118124

Email: acikm@ankara.edu.tr.

DOI: 10.30569/adiyamansaglik.415027

Geliş Tarihi: 13.04.2018

Kabul Tarihi: 11.06.2018

Vitamin D and Alzheimer's Disease

ABSTRACT

Vitamin D, known for its effects on calcium homeostasis and bone health, is one of nutrients whose deficiency is the most common in the world. In recent studies, the presence of vitamin D receptors in many parts of the brain suggests that this vitamin may have neurological effects. Vitamin D has many functions such as cell differentiation, a regulatory effect on neurotrophic factors and cytokines, neurotransmitter synthesis task and antioxidant activation. Cognitive impairment, an important indicator of Alzheimer's disease, has been associated with increased vitamin D deficiency with age. In this review article, the functions of vitamin D in the brain, the pathological findings of Alzheimer's disease and the effects on cognitive damage in the case of vitamin D deficiency or supplementation are explained in the context of relevant literature.

Key words: *Alzheimer's disease; Vitamin D; Vitamin D receptors*

GİRİŞ

D vitamininin uzun yıllardır kemik mineralizasyonu ve plazma kalsiyum düzeyi üzerinde etkinliği bilinirken, son yıllarda birçok doku ve organda D vitamin metabolitleri ve D vitamini reseptörleri (VDR)'nin bulunmasıyla beraber bu konuda yapılan çalışmaların sayısı da artmıştır. Başta hipotalamus olmak üzere talamus, orta beyin ve oflaktör sistem gibi beynin birçok bölgesinde VDR'nin varlığı tespit edildiği için D vitaminin otokrin ve parankin özelliklere sahip olduğu anlaşılmıştır (1). Dünyada yaklaşık olarak bir milyar insanda D vitamini yetersizliği olduğu tahmin edilmektedir (2). Yaşlı popülasyonda ise D vitamini yetersizliği arttığı için, yaşlılıkla beraber kognitif hasar, Alzheimer hastalığı (AH) ve D hipovitaminoz arasında ilişki olabileceği akla gelmektedir. AH'da patolojik bulgular ve kognitif hasar üzerindeki olumlu etkilerini gösteren birçok çalışma yapılmış olup bazı çalışmalarda suplemental D vitamini alımının terapötik etkisi olduğu desteklenmiştir (3-5). Ayrıca yeterli D vitamini alımına bağlı AH riskinin azaldığı gösterilse de, (6) bu konuda yapılan çalışmalar arasında çelişkilerde mevcuttur (4, 7). Bu derleme yazının amacı D vitaminin beynin ve buna bağlı olarak AH üzerindeki nörotropik ve nöroprotektif etkinliğini değerlendirmektir.

ALZHEİMER HASTALIĞI

AH, demans sendromları içinde en sık görülen, ağır bellek bozukluğu ile beraber idarecilik, karar verme işlevselliği, dikkatte, oryantasyonda ve kişilikte bozukluklar ile kendini gösteren ilerleyici ve ölümcül nörodejeneratif bir hastalıktır (8). Alzheimer insidansı ve prevalansı her geçen yıl çarpıcı şekilde artarken, dünyada alzheimer hasta sayısı yaklaşık 35 milyon olduğu tahmin edilmekte, 2050 yılında ise bunun 100 milyon üzerine çıkabileceği

düşünülmektedir (9). Ülkemizde ise yapılan bir çalışmada 70 yaş üstü bireylerde AH sıklığı %11 olarak bulunmuştur (10).

