

TELAAH PUSTAKA

MANFAAT VITAMIN D PADA DEMENSIA ALZHEIMER
(BENEFITS OF VITAMIN D IN ALZHEIMER'S DEMENTIA)

Elita Halimsetiono

Departemen Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Surabaya, Surabaya,
Jawa Timur, Indonesia

Email korespondensi: elitahalims@staff.ubaya.ac.id

ABSTRAK

Demensia Alzheimer adalah bentuk demensia yang paling umum dan berkontribusi pada 60-70% kasus, serta merupakan kelainan neurodegeneratif ireversibel yang mengakibatkan penurunan fungsi kognitif secara progresif. Kekurangan vitamin D juga berhubungan dengan penyakit neurodegeneratif seperti demensia Alzheimer. Vitamin D juga telah terbukti dapat memperbaiki gambaran neuropatologis, serta berkontribusi terhadap prognosis yang lebih baik. Artikel ini bertujuan untuk memberikan gambaran tentang manfaat vitamin D pada demensia Alzheimer. Artikel ini bersifat studi literatur dengan sumber data berasal dari jurnal internasional berbahasa Inggris yang pencariannya melalui *database* pada PubMed, ScienceDirect, Wiley, dan Google Scholar. Berdasarkan temuan, terbukti bahwa vitamin D memberikan manfaat pada penderita demensia Alzheimer. Vitamin D memiliki efek perlindungan yang berkaitan dengan regulasi faktor neurotropik, transmisi saraf, homeostasis kalsium, modulasi proses imun dan inflamasi, proses vaskular dan stres oksidatif, serta dampak langsung pada amiloidogenesis. Pada akhirnya akan meningkatkan fungsi kognitif penderita demensia Alzheimer sehingga vitamin D dapat dipertimbangkan sebagai salah satu pengobatan penunjang pada demensia Alzheimer.

Kata kunci: β amiloid, demensia Alzheimer, neuroinflamasi, stres oksidatif, vitamin D

ABSTRACT

Alzheimer's dementia is the most common form of dementia and contributes to 60-70% of cases, and is an irreversible neurodegenerative disorder that results in a progressive decline in cognitive function. Vitamin D deficiency is also associated with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's dementia, and vitamin D has been shown to improve neuropathological features, as well as contribute to a better prognosis. This article aims to provide an overview of the benefits of vitamin D in Alzheimer's dementia. This article is a literature study with data sources coming from international English-language journals which were searched through databases on PubMed, ScienceDirect, Wiley, and Google Scholar. Based on the findings, it is proven that vitamin D provides benefits for Alzheimer's dementia patients. Vitamin D has a protective effect related to the regulation of neurotrophic factors, nerve transmission, calcium homeostasis, modulation of immune and inflammatory processes, vascular processes and

oxidative stress, and a direct impact on amyloidogenesis. Ultimately it will improve the cognitive function of Alzheimer's dementia patients. So vitamin D can be considered as one of the supporting treatments for Alzheimer's dementia.

Keywords: Alzheimer's dementia, amyloid β , neuroinflammation, oxidative stress, vitamin D

PENDAHULUAN

Salah satu masalah kesehatan masyarakat utama adalah perkembangan demensia dan penyakit tidak menular seperti demensia Alzheimer.¹ Demensia Alzheimer adalah bentuk demensia yang paling umum dan berkontribusi pada 60-70% kasus, serta merupakan kelainan neurodegeneratif ireversibel yang mengakibatkan penurunan fungsi kognitif secara progresif.² Saat ini didapatkan lebih dari 55 juta jiwa penderita demensia di seluruh dunia, lebih dari 60% di antaranya tinggal di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, dan jumlah ini diperkirakan akan terus meningkat menjadi 139 juta jiwa pada tahun 2050. Setiap tahun, terdapat hampir 10 juta kasus baru. Demensia saat ini menduduki peringkat ketujuh penyebab kematian, serta merupakan salah satu penyebab utama kecacatan dan ketergantungan pada lansia secara global. Perempuan memiliki angka kematian dan kecacatan yang lebih tinggi akibat demensia.³

Saat ini masalah kekurangan vitamin D masih terjadi di seluruh dunia, dan telah dilaporkan bahwa lebih dari satu miliar orang di seluruh dunia mengalami

kekurangan vitamin D pada tingkat yang berbeda-beda. Selain berhubungan dengan penyakit tulang, kekurangan vitamin D juga berhubungan dengan penyakit lainnya, termasuk penyakit neurodegeneratif seperti demensia Alzheimer.⁴ Penelitian terbaru menunjukkan bahwa konsentrasi serum vitamin D yang rendah dapat meningkatkan risiko demensia Alzheimer secara signifikan. Kekurangan vitamin D juga dikaitkan dengan peningkatan hipertensi, hiperlipidemia, infark miokard, dan *stroke* yang juga merupakan faktor risiko demensia Alzheimer.⁵ Dalam beberapa tahun terakhir, efek vitamin D pada sistem saraf semakin mendapat perhatian akibat banyaknya enzim yang terkait vitamin D dan reseptor vitamin D yang secara luas ditemukan pada otak, di mana metabolit vitamin D dapat berinteraksi dengan sel saraf dan glial untuk memberikan berbagai efek.⁶

Banyak penelitian telah membuktikan bahwa vitamin D dapat memperbaiki gambaran neuropatologis, dan suplementasi vitamin D berkontribusi terhadap prognosis yang lebih baik.⁷ Oleh karena itu, pada artikel ini penulis ingin memberikan gambaran tentang manfaat

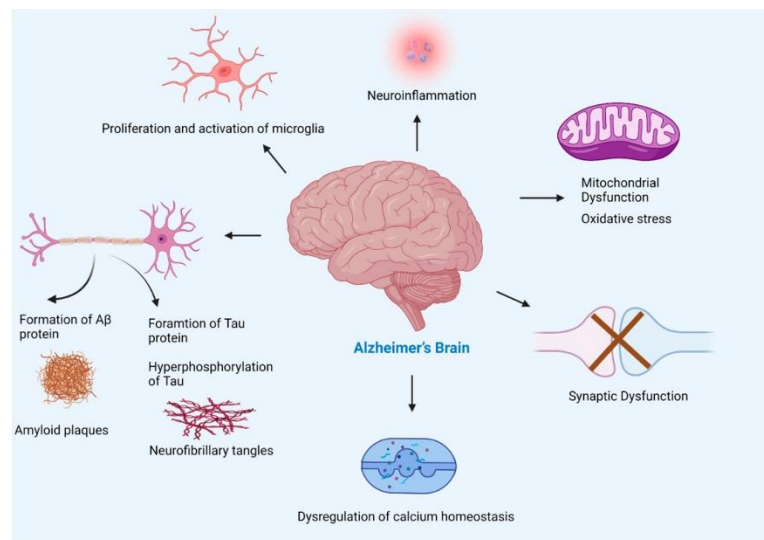
vitamin D pada demensia Alzheimer, dan menjelaskan tentang mekanisme yang memungkinkan vitamin D untuk memengaruhi perkembangan penyakit tersebut.

Demensia Alzheimer

Demensia Alzheimer (AD) adalah penyakit yang bersifat progresif, artinya penyakit ini akan semakin memburuk seiring berjalannya waktu. Seberapa cepat perkembangan dan kemampuan yang terpengaruh adalah berbeda-beda pada setiap orang, namun seiring berjalannya waktu akan semakin banyak neuron yang rusak dan semakin banyak area otak yang terpengaruh.⁸ Adapun gejala AD berupa hilangnya ingatan yang mengganggu kehidupan sehari-hari; kesulitan dalam merencanakan sesuatu atau memecahkan masalah; kesulitan dalam menyelesaikan tugas sehari-hari; kebingungan dengan waktu atau tempat; kesulitan memahami gambar visual dan hubungan spasial; bermasalah dengan kata-kata dalam berbicara atau menulis; salah dalam meletakkan barang dan hilangnya kemampuan untuk menelusuri kembali barang itu; kemampuan membuat keputusan yang buruk; menarik diri dari pekerjaan atau aktivitas sosial; serta adanya perubahan *mood*, kepribadian, dan perilaku.⁸ Pada AD, neuron yang pertama kali rusak adalah bagian otak yang

bertanggung jawab atas memori, bahasa, dan pemikiran, sehingga gejala pertama AD cenderung berupa masalah ingatan, bahasa, dan berpikir.⁸

Beberapa faktor risiko AD yang dapat dimodifikasi adalah diabetes tipe 2, obesitas, penyakit pembuluh darah, *stroke*, depresi, cedera otak traumatis, dan berbagai faktor gaya hidup, sedangkan beberapa faktor risiko AD yang tidak dapat dimodifikasi adalah polimorfisme genetik, usia, dan jenis kelamin.⁹ Faktor genetik dan non-genetik diyakini bertanggung jawab atas timbulnya AD, namun etiologi pasti penyakit ini masih belum jelas. Meskipun faktor genetik seperti mutasi pada gen protein prekursor amiloid (APP) diwariskan dalam pola Mendel, namun faktor non-genetik seperti paparan terhadap anestesi yang mudah menguap, logam beracun, bahan kimia industri, medan elektromagnetik, polutan udara, dan pestisida pada lingkungan juga bertanggung jawab atas timbulnya AD. Selain itu, beberapa kondisi medis yang sudah ada sebelumnya seperti diabetes, penyakit serebrovaskular, hipertensi, kanker, depresi, cedera otak traumatis, dan dislipidemia juga dapat menjadi etiopatogenesis AD. Perilaku gaya hidup seperti konsumsi kafein dan alkohol, indeks massa tubuh, aktivitas kognitif, dan aktivitas fisik juga merupakan faktor penting.¹⁰



Gambar 1 Patogenesis Demensia Alzheimer.
Dikutip dari: Sehar *et al.* (2022)¹⁰

Berbagai faktor yang bertanggung jawab terhadap perkembangan penyakit Alzheimer termasuk plak beta amiloid (A β), dan pembentukan *neurofibrillary tangles* (NFTs) tau yang menyebabkan hilangnya neuron, aktivasi mikroglia (ditemukan terkonsentrasi di sekitar plak A β) yang menyebabkan peradangan saraf, disfungsi mitokondria, hilangnya sinaptik, dan disregulasi homeostasis kalsium. Akumulasi A β di otak Alzheimer mengganggu sinapsis yang menyebabkan hipereksitabilitas pascasinaps. Hipereksitabilitas neuron menyebabkan disregulasi homeostasis kalsium dan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) (Gambar 1).¹⁰

Amiloid β dan P-Tau di Sinapsis

Karakteristik histopatologis AD adalah agregat ekstraseluler dari plak A β

dan agregasi NFTs intraseluler. A β dan NFTs dianggap sebagai penyebab utama perkembangan penyakit Alzheimer. Plak A β awalnya berkembang di daerah neokorteks basal, temporal, dan orbitofrontal otak, di mana pada tahap selanjutnya berkembang ke seluruh neokorteks, hipokampus, amigdala, diensefalon, dan ganglia basal.¹¹ Hipotesis kaskade amiloid menunjukkan bahwa pengendapan A β terjadi lebih dulu yang kemudian memicu tau terfosforilasi (p-tau).¹²

Amiloid β dan Aktivasi Mikroglia.

Dalam SSP, mikroglia merupakan sel efektor imun primer dan merupakan mediator seluler utama dari respon neuroinflamasi pada AD. Setelah sel mikrogial diaktifkan, peran morfologis dan biologisnya berubah, dan dapat memulai

respon imun.¹³ Aktivasi mikroglia yang disebabkan oleh A β menghasilkan sekresi sitokin proinflamasi, termasuk IL-1 β , IL-6, dan TNF- α .¹⁴ Sekresi sitokin proinflamasi dan neurotoksin tersebut menghasilkan lebih banyak aktivasi mikroglia dan berkontribusi terhadap degenerasi saraf.¹⁵

Amiloid β dan Peradangan Saraf.

A β diketahui memicu respon inflamasi yang mengakibatkan degenerasi saraf akibat disfungsi sinaptik, dan kematian neuron.¹⁶ Faktor utama penyebab peradangan saraf pada otak AD adalah sel mikroglial, astrosit otak, sitokin, kemokin, protein fase akut pentraxin, reseptor asetilkolin nikotinat tipe neuronal (AChRs), reseptor yang diaktifkan oleh proliferasi peroksisom (PPARs), dan jalur alternatif sistem komplemen.¹⁰ Ketidakseimbangan dalam keseimbangan sinyal antiinflamasi dan proinflamasi menyebabkan peradangan saraf.¹⁵

Amiloid β dan Disfungsi Mitokondria

A β mempengaruhi morfologi dan biokimia mitokondria, dan interaksi ini mengganggu fungsi mitokondria seperti produksi ROS, metabolisme energi, dan pembentukan pori. A β terakumulasi dalam matriks mitokondria dari waktu ke waktu dan menyebabkan toksisitas mitokondria.¹⁰ APP dan A β diketahui terlokalisasi pada membran mitokondria sehingga menghalangi pengangkutan protein mitokondria yang dikodekan oleh nukleus

ke mitokondria, mengganggu rantai transpor elektron, merusak mitokondria, meningkatkan produksi ROS, dan mengganggu fungsi neuron.¹⁷

Amiloid β dan Stres Oksidatif.

Proses stres oksidatif meningkat di otak seiring bertambahnya usia, dan disebabkan oleh ketidakseimbangan keadaan redoks, kelebihan produksi ROS, dan disfungsi sistem antioksidan.¹⁸ Otak sebagian besar terdiri dari lipid yang mudah teroksidasi dan memiliki tingkat konsumsi oksigen yang tinggi, serta kurangnya sistem pertahanan antioksidan yang kuat. Transpor elektron dari respirasi aerobik di mitokondria menghasilkan ROS sebagai produk sampingan, dan jumlah ROS yang berlebihan menyebabkan stres oksidatif.¹⁹ Stres oksidatif merusak otak secara serius melalui proses interaksi, termasuk peningkatan konsentrasi Ca²⁺ bebas intraseluler, pelepasan asam amino eksitatori, dan neurotoksisitas.¹⁸

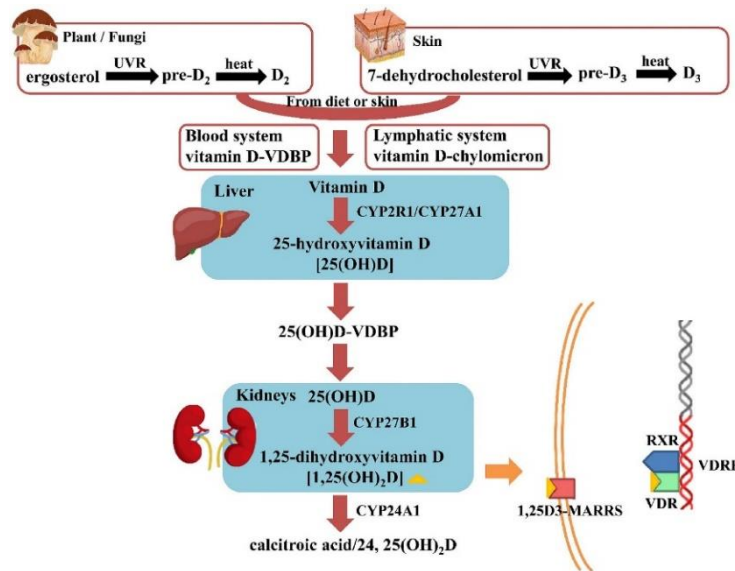
Amiloid β dan Hilangnya Sinaptik

Pada otak penderita AD, hilangnya sinaptik merupakan salah satu penyebab utama penurunan kognisi.²⁰ Banyak bukti menunjukkan bahwa oligomer A β yang terlarut menginduksi hilangnya sinaptik pada AD. Pada AD, degenerasi sinaps secara luas ditemukan dekat dengan plak A β , dan ini mungkin disebabkan oleh peningkatan kadar oligomer A β daripada plak itu sendiri.²¹

Vitamin D

Vitamin D adalah vitamin steroid yang larut dalam lemak dengan peran pasti dalam kesehatan tulang. Selain perannya

dalam pengaturan kesehatan tulang, ia juga memainkan peran penting dalam fungsi sistem lainnya seperti sistem kardiovaskular, endokrin, dan saraf.²²



Gambar 2 Metabolisme Vitamin D.

Dikutip dari: Wang *et al.* (2023)⁷

Terdapat dua bentuk utama vitamin D di alam, yaitu vitamin D2 (ergokalsiferol) dan vitamin D3 (kolekalsiferol). Vitamin D3 terutama diproduksi di kulit hewan dari 7-dehidrokolesterol (7-DHC), sedangkan vitamin D2 disintesis pada tumbuhan dan jamur dari ergosterol (E) melalui penyinaran sinar ultraviolet (UVR). Sintesisnya serupa, mengandung dua proses yang tidak bersifat enzimatik. Bagi manusia, sebagian besar vitamin D diproduksi di kulit melalui penyinaran UVR dan hanya 20% vitamin D yang dikonsumsi dari makanan.¹ Sebagian besar vitamin D masuk ke sirkulasi darah dan berikatan

dengan protein pengikat vitamin D (VDBP) atau kilomikron untuk diangkut ke jaringan dan organ. Metabolisme vitamin D meliputi tiga proses utama, yaitu 25-hidroksilasi, 1 α -hidroksilasi, dan 24-hidroksilasi.²³ Konversi pertama vitamin D terjadi di hati yang dihidroksilasi menjadi C-25 oleh enzim sitokrom P450 2R1 (CYP2R1) dan sitokrom P450 27 (CYP27A1) membentuk 25-hidroksivitamin D [25(OH)D], suatu senyawa utama jenis metabolit vitamin D yang bersirkulasi. 25(OH)D terutama diangkut ke ginjal melalui VDBP dan memulai hidroksilasi kedua pada posisi C1 oleh sitokrom P450 [5(OH)D-1 α -

hidroksilase; CYP27B1]. Proses ini menghasilkan 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D], suatu bentuk vitamin D yang aktif secara biologis, yang juga disebut kalsitriol. Proses ketiga, 24-hidroksilasi yang dikatalisis oleh 24-hidroksilase (CYP24A1), berperan serta dalam inaktivasi vitamin D₃ (Gambar 2).⁷

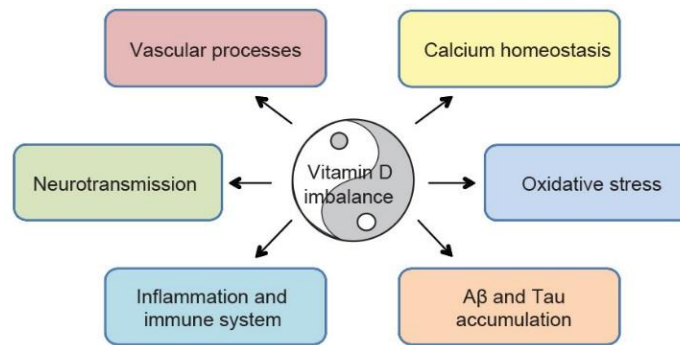
PEMBAHASAN

Kekurangan vitamin D dilaporkan terjadi pada 70-90% pasien AD, dan sangat umum terjadi di kalangan lansia yang rentan mengalami gangguan neurodegeneratif akibat kekurangan vitamin D. Sebuah studi menemukan korelasi positif antara vitamin D dan fungsi kognitif populasi lansia berusia 65 tahun ke atas.²⁴ *Neuroimaging* menunjukkan hubungan positif antara kadar vitamin D yang rendah, hiperintensitas *white matter*, dan pembesaran area frontal ventrikel lateral. Korelasi positif yang signifikan ditemukan antara serum 25(OH)D dengan volume total hipokampus dan gangguan konektivitas struktural antara area hipokampus, kortikal, dan subkortikal belahan kanan pasien dengan gangguan kognitif ringan.²⁵

Tidak terdapat konsensus di seluruh dunia mengenai nilai batas kekurangan vitamin D. Umumnya, kekurangan vitamin

D didefinisikan jika kadar 25(OH)D < 50 nmol/L, dengan kekurangan berat jika kadar < 25 nmol/L dan insufisiensi antara 50 - 75 nmol/L.²⁶ Kekurangan vitamin D dapat menjadi faktor risiko AD. Sebuah meta-analisis menemukan bahwa kadar vitamin D < 10 ng/mL memiliki korelasi positif dengan risiko AD, dan setiap 10 ng/mL suplemen vitamin D dapat menurunkan risiko AD sebesar 17%.²⁷

Sel-sel saraf secara lokal dapat melakukan bioaktivasi vitamin D yang tidak aktif melalui enzim 1- α -hidroksilase di otak manusia. Pasca hidroksilasi pertama, 25(OH)D melintasi sawar darah otak (BBB), memasuki sel saraf dan glial, kemudian diubah menjadi 1,25(OH)₂D (kalsitriol).²⁶ Enzim 25-OHase yang penting untuk metabolisme vitamin D, ditemukan di hipokampus dan korteks serebral, yang menunjukkan sintesis lokal vitamin D di otak. Semakin tinggi kadar mRNA VDR dan 25-OHase menunjukkan kecukupan kebutuhan vitamin D di otak. Vitamin D memiliki peran pasti pada AD yang berkorelasi dengan kesehatan saraf, sehingga dapat dikatakan bahwa kekurangan vitamin D dalam jangka panjang dapat meningkatkan kerentanan kerusakan saraf.²⁸



Gambar 3 Dampak Multitarget yang Dimediasi Vitamin D pada Demensia Alzheimer.

Dikutip dari: Landel *et al.* (2016)¹

Ketidakseimbangan vitamin D diduga mengubah mekanisme yang terlibat dalam penuaan dan patogenesis AD. Efek perlindungan dari suplementasi vitamin D berkaitan dengan regulasi proses vaskular dan stres oksidatif, homeostasis kalsium, transmisi saraf, modulasi proses imun dan inflamasi, serta dampak langsung pada amiloidogenesis, yang pada akhirnya meningkatkan fungsi kognitif (Gambar 3).¹

Vitamin D dan Regulasi Faktor Neurotropik. Vitamin D memainkan peran penting dalam diferensiasi dan maturasi neuron melalui kontrol sintesis agen neurotropik seperti faktor pertumbuhan saraf (NGF), faktor neurotropik turunan sel glial (GDNF), dan faktor neurotropik turunan otak (BDNF).⁷ NGF dan faktor neurotropik lainnya meningkatkan kelangsungan hidup neuron hipokampus dan kortikal.²⁹ NGF penting untuk pertumbuhan, pemeliharaan, dan kelangsungan hidup neuron target tertentu,

selain itu juga terlibat dalam menjaga dan mengatur fungsi normal jalur septohipokampus yang berperan dalam pembelajaran dan memori.⁵

Vitamin D dan Regulasi Neurotransmitter. Vitamin D dapat mencapai otak dengan melewati BBB melalui difusi pasif. Bentuk aktifnya, 1,25(OH)₂D, berikatan dengan VDR dan memengaruhi ekspresi gen. Vitamin D melakukan aksinya melalui VDR yang ada di neuron, sel glial hipokampus, korteks orbitofrontal, cingulate, amigdala, dan thalamus.³⁰ Ekspresi genetik dari berbagai neurotransmitter di otak seperti asetilkolin, dopamin, serotonin, dan asam γ -aminobutirik (GABA) diatur oleh vitamin D, terutama di hipokampus.³¹

Vitamin D dan Homeostasis Kalsium. Penuaan otak dan juga penyakit Alzheimer menunjukkan disregulasi kalsium.⁵ Kalsitriol dapat mengembalikan homeostasis kalsium serta mengurangi

apoptosis dan kematian neuron dengan menurunkan regulasi ekspresi saluran kalsium sensitif tegangan tipe-L (LVCC) sambil meningkatkan regulasi ekspresi membran plasma Ca^{2+} -ATPase (PMCA) dan penukar $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX1) yang mengeluarkan Ca^{2+} , Calbindin D-9k, Calbindin D-28k, dan parvalbumin yang menyangga Ca^{2+} .⁷

Peran Antiinflamasi Vitamin D.

Efek neuroprotektif, antiinflamasi, dan antioksidan vitamin D pada neuron dapat meningkatkan kesehatan otak. Penekanan sitokin proinflamasi di otak mungkin merupakan mekanisme kerja perlindungan saraf ini.³² Pengobatan vitamin D dapat mengurangi kadar mRNA yang mengkode faktor perangsang koloni makrofag (M-CSF) dan faktor nekrosis tumor α (TNF- α) yang diinduksi lipopolisakarida pada astrosit yang dikultur. Kalsitriol dan analognya juga terbukti berhubungan dengan regulasi metabolisme prostaglandin dan penghambatan selektif aktivitas COX-2.⁵

Vitamin D dan Metabolisme Amiloid β .

Vitamin D juga mengatur aspek metabolisme APP dan $\text{A}\beta$. Vitamin D mengurangi hiperfosforilasi tau yang berkaitan dengan usia, mengurangi pembentukan oligomer $\text{A}\beta$, meningkatkan pembersihan $\text{A}\beta$, serta mencegah kematian neuron.³¹ 1,25(OH) $_2$ D berperan dalam memulihkan kemampuan makrofag untuk

memfagositosis protein $\text{A}\beta$ yang larut. Kemampuan vitamin D dalam menipiskan akumulasi $\text{A}\beta$ dengan menstimulasi fagositosis peptida $\text{A}\beta$ dan meningkatkan pembersihan $\text{A}\beta$ otak ke darah melintasi BBB, mengakibatkan penurunan jumlah plak $\text{A}\beta$.⁵

Vitamin D dan Stres Oksidatif Otak.

Vitamin D memberikan efek perlindungan terhadap radikal bebas dengan mempertahankan fungsi normal mitokondria sehingga mengurangi pembentukan ROS, dan mengendalikan ekspresi antioksidan melalui jaringan regulasi vitamin D–Klotho–Nrf2.⁷ Vitamin D membantu proses antioksidasi dengan meningkatkan regulasi ekspresi glutathion dan superoksida dismutase, serta menurunkan regulasi ekspresi oksida nitrat (NO) dan sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi (iNOS).³³ Vitamin D mengatur aktivitas gamma glutamil transpeptidase yang merupakan enzim kunci yang terlibat dalam metabolisme glutathion.⁵

KESIMPULAN

Berdasarkan temuan di atas terbukti bahwa vitamin D memberikan manfaat pada penderita demensia Alzheimer. Vitamin D memiliki efek perlindungan yang berkaitan dengan regulasi faktor neurotropik, transmisi saraf, homeostasis kalsium, modulasi proses imun dan inflamasi, proses vaskular dan stres oksidatif, serta dampak

langsung pada amiloidogenesis. Pada akhirnya akan meningkatkan fungsi kognitif penderita demensia Alzheimer. Vitamin D dapat dipertimbangkan sebagai salah satu pