

L'**olio essenziale di salvia** è capace di migliorare l'umore e le prestazioni cognitive sia in soggetti adulti sani che in pazienti con demenza o danno cognitivo (1 - 3 - 4 - 8). Nei test della memoria risultano significativamente migliorati sia il richiamo immediato alle parole (2) che le prestazioni della memoria secondaria e dei compiti di attenzione con ridotto affaticamento mentale e maggiore prontezza (4). Presenta una apprezzabile attività antiossidante (6) con buona capacità di eliminare i radicali liberi (7). Le attività dell'olio essenziale di salvia sono dovute alla capacità di inibire sia l'*acetilcolinesterasi* (AChE) che la *butirilcolinesterasi* (BChE), enzimi deputati alla degradazione dell'*acetilcolina*, un neurotrasmettitore essenziale dal punto di vista biochimico per il nostro organismo poiché interviene nella trasmissione degli impulsi nervosi (4 - 5 - 6 - 8) sia in vitro che in vivo (9).

Gli acidi grassi polinsaturi a catena lunga omega-3 (EPA e DHA) estratti da pesci sia grassi che magri ed altamente purificati quando vengono sistematicamente assunti con la dieta o mediante integratori alimentari possono esercitare effetti benefici sulla struttura e sulle funzioni del cervello in adulti anziani sani (12 - 20). L'esercizio fisico favorisce l'assimilazione di EPA e DHA i cui livelli risultano aumentati nell'organismo dopo supplementazione con la dieta (26). L'*acido docosaesaenoico* (DHA) è implicato nella formazione della memoria nei cervelli dei mammiferi (18) poiché aumenta i livelli del fattore neurotrofico cerebrale (BDNF) che esercita la sua azione sulla plasticità sinaptica e sull'apprendimento e la memoria (26). Migliora in tal modo l'RT (tempo di reazione) di memoria nei giovani adulti sani (25), influenza la persistenza della memoria a lungo termine (LTM) (19) e la memoria spaziale (13). Gli acidi grassi Omega-3, aumentando la neuroplasticità delle membrane nervose, sono coinvolti nella trasmissione sinaptica (23) e sono legati sia allo sviluppo che al controllo comportamentale dell'adolescente (24). Dopo assunzione di Omega-3 risulta migliorato il profilo dell'umore e ridotti stati di rabbia, ansia e depressione (23) con un miglioramento delle funzioni attenzionali e fisiologiche quali quelle che coinvolgono l'elaborazione corticale complessa (23). Poiché durante l'invecchiamento il livello significativamente più alto di colesterolo con conseguente aumento dello stress ossidativo provoca un aumento dei radicali liberi che porta ad una diminuzione della fluidità ed a un aumento della rigidità della membrana neuronale, l'assunzione di Omega 3 può contrastare questi effetti correlati all'età (27). Il DHA è particolarmente presente nella regione interna dei due lobi temporali del cervello, l'*ippocampo*, e i neuroni dell'*ippocampo* possono sintetizzarlo, assorbirlo ed incorporarlo nei fosfolipidi della membrana neuronale con conseguente aumento della formazione di neuroni e della plasticità delle sinapsi.

I livelli di DHA dell'ippocampo diminuiscono con l'età e nelle malattie neurodegenerative quali la malattia di Alzheimer (AD) e questa diminuzione è associata a ridotta capacità di apprendimento, di elaborazione delle memorie esplicite (dichiarativa e semantica), di trasformare la memoria da breve termine in memoria a lungo termine e nella navigazione spaziale (14). L'AD è una condizione neurodegenerativa caratterizzata clinicamente da declino cognitivo progressivo e, istologicamente, da placche senili e grovigli neurofibrillari. Il componente principale delle placche senili è la proteina amiloide- β ($A\beta$), che è prodotta dalla proteolisi sequenziale di una proteina transmembrana ubiquitaria, precursore della proteina amiloide- β ($A\beta$ PP). L'accumulo di $A\beta$, accompagnato da aumentate risposte infiammatorie nel cervello, è ora visto come una causa diretta di neurodegenerazione e declino cognitivo (28). L'aumento del consumo alimentare o alti livelli ematici di acido docosaesaenoico (DHA) preservano l'integrità dei neuroni dell'ippocampo (15) e sembrano protettivi per l'AD e altre forme di demenza poiché limitano la produzione e l'accumulo della tossina del peptide β -amiloide la cui neurotossicità è ritenuta responsabile della malattia, sopprimendo due principali chinasi che fosforilando la proteina *tau* associata ai microtubuli non le permettono più di svolgere il suo ruolo di "spazzino" del peptide β -amiloide tossico e promuovono la patologia del groviglio neurofibrillare. L'efficacia può essere maggiore e i primi stadi della progressione della malattia possono essere rallentati se l'integrazione alimentare di DHA inizia molto presto consumando pesce una volta alla settimana o più (22) o se viene utilizzato in combinazione con antiossidanti poiché il DHA ossidato non solo attenua l'effetto benefico del DHA ma inverte anche la sua azione (10 – 11- 16 - 21). Sia EPA che DHA sono in grado di favorire la degradazione dell' $A\beta$ mediata dall'enzima di degradazione dell'insulina (IDE) (21) mentre il DHA aumenta la fagocitosi di $A\beta$ da parte dei macrofagi e riduce significativamente i livelli di colesterolo e acidi grassi saturi nelle frazioni di membrana neuronale (17). Il DHA contrasta la formazione delle placche amiloidi, aumenta l'elaborazione non-amiloidogena della proteina precursore β -amiloide (β APP) incrementando l'attività della α -secretasi ed attenua l'elaborazione amiloidogena influenzando l'attività della β e della γ -secretasi (21). Il DHA riduce la riduttasi HMG-CoA, enzima deputato alla sintesi del colesterolo epatico, sfavorendo in tal modo l'accumulo di colesterolo a livello cerebrale causa dell'aumentata elaborazione di APP amiloidogena (21).

Il Coenzima Q10 è un antiossidante che si trova in tutte le cellule del corpo nelle membrane cellulari, dove svolge una funzione stabilizzante e di regolazione della conduzione ionica mantenendo la necessaria fluidità, e nei mitocondri, organelli

interni alle cellule con la funzione di centrali energetiche cellulari. Il CoQ10 al loro interno trasferisce gli elettroni guidando la fosforilazione ossidativa per produrre l'adenosina trifosfato (ATP), molecola che fornisce l'energia necessaria per quasi tutte le forme di lavoro cellulare (30). Particolarmente concentrato negli organi più soggetti a stress ossidativo come cuore, muscoli e cervello esso gioca un ruolo molto importante nell'ossigenazione di queste parti del nostro organismo. E' un potente antiossidante e, preservando le lipoproteine presenti nel sangue dall'attacco dei radicali liberi, previene il rischio di sviluppare patologie neuro degenerative. Il CoQ10 contrasta la disfunzione mitocondriale e l'esaurimento energetico nei disordini neuro degenerativi (29 - 30) e riduce le specie reattive dell'ossigeno (radicali liberi) nelle cellule neuronali, fattori che favoriscono l'accumulo del costituente maggiore delle placche amiloidi, il peptide β -amiloide ($A\beta$) responsabile della malattia di Alzheimer (AD)(30). La supplementazione nella dieta di CoQ10 ha mostrato una riduzione di alcune proteine utilizzate analiticamente come marker dello stress ossidativo (29) e migliori prestazioni cognitive (28).

L'**acido alfa-lipoico** è un acido grasso contenente zolfo prodotto naturalmente dal fegato e da altri tessuti del nostro organismo. Sia l'acido alfa-lipoico che la sua forma ridotta DHLA (cioè che ha già esercitato la sua azione antiossidante e perciò ha acquistato un elettrone) (33) funzionano come una coppia di potenti antiossidanti, esercitando una azione "scavenger" (spazzino) tra le più potenti sui radicali liberi dell'ossigeno. Poiché hanno la capacità di oltrepassare la barriera sangue/cervello e di dissolversi sia nell'acqua che nei lipidi combattono lo stress ossidativo provocato dai radicali liberi presenti sia all'interno delle cellule, in un ambiente acquoso (idrofilo) come il citoplasma delle cellule (dove agiscono anche altri antiossidanti come la vitamina C), sia in un ambiente oleoso ovvero ricco di lipidi (lipofilo) com'è la membrana dei neuroni e delle cellule, la cui integrità è fondamentale per la trasmissione degli impulsi nervosi. I radicali liberi sono cellule altamente instabili, per lo più derivate dall'ossigeno (ROS o Reactive oxygen species, specie reattive dell'ossigeno), che, nel tentativo di stabilizzarsi, attaccano le molecole vitali delle nostre cellule come ad esempio i lipidi, le proteine e gli acidi nucleici. Questo deterioramento della funzione cellulare è uno dei segni più caratteristici dell'invecchiamento. Viene definito "l'antiossidante degli antiossidanti" poiché è in grado di rigenerare gli altri elementi antiossidanti quali ad esempio le vitamine E, C, il coenzima Q10 e il glutathione.

Attivando la *colina Acetiltransferasi* e aumentando l'assorbimento del glucosio (37) con maggior produzione di *Acetil-coenzimaA* favorisce la produzione di *Acetilcolina* uno dei maggiori responsabili della trasmissione degli impulsi nervosi (31 - 34) Migliora la memoria in una varietà di paradigmi comportamentali (34) e inverte gli indici di stress ossidativo poiché aumenta significativamente i livelli di glutazione ridotto ed inibisce la formazione di radicali idrossilici (32- 37).

Lo stress ossidativo, l'infiammazione, l'esaurimento di energia neuronale e l'aumento dei livelli di colesterolo sono tutti meccanismi associati alla patologia dell'Alzheimer (AD) e pertanto sostanze proenergetiche e antiossidanti come l'acido alfa-lipoico possono ritardare l'insorgenza o rallentare la progressione della malattia in forma lieve e stabilizzare le funzioni cognitive (36 - 37). L'acido alfa lipoico previene l'ossidazione del colesterolo LDL e la sua combinazione con ω -3 può rallentare il declino cognitivo e funzionale nell'Alzheimer (35).

La **melatonina** è un potente antiossidante ed esplica la sua azione come scavenger “ spazzino “ dei radicali liberi interrompendo la catena di reazioni innescate dalle specie radicaliche o in generale da specie reattive dell'ossigeno (ROS) o dell'azoto (RNS). Incrementa il glutazione tissutale GSH e previene l'ossidazione degli acidi grassi polinsaturi, evento chiave nello sviluppo del processo di perossidazione lipidica. (41)

Il trattamento con melatonina è qualificato per essere una terapia preventiva e non curativa anti-AD (morbo di Alzheimer) diagnosticato precocemente (38 – 39).

Le placche senili o placche amiloidi provocano un deterioramento delle sinapsi, i collegamenti tra i diversi neuroni che consentono la trasmissione degli impulsi nervosi. Le placche amiloidi sono costituite da proteine β -amiloidi che prendono origine dalla proteina APP (*Amyloid Precursor Protein*). APP è una proteina di membrana codificata da un gene situato sul cromosoma 21 la cui funzione è quella di promuovere la crescita cellulare.

L'APP viene naturalmente tagliata da due proteasi: α -secretasi e γ -secretasi ma quando interviene una terza proteasi, la β -secretasi, si formano due frammenti da 42 e 40 amminoacidi dei quali solo quello da 42 amminoacidi è amiloidogenico e porta all'aggregazione fibrillare tossica per i neuroni. La produzione anomala di β -amiloide come oligomero è la causa di molte malattie neurodegenerative.

Le proteine β -amiloidi tendono ad aggregarsi dapprima in piccoli ammassi solubili in acqua liberi di muoversi nel cervello e infine in placche, che rappresentano un segno caratteristico dell'Alzheimer, insieme con la perdita di memoria e la destrutturazione delle capacità cognitive.

La melatonina può ridurre l'aggregazione e la tossicità dei peptidi di β -amiloide che sono prodotti dalla proteina precursore β -amiloide (β APP).(39)

Stimola il processamento non amiloidogenico e inibisce il processamento amiloidogenico della proteina precursore β -amiloide (β APP) stimolando α -secretasi e conseguentemente abbassando la regolazione di entrambe le β - e γ -secretasi a livello trascrizionale attraverso l'attivazione della proteina chinasi C (38 – 40 – 41)

La **Vitamina E** è un potente antiossidante ed è composta da 4 *tociferoli* e 4 *tocotrienoli* (alfa, beta, gamma, delta).

Livelli elevati di γ -tociferolo, β -tocotrienolo e in generale tutti i tocotrienoli sono associati a un ridotto rischio di deterioramento cognitivo negli anziani. (42 - 44 -46)

La prevenzione antiossidante può essere utile nelle terapie di AD poiché lo stress ossidativo è una delle cause del malfunzionamento della proteina *tau*, causato da iperfosforilazione, segno distintivo della malattia. Le proteine *tau* presenti nei neuroni formano dei filamenti che facilitano l'espulsione dalla cellula di proteine potenzialmente tossiche, quali la β -amiloide, che si accumulano invece all'interno del neurone quando le proteine *tau* non sono più efficienti.(43)

I radicali liberi reagiscono con i doppi legami dei lipidi di membrana generando dei perossidi lipidici che, essendo a loro volta reattivi, propagano le reazioni di ossidazione determinando un danno esteso alle membrane. (47)

La vitamina E, come tutti i composti fenolici, spezza il propagarsi di questo fenomeno donando un atomo di idrogeno – del gruppo –OH – ai radicali perossilipidici, rendendoli in tal modo non reattivi. La reazione redox così avvenuta, produce il radicale α -tocoferossilico, piuttosto stabile per la delocalizzazione dell'elettrone, e può rigenerare l' α -tociferolo reagendo con vitamina C, o glutazione, o coenzima Q10 (48)

Le mutazioni e le conseguenti disfunzioni , tramite “ prenilazione “, delle proteine che regolano le funzioni neuronali richiede il *farnesil pirofosfato derivato dal mevalonato* (FPP) e il *geranilgeranile pirofosfato* (GGPP).(45)

I tocotrienoli riducono il pool di FPP e GGPP , la produzione di proteina beta amiloide e potenzialmente la patogenesi AD dipendente dalla prenilazione. (45)

I tocotrienoli sopprimono la riduttasi HMG-CoA riducendo in tal modo anche la produzione di colesterolo ed esplicano una evidente attività antinfiammatoria (45)

La **Vitamina D** agisce come un neurosteroido in specifiche regioni del cervello, in particolare in quelle relative all'apprendimento e alla memoria (50)

E' dimostrata una correlazione tra bassi livelli di 25-idrossivitamina D (25 (OH) D) circolanti e deterioramento cognitivo o demenza nelle popolazioni che invecchiano.

(49 – 50) L'integrazione con vitamina D è protettiva contro i processi biologici associati alla malattia di Alzheimer (AD) e migliora l'apprendimento e le prestazioni della memoria. (49)

L'aumentata assunzione di vitamina D è stata associata ad un minor rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer (AD) sia su campioni animali (56) che tra le donne e uomini anziani. (60) L'integrazione di vitamina D ha rallentato il declino legato all'età nell'apprendimento e nella memoria grazie alla riduzione delle *citochine pro-infiammatorie IL-1 β* e all'aumento delle *citochine IL-10 anti-infiammatorie*.(55)

Una dieta arricchita con vitamina D3 è correlata con una diminuzione del numero di placche amiloidi, una diminuzione dei peptidi A β , una diminuzione dell'infiammazione e un aumento di NGF nel cervello dei topi A β PP. (53)

La β -amiloide (A β) sopprime l'espressione del gene del *recettore della vitamina D* (VDR) e induce l'espressione del gene dell'enzima catabolico della vitamina D nei neuroni ippocampali (51)

La β -amiloide (A β) può ostacolare la formazione del legame della vitamina D col suo recettore VDR e causare l'utilizzo difettoso della vitamina D sopprimendo il livello del VDR. (51)

Il trattamento a lungo termine dei topi TgCRND8 con 1,25 (OH) 2D3 durante il periodo di formazione della placca ha ridotto A β solubile e insolubile associato alla placca, in particolare nell'ippocampo in cui la VDR è abbondante. (52)

Il recettore VDR è un importante bersaglio terapeutico nella prevenzione e nel trattamento della malattia di Alzheimer. (52)

Gli analoghi della D2 e della D3 hanno ridotto la produzione di A β e aumentato la degradazione dell'A β sia nei cervelli di topo carenti che in cervelli non deficienti di vitamina D influenzando gli enzimi β -secretasi e γ -secretasi produttori di A β . (54 – 55) Già un grado di ipovitaminosi di vitamina D molto moderata causa un aumento significativo del peptide amiloide- β (A β) dovuto ad una maggiore attività della β -secretasi. (57) Il livello di vitamina D-binding protein (DBP), proteina che lega e trasporta la vitamina D in tutti i distretti del nostro organismo, è aumentato nel fluido cerebrospinale di pazienti con malattia di Alzheimer (AD), diminuisce la perdita sinaptica indotta da A β nell'ippocampo, salva i deficit di memoria ed attenua gli effetti dannosi di A β . (58)

La vitamina D3 promuove il recupero di fagocitosi beta-amiloide da parte dei macrofagi della malattia di Alzheimer (59)

BIBLIOGRAFIA

1) Positive modulation of mood and cognitive performance following administration of acute doses of Salvia lavandulaefolia essential oil to healthy young volunteers.

Physiology & Behavior 83 (2005) 699–709

N.T.J. Tildesleya, D.O. Kennedy, E.K. Perryb, C.G. Ballardc, K.A. Wesnesa, A.B. Scholeya

2) Salvia lavandulaefolia (Spanish Sage) enhances memory in healthy young volunteers.

Pharmacology, Biochemistry and Behavior 75 (2003) 669–674

N.T.J. Tildesleya, D.O. Kennedy, E.K. Perryb, C.G. Ballardc, S. Savelevd, K.A. Wesnesa, A.B. Scholeya

3) Systematic review of clinical trials assessing pharmacological properties of Salvia species on memory, cognitive impairment and Alzheimer's disease.

CNS Neurosci Ther. 2014 Jun;20(6):485-95.

Miroddi M, Navarra M, Quattropiani MC, Calapai F, Gangemi S, Calapai G.

4) Monoterpenoid extract of sage (Salvia lavandulaefolia) with cholinesterase inhibiting properties improves cognitive performance and mood in healthy adults.

J Psychopharmacol. 2011 Aug;25(8):1088-100.

Kennedy DO, Dodd FL, Robertson BC, Okello EJ, Reay JL, Scholey AB, Haskell CF.

5) The in vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal.

Journal of Ethnopharmacology -Volume 108, Issue 1, 3 November 2006, Pages 31-37

A.Ferreira, C.Proença, M.L.M.Serralheiro, M.E.M.Araújo

6) In vitro biological activity of Salvia leriifolia benth essential oil relevant for the treatment of Alzheimer's disease.

J Oleo Sci. 2009; 58 (8): 443-6.

Loizzo MR, Menichini F, Tundis R, Bonesi M, Conforti F, Nadjafi F, Statti GA, Frega NG, Menichini F.

7) Antimicrobial and antioxidative activities of the essential oils and methanol extracts of Salvia cryptantha (Montbret et Aucher ex Benth.) and Salvia multicaulis (Vahl).

Food Chemistry - Volume 84, Issue 4, March 2004, Pages 519-525

Bektas Tepea, Erol Donmeza, Mehmet Unlub, Ferda Candanc, Dimitra Dafererad, Gulhan Vardar-Unlub, Moschos Polissioud, Atalay Sokmena

8) Effects of Cholinesterase Inhibiting Sage (Salvia officinalis) on Mood, Anxiety and Performance on a Psychological Stressor Battery.

Neuropsychopharmacology (2006) 31, 845 – 852

David O Kennedy, Sonia Pace, Crystal Haskell, Edward J Okello, Anthea Milne and Andrew B Scholey

9) Salvia lavandulaefolia essential oil inhibits cholinesterase in vivo.

Phytomedicine. 2002 Jan;9(1):48-51.

Perry NS, Houghton PJ, Jenner P, Keith A, Perry EK.

10) Omega-3 fatty acids and dementia.

Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2009 Aug-Sep; 81(0): 213–221.

Greg M. Cole, Ph.D., Qiu-Lan Ma, M.D., Ph.D., Sally A. Frautschy, Ph.D

11) DHA May Prevent Age-Related Dementia.

The Journal of Nutrition, Volume 140, Issue 4, 1 April 2010, Pages 869–874,

Greg M. Cole, Sally A. Frautschy

12) Impact of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Memory Functions in Healthy Older Adults.

J Alzheimer Dis. 2016; 51 (3): 713-25.

Külzow N , Witte AV , Kerti L , Grittner U , Schuchardt JP , Hahn A , Flöel A

13) DHA and cholesterol containing diets influence Alzheimer-like pathology, cognition and cerebral vasculature in APPswe/PS1dE9 mice.

Neurobiol Dis. 2009 Mar;33(3):482-98.

Hooijmans CR, Van der Zee CE, Dederen PJ, Brouwer KM, Reijmer YD, van Groen T, Broersen LM, Lütjohann D, Heerschap A, Kiliaan AJ.

14) Mechanisms of n-3 fatty acid-mediated development and maintenance of learning memory performance.

J Nutr Biochem. 2010 May;21(5):364-73

Su HM

15) Docosahexaenoic acid supplementation of primary rat hippocampal neurons attenuates the neurotoxicity induced by aggregated amyloid beta protein(42) and up-regulates cytoskeletal protein expression.

J Nutr Biochem. 2010 Apr;21(4):345-50.

Wang PY, Chen JJ, Su HM.

16) Effect of Varying Concentrations of Docosahexaenoic Acid on Amyloid Beta (1–42) Aggregation: An Atomic Force Microscopy Study.

Molecules. 2018 Nov 27;23(12). pii: E3089.

Lee BY, Attwood SJ, Turnbull S, Leonenko Z

17) Docosahexaenoic acid disrupts in vitro amyloid beta(1-40) fibrillation and concomitantly inhibits amyloid levels in cerebral cortex of Alzheimer's disease model rats.

J Neurochem. 2008 Dec;107(6):1634-46.

Hashimoto M, Shahdat HM, Yamashita S, Katakura M, Tanabe Y, Fujiwara H, Gamoh S, Miyazawa T, Arai H, Shimada T, Shido O.

18) Docosahexaenoic Acid Helps to Lessen Extinction Memory in Rats.

Molecules. 2018 Feb 18;23(2). pii: E451.

Hashimoto M, Hossain S, Katakura M, Mamun AA, Shido O.

19) Dietary omega-3 deficiency reduces BDNF content and activation NMDA receptor and Fyn in dorsal hippocampus: implications on persistence of long-term memory in rats.

Nutr Neurosci. 2014 Jul;17(4):186-92.

Bach SA, de Siqueira LV, Müller AP, Oses JP, Quatrim A, Emanuelli T, Vinadé L, Souza DO, Moreira JD.

20) Dietary DHA supplementation causes selective changes in phospholipids from different brain regions in both wild type mice and the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease.

Biochim Biophys Acta. 2016 Jun; 1861(6): 524–537.

Cécile Bascoul-Colombo, Irina A. Guschina, Benjamin H. Maskrey, Mark Good, Valerie B. O'Donnell, John L. Harwood

21) Omega-3 fatty acids, lipids, and apoE lipidation in Alzheimer's disease: a rationale for multi-nutrient dementia prevention.

J Lipid Res. 2017 Nov; 58(11): 2083–2101.

Marcus O. W. Grimm, Daniel M. Michaelson and Tobias Hartmann

22) Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease.

Arch Neurol. 2003 Jul;60(7):940-6.

Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N, Schneider J.

23) Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects.

Eur J Clin Invest. 2005 Nov;35(11):691-9.

Fontani G, Corradeschi F, Felici A, Alfatti F, Migliorini S, Lodi L.

24) Dietary Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Are Related to Impulse Control and Anterior Cingulate Function in Adolescents.

Front Neurosci. 2019 Jan 9;12:1012.

Darcey VL, McQuaid GA, Fishbein DH, VanMeter JW.

25) DHA supplementation improved both memory and reaction time in healthy young adults: a randomized controlled trial.

The American Journal of Clinical Nutrition, Volume 97, Issue 5, 1 May 2013, Pages 1134–1143,

Welma Stonehouse, Cathryn A Conlon, John Podd, Stephen R Hill, Anne M Minihane, Crystal Haskell, David Kennedy.

26) Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition.

Neuroscience - Volume 155, Issue 3, 26 August 2008, Pages 751-759

A.Wu, Z.Ying, F.Gomez-Pinilla

27) The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane.

Neurobiology of Aging-Volume 23, Issue 5, September–October 2002, Pages 843-853

Shlomo Yehuda, Sharon Rabinovitz, Ralph L. Carasso, David I. Mostofsky

28) Coenzyme Q10 decreases amyloid pathology and improves behavior in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease.

J Alzheimers Dis. 2011;27(1):211-23.

Dumont M, Kipiani K, Yu F, Wille E, Katz M, Calingasan NY, Gouras GK, Lin MT, Beal MF.

29) Coenzyme Q10 effects in neurodegenerative disease.

Neuropsychiatr Dis Treat. 2009; 5: 597-610.

Meredith Spindler, M Flint Beal, e Claire Henchcliffe

30) Neuroprotection of Coenzyme Q10 in Neurodegenerative Diseases

Current Topics in Medicinal Chemistry - Volume 16, Issue 8, 2016

Xifei Yang, Yanling Zhang, Hua Xu, Xiaobin Luo, Jun Yu, Jianjun Liu, Raymond Chuen-Chung.

31) Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease.

Adv Drug Deliv Rev. 2008 Oct-Nov;60(13-14):1463-70.

Maczurek A, Hager K, Kenkies M, Sharman M, Martins R, Engel J, Carlson DA, Münch G.

32) Effect of alpha-lipoic acid on memory, oxidation, and lifespan in SAMP8 mice.

J Alzheimers Dis. 2012;32(2):447-55. doi: 10.3233/JAD-2012-120130.

Farr SA, Price TO, Banks WA, Ercal N, Morley JE.

33) Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias.

Pharmacol Ther. 2007 Jan;113(1):154-64. Epub 2006 Sep 20.

Holmquist L, Stuchbury G, Berbaum K, Muscat S, Young S, Hager K, Engel J, Münch G.

34) Potential Therapeutic Effects of Lipoic Acid on Memory Deficits Related to Aging and Neurodegeneration.

Front Pharmacol. 2017 Dec 12;8:849.

Molz P, Schröder N.

35) A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease.

J Alzheimers Dis. 2014;38(1):111-20.

Shinto L, Quinn J, Montine T, Dodge HH, Woodward W, Baldauf-Wagner S, Waichunas D, Bumgarner L, Bourdette D, Silbert L, Kaye J.

36) Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease--a 48 months follow-up analysis.

J Neural Transm Suppl. 2007;(72):189-93.

Hager K, Kenklies M, McAfoose J, Engel J, Münch G.

37) Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer [corrected] type dementia.

Arch Gerontol Geriatr. 2001 Jun;32(3):275-82.

Hager K, Marahrens A, Kenklies M, Riederer P, Münch G.

38) Mechanisms of Melatonin in Alleviating Alzheimer's Disease.

Curr Neuropharmacol. 2017;15(7):1010-1031.

Shukla M, Govitrapong P, Boontem P, Reiter RJ, Satayavivad J.

39) Melatonin stimulates the nonamyloidogenic processing of β APP through the positive transcriptional regulation of ADAM10 and ADAM17.

J Pineal Res. 2015 Mar;58(2):151-65.

Shukla M, Htoo HH, Wintachai P, Hernandez JF, Dubois C, Postina R, Xu H, Checler F, Smith DR, Govitrapong P, Vincent B.

40) Melatonin regulates the transcription of β APP-cleaving secretases mediated through melatonin receptors in human neuroblastoma SH-SY5Y cells.

J Pineal Res. 2015 Oct;59(3):308-20.

Panmanee J, Nopparat C, Chavanich N, Shukla M, Mukda S, Song W, Vincent B, Govitrapong P.

41) Melatonin administration reverses the alteration of amyloid precursor protein-cleaving secretases expression in aged mouse hippocampus.

Neurosci Lett. 2016 May 16;621:39-46.

Mukda S, Panmanee J, Boontem P, Govitrapong P.

42) Serum levels of vitamin E forms and risk of cognitive impairment in a Finnish cohort of older adults.

Experimental Gerontology

Volume 48, Issue 12, December 2013, Pages 1428-1435

Francesca Mangialasche, Alina Solomona, Ingemar Kåreholt, Babak Hooshmand, Roberta Cecchetti, Laura Fratiglioni, Hilikka Soininen, Tiina Laati kainende Patrizia Mecocci, Miia Kivipelto

43) $A\beta$ and tau toxicities in Alzheimer's are linked via oxidative stress-induced p38 activation: Protective role of vitamin E.

Redox Biology 2 (2014) 873–877

E. Giraldo, A. Lloret, T. Fuchsberger, J. Viña

44) Vitamin E levels, cognitive impairment and dementia in older persons: the In CHIANTI study.

Neurobiology of Aging - Volume 26, Issue 7, July 2005, Pages 987-994

Antonio Cherubini, Antonio Martin, Cristina Andres-Lacueva, Angelo Di Iorio, Marco Lamponi, Patrizia Mecocci, Benedetta Bartali, Annamaria Corsi, Umberto Senin, Luigi Ferrucci

45) Potential of tocotrienols in the prevention and therapy of Alzheimer's disease

The Journal of Nutritional Biochemistry

Volume 31, May 2016, Pages 1-9

Weiming Xi, Huanbiao Mob

46) Tocotrienols, health and ageing: A systematic review.

Maturitas. 2017 Jan;95:55-60.

Georgousopoulou EN, Panagiotakos DB, Mellor DD, Naumovski N.

47) Vitamin E: action, metabolism and perspectives.

J Physiol Biochem. 2001; 57 (2): 43-56.

Herrera E, Barbas C.

48) Vitamin E and its function in membranes.

Prog Lipid Res. 1999; 38 (4): 309-36.

Wang X, Quinn P.

49) Vitamin D, Cognition, and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails.

J Alzheimer Dis . 2016; 53 (2): 419-444.

Véréna Landel, Cédric Annweiler, Pascal Millet, Maria Morello, François Féron

50) The vitamin D receptor gene is associated with Alzheimer's disease.

Neuroscience Letters - Volume 504, Issue 2, 24 October 2011, Pages 79-82

Donald J. Lehmann, Helga Refsum, Donald R. Warden, Christopher Medway, Gordon K. Wilcock, A. David Smith

51) Beta amyloid suppresses the expression of the vitamin d receptor gene and induces the expression of the vitamin d catabolic enzyme gene in hippocampal neurons.

Dement Geriatr Cogn Disord. 2013;36(1-2):76-86.

Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S.

52) 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 Reduces Cerebral Amyloid- β Accumulation and Improves Cognition in Mouse Models of Alzheimer's Disease.

Journal of Neuroscience 21 May 2014, 34 (21) 7091-7101;

Matthew R. Durk, Kyung Han, Edwin C. Y. Chow, Rosemary Ahrens, Jeffrey T. Henderson, Paul E. Fraser and K. Sandy Pang

53) Vitamin D3-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of A β PP transgenic mice.

J Alzheimers Dis. 2011;25(2):295-307.

Yu J, Gattioni-Celli M, Zhu H, Bhat NR, Sambamurti K, Gattioni-Celli S, Kindy MS.

54) Vitamin D and Its Analogues Decrease Amyloid- β (A β) Formation and Increase A β -Degradation.

Int J Mol Sci. 2017 Dec; 18(12): 2764.

Marcus O. W. Grimm, Andrea Thiel, Anna A. Lauer, Jakob Winkler, Johannes Lehmann, Liesa Regner, Christopher Nelke, Daniel Janitschke, Céline Benoist, Olga

Streidenberger, Hannah Stötzel, Kristina Endres, Christian Herr, Christoph Beisswenger, Heike S. Grimm, Robert Bals, Frank Lammert, and Tobias Hartmann
55) Vitamin D mitigates age-related cognitive decline through the modulation of pro-inflammatory state and decrease in amyloid burden.

J Neuroinflammation. 2012 Oct 25;9:244

Briones TL, Darwish H.

56) Vitamin-D-free regimen intensifies the spatial learning deficit in Alzheimer's disease.

Int J Neurosci. 2011 Jan;121(1):16-24.

Taghizadeh M, Djazayeri A, Salami M, Eshraghian MR, Zavareh SA.

57) Impact of Vitamin D on amyloid precursor protein processing and amyloid- β peptide degradation in Alzheimer's disease.

Neurodegener Dis. 2014;13(2-3):75-81.

Grimm MO, Lehmann J, Mett J, Zimmer VC, Grösgen S, Stahlmann CP, Hundsdörfer B, Hauptenthal VJ, Rothhaar T, Herr C, Bals R, Grimm HS, Hartmann T.

58) Vitamin D-binding protein interacts with A β and suppresses A β -mediated pathology.

Cell Death Differ. 2013 Apr;20(4):630-8.

Moon M, Song H, Hong HJ, Nam DW, Cha MY, Oh MS, Yu J, Ryu H, Mook-Jung I.

59) Genomic and nongenomic signaling induced by 1 α ,25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$ promotes the recovery of amyloid- β phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages.

J Alzheimers Dis. 2012;29(1):51-62.

Mizwicki MT, Menegaz D, Zhang J, Barrientos-Durán A, Tse S, Cashman JR, Griffin PR, Fiala M.

60) Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: a 7-year follow-up.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012 Nov;67(11):1205-11.

Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Herrmann FR, Beauchet O.