Alzheimer hastalığının histopatolojisine bakıldığında anormal olarak katlanmış protein oluşumu ve birikimi yer almaktadır. Patolojinin temel bulguları amiloid beta ($A\beta$) peptidlerinin senil plaklar ve hiperfosforilize tau proteinin nörofibriler yumaklar (NFY) olarak hücre içinde birikmesidir. Bunun dışında bireyin düşünme, öğrenme ve hatırlama gibi yetilerden sorumlu olan hipokampus ve kortekste nöron ve sinaps kaybı görülmektedir. NFY'nin temel bileşeni olan tau proteinleri, mikrotübül stabilizasyonunda ve hücre içi iskeletinin bütünlüğünü sağlanmasında rol oynar. AH'nda ise hiperaktif kinazlar veya hipoaktif fosfatazlar tau proteinin fosforlanmasında belirgin bir artışa yol açmakta ve bu nedenle mikrotübüllere bağlanabilirliği azalmaktadır. Bağlanmayan tau proteinleri polimerleşerek NFY'lere dönüşür. Sonuçta NFY hücre iskeletinde hasar oluşumuna ve nöronal işlevlerin düzensizleşmesine yol açarak ilerleyen dönemlerde nöron ölümüne yol açmaktadır (11). AH patogenezinde bir diğer etmen ise $A\beta$ peptid birikimiyle oluşan senil plaklardır. $A\beta$ peptidi Amiloid Prekürsör Proteinin (APP) bir parçasıdır. APP α , β ve γ sekretazlar tarafından metabolize olmaktadır. APP'nin α sekretazlar tarafından yıkılmasıyla $A\beta$ peptid birikimi engellenirken, β sekretazlar ise $A\beta$ peptidin birikimine neden olur. $A\beta$ 'ların insanların tüm hayatı boyunca sağlıklı bir şekilde temizlenirken ilerleyen yaşlarda bu peptidin birikimi artar. $A\beta$ peptidler hücre dışında birikerek amiloid plakları oluştururlar (12).

D VİTAMİNİ ve AH

Plazma D vitamini düzeyi yaşla beraber azalır. Yetişkin popülasyonun yaklaşık %50' sinde D vitamini eksikliği olabileceği tahmin edilmektedir (2). Bireyde D vitamini düzeyini değerlendirmek için 1,25(OH)2D3 ve 25(OH)D3'e bakılabilir, ancak yarılanma ömrü daha uzun olan 25(OH)D3 düzeyine bakılması önerilmektedir. 25(OH)D3 serum değerinin <12 ng/mL (<30 nmol/L) olması D vitamini eksikliği, 12-20 ng/mL (30-50 nmol/L) olması D vitamini yetersizliği, >20 ng/mL (>50 nmol/L) olması ise D vitamini yeterliliği olarak tanımlanmaktadır (13).

D vitamininin en önemli görevleri kemik mineralizasyonun yeterli oluşumunu sağlamak ve plazma kalsiyum konsantrasyonunu dengede tutmaktır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda D vitaminin nörolojik sistemde hücre proliferasyonu gibi bir role sahip olmasının yanı sıra talamus, hipotalamus ve hipokampus gibi beyin birçok bölgesinde VDR varlığı saptanmıştır (14). D vitaminin metabolitleri olan 25(OH)D3 ve 1,25(OH)2D3' nın yetişkin bireylerin serebrospinal sıvısında varlığı tespit edilmiştir (15). Ayrıca diğer steroidler gibi D vitaminin metabolitleri kan beyin bariyerini geçtiği de bilinmektedir. D vitamini aktif ve inaktif metabolitine çeviren sırasıyla CYP27B1 ve CYP24A1 enzim sistemleri beyin glial hücrelerinde bulunmaktadır. Buna göre, insan beyinde D vitaminin otokrin ve parakrin özelliklere sahip olduğu bildirilmiş, bu nedenle yaklaşık 15 yıldır D vitaminin bir nörosteroid olarak sınıflandırılmaya çalışılmış ve beyin üzerindeki fonksiyonlarını saptamaya yönelik çalışmalar yapılmıştır (1).

D vitaminin beyinde hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması, kalsiyum sinyalleri, nörotrofik faktör regülasyonu, sinir iletimi ve sinaptik plastisite üzerinde önemli görevleri vardır (16). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada eksojen D vitamini alımında subventriküler

bölgede VDR'nin sayısında artma gözlemlenmiş ve D vitamininin hücre proliferasyonunda düzenleyici role sahip olduğu bulunmuştur (17). Nörotrofik faktör gelişmekte olan ve olgu nöronların hayatta kalmasını, büyümesini ve farklılaşmasına yardım eden küçük proteinlerden ve peptidlerden oluşan biyomoleküllerdir. Bir çalışmada, 1,25(OH)2D3'ün eklenmesiyle hipokampal hücrelerinde sinir büyüme faktörünün indüklendiği bu yönüyle nörotrofik bir faktör olduğu gözlemlenmiştir (18). Ratlar üzerinde yapılmış klinik bir çalışmada ergokalsiferol alımı akson çapını arttırmış, nöron sensör yanıtlarında iyileşme sağlanmıştır. Özellikle D vitamininin, akson rejenerasyonunda potansiyel bir etkisi olduğu için sinir hasarlarında terapötik ajan olarak kullanılabilmesine işaret edilmektedir (19).

Kalsiyum iyonu (Ca²⁺) geçişleri nöron fonksiyonları için esansiyeldir. Ancak serbest haldeki Ca²⁺ beyin hücreleri için nörotoksiktir. D vitamini, kalbindin gibi kalsiyum bağlayıcı proteinlerinin (CaBP) ekspresyonunu stimule ederek hücre içindeki kalsiyum şelatlarının oluşumunu engeller. Fakat ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada 1,25(OH)2D3 nin böbrekte kalbindin düzeyini arttırmasına rağmen, beyinde kalbindin düzeyinde anlamlı bir değişim bulunamamıştır (20). Gezen-Ak ve ark. (21) tarafından yapılan çalışmada, kortikal nöron hücrelerde D vitamininin VDR'yi arttırdığı ve kalsiyum kanal iyonlarının azalttığı saptanmıştır. VDR'nin kısıtlı olması halinde kortikal nöron hücrelerde L tipi kalsiyum kanallarının ekspresyonunda artış saptanmış kortikal hücrelerde VDR' nin azalmasına bağlı nörodejenerasyona daha duyarlı hale geldiği bildirilmiştir (21).

D vitamini reaktif oksijen türleri (ROS) seviyesini azaltmasıyla nöroprotektif bir ajan olarak kabul edilmektedir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada 1,25 (OH)2D3 beyin hipokampus bölgesindeki lezyonları azaltıp miyelinizasyonu arttırdığı, ayrıca D vitamininin antioksidan oluşuyla anti apopitotik özellik gösterdiği ve demiyelinizasyonu azalttığı

saptanmıştır (22). Yapılan bir çalışmada 1,25(OH)D₃' ün nörotoksik ajanla indüklenmiş dopaminerjik hücre üzerinde koruyucu etki sağladığı bildirilmiştir (23).

Son yıllarda nörosteroid hormon olarak adlandırılan VDR'lerin özellikle beyin kognitif fonksiyonların yapı taşı olan hipokampus CA1 ve CA2 bölgelerinde ekspresyonunun fazla oluşu D vitaminin eksikliğinin AH oluşumunda rolü olabileceğini akla getirmektedir (14). Yapılan çok az sayıda çalışmada D vitamini ile kognitif yetenekler arasında tutarsız veriler olmasına rağmen (24, 25), bazı çalışmalarda da bu iki unsur arasında önemli ilişkiler olduğu gösterilmiştir (26, 27).

Kolinerjik, dopaminerjik ve noradrenerjik nörotransmitter sistemdeki anormaller beyindeki çeşitli hasarlardan sorumludurlar. D vitamini alımının artırılması veya suplemental kullanımı bu nörotransmitter üzerinde olumlu etkileri vardır (28). Tirozin hidroksilaz (TH) enzimiyle dolaylı olarak ilişkilendirilen nörotransmitterler ile D vitamini arasında etkileşim olduğu bildirilmiştir (29). D vitamini takviyesinin, beyin AH'yla ilişkili olan bölgelerinde kolin asetil transferaz aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (30).

Çözünmeyen A β plaklar AH'nda patolojik bulgulardan birisidir. Metabolik bozukluklar, amiloidin çoğalması ve birikmesi AH sürecinde beyindeki erken değişimler olarak düşünülebilir. Fakat çözülebilir A β daha tehlikelidir. Bu her iki form, A β fagositozdaki defektif bozulmalar ve beyinden kana geçmesini sağlayan transportların azalması gibi nedenlerden dolayı beyinde birikir. Yeterli D vitamini alımı A β 'nın temizlenmesini artırır, oligomerlerin birikmesini ve A β ' yla ilişkili kognitif hasarı azaltır (16). 1,25(OH)2D₃'ün çözülebilir A β 'yı azaltmaktadır (31). Diyet alımına bağlı olarak AH için risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada D vitamini, B12 vitamini ve omega 3'ü yüksek alan bireylerde

yaş, cinsiyet, total enerji alımı ve aile öyküsünden bağımsız olarak Aβ düzeyinin daha düşük olduğu bulunmuştur (6).

Fransa’da yaşlı kadınlar üzerinde yapılan çalışmada serum D vitamini eksikliği kognitif hasar riskini iki kat arttırdığı tespit edilmiştir (32). Amerika’da 65 yaş üzeri 1080 yaşlıda serum D vitamin eksikliğine bağlı kognitif hasarda artış gösterdiği saptanmıştır (5). Hollanda’da yapılan bir çalışmada ise, AH olan bireylerde serum D vitamin düzeyine bakılarak kognitif durum araştırılmış, serum D vitamini yeterli düzeyde olanlarda yetersiz olanlara göre mini mental durum değerlendirme skoru daha yüksek bulunmuştur (33). D vitamini eksikliği bilişsel kognitif hasarı kademeli olarak arttırabilmektedir. Ayrıca ratlar üzerinde yapılmış çalışmada, kognitif yararına olan nörotransmitter yollar ve nöronlar üzerinde koruyucu etki sağlamaktadır (34). En önemli D vitamini kaynağımız olan güneş ışınlarından yeterince yararlanılamama apati ve cansızlık gibi davranışsal problemleri beraberinde getirmektedir (35).

Littlejohns ve ark. (36) yaklaşık altı yıl süren D vitamini ve AH oluşum riskini araştırdıkları bir çalışmada AH riskinin serum D vitamin düzeyi yetersiz olanlarda 1.65 kat artış gözlemlenirken, ciddi yetersiz olanlarda risk 2.22 kat arttığı bildirmişlerdir. Serum D vitamini düzeyini güneş ışığından yararlanma süresi ve beslenme etkilemektedir. Yapılan başka bir kohort çalışması ise diyetle yüksek D vitamini alımı ile AH arasında negatif korelasyon olduğu da saptanmıştır (37).

D vitamini eksikliğinin AH oluşturma riski üzerine çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen D vitaminin AH üzerinde terapötik etkisi üzerine çalışmalar kısıtlıdır. Yapılan randomize plasebo kontrol çalışmasında 8 haftalık AH olan bireylere düşük doz D vitamini

verildikten hemen sonra yüksek doz D vitamini ve plasebo verilmiştir. Sonuçta yüksek doz D vitamin alımının AH üzerinde olumlu bir etkisi saptanamamıştır (4).

Annweiler ve ark. (38) tarafından yayımlanan meta analiz çalışmasına 9 vaka-kontrol ve 1 kohort çalışması dahil edilmiş, sonuçta D vitamin düzeyi ile AH arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunurken, başka bir meta analiz çalışmasında ise AH olan kişilerde olmayanlara göre serum 25(OH)D3 düzeyi daha düşük bulunmuştur (39).

SONUÇ ve ÖNERİLER

D vitamini günümüzde sadece bir vitamin olarak kabul edilmeyeceği, otokrin ve parakrin özelliklere sahip olduğu ve beyinde birçok mekanizmada yer aldığı yapılan güncel çalışmalarla desteklenmiştir. Nörodejeneratif bozukluk olarak nitelendirilen AH patofizyolojik bulgular üzerinde D vitaminin olumlu etkileri saptanmıştır. D vitaminin AH üzerindeki etki mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşabilmesi için daha fazla patofizyolojik bulgular üzerinde etkinliğini inceleyen ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulurken, bu tür nörodejeneratif hastalıkların azaltılmasında, bireylerin her gün, 15 dakika düzenli olarak güneş ışınlarından yararlanmaları da sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2005;29(1):21-30.
2. Dickens AP, Lang IA, Langa KM, Kos K, Llewellyn DJ. Vitamin D, cognitive dysfunction and dementia in older adults. *CNS Drugs*. 2011;25(8):629-39.
3. Annweiler C, Beauchet O. Vitamin D-mentia: randomized clinical trials should be the next step. *Neuroepidemiology*. 2011;37(3-4):249-58.
4. Stein MS, Scherer SC, Ladd KS, Harrison LC. A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;26(3):477-84.
5. Buell JS, Scott TM, Dawson-Hughes B, Dallal GE, Rosenberg IH, Folstein MF, et al. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2009;64(8):888-95.
6. Mosconi L, Murray J, Davies M, Williams S, Pirraglia E, Spector N, et al. Nutrient intake and brain biomarkers of Alzheimer's disease in at-risk cognitively normal individuals: a cross-sectional neuroimaging pilot study. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004850.
7. Hooshmand B, Lökk J, Solomon A, Mangialasche F, Miralbell J, Spulber G, et al. Vitamin D in relation to cognitive impairment, cerebrospinal fluid biomarkers, and brain volumes. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2014;69(9):1132-8.
8. Alzheimer's A. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*. 2015;11(3):332.
9. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2007;3(3):186-91.
10. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*. 2008;23(1):67-76.
11. Elmaci NT. Alzheimer hastalığının patofizyolojisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics*. 2012;5(3):7-10.
12. Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Murphy MP, Golde TE, Kaye R, et al. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular A β and synaptic dysfunction. *Neuron*. 2003;39(3):409-21.
13. Del Valle HB, Yaktine AL, Taylor CL, Ross AC. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*: National Academies Press; 2011.
14. Yılmaz M, Yılmaz N. D Vitaminin beyindeki rolü ve ilişkili nörolojik hastalıklar. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2013;4(3): 411-5.
15. Balabanova S, Richter H-P, Antoniadis G, Homoki J, Kremmer N, Hanle J, et al. 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klinische Wochenschrift*. 1984;62(22):1086-90.
16. Keeney JT, Butterfield DA. Vitamin D deficiency and Alzheimer disease: common links. *Neurobiology of Disease*. 2015;84:84-98.

17. Cui X, McGrath JJ, Burne TH, Mackay-Sim A, Eyles DW. Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2007;25(4):227-32.
18. Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neuroscience Letters*. 2003;343(2):139-43.
19. Chabas J-F, Alluin O, Rao G, Garcia S, Lavaut M-N, Risso JJ, et al. Vitamin D2 potentiates axon regeneration. *Journal of Neurotrauma*. 2008;25(10):1247-56.
20. Huang Y, Christakos S. Modulation of rat calbindin-D28 gene expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and dietary alteration. *Molecular Endocrinology*. 1988;2(10):928-35.
21. Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S. The effects of vitamin D receptor silencing on the expression of LVSCC-A1C and LVSCC-A1D and the release of NGF in cortical neurons. *PLoS One*. 2011;6(3):e17553.
22. Goudarzvand M, Javan M, Mirnajafi-Zadeh J, Mozafari S, Tiraihi T. Vitamins E and D3 attenuate demyelination and potentiate remyelination processes of hippocampal formation of rats following local injection of ethidium bromide. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2010;30(2):289-99.
23. Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, et al. Protective effects of 1 α , 25-(OH) 2D3 against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology*. 2001;40(6):761-71.
24. Schneider AL, Lutsey PL, Alonso A, Gottesman RF, Sharrett AR, Carson KA, et al. Vitamin D and cognitive function and dementia risk in a biracial cohort: the ARIC Brain MRI Study. *European Journal of Neurology*. 2014;21(9):1211.
25. Annweiler C, Allali G, Allain P, Bridenbaugh S, Schott AM, Kressig RW, et al. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *European Journal of Neurology*. 2009;16(10):1083-9.
26. Brouwer-Brolsma EM, Van De Rest O, Tieland M, van der Zwaluw NL, Steegenga WT, Adam JJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with cognitive executive function in Dutch prefrail and frail elderly: a cross-sectional study exploring the associations of 25-hydroxyvitamin D with glucose metabolism, cognitive performance and depression. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(11):852. e9-. e17.
27. Schlögl M, Holick MF. Vitamin D and neurocognitive function. *Clinical Interventions in Aging*. 2014;9:559.
28. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2013;34(1):47-64.
29. Sanchez B, Relova JL, Gallego R, Ben-Batalla I, Perez-Fernandez R. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 administration to 6-hydroxydopamine-lesioned rats increases glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum. *Journal of Neuroscience Research*. 2009;87(3):723-32.
30. Sonnenberg J, Luine V, Krey L, Christakos S. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 Treatment Results in Increased Choline Acetyltransferase Activity in Specific Brain Nuclei. *Endocrinology*. 1986;118(4):1433-9.
31. Durk MR, Han K, Chow EC, Ahrens R, Henderson JT, Fraser PE, et al. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 reduces cerebral amyloid- β accumulation and improves cognition in mouse models of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(21):7091-101.
32. Annweiler C, Schott A, Allali G, Bridenbaugh S, Kressig R, Allain P, et al. Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women Cross-sectional study. *Neurology*. 2010;74(1):27-32.

-
33. Oudshoorn C, Mattace-Raso F, van der Velde N, Colin E, Van der Cammen T. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2008;25(6):539-43.
 34. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2002;13(3):100-5.
 35. Aalten P, Verhey FR, Boziki M, Bullock R, Byrne EJ, Camus V, et al. Neuropsychiatric syndromes in dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2007;24(6):457-63.
 36. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2014;83(10):920-8.
 37. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Herrmann FR, et al. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2012;67(11):1205-11.
 38. Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013;33(3):659-74.
 39. Zhao Y, Sun Y, Ji H-F, Shen L. Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: a meta-analysis. *Nutrition*. 2013;29(6):828-32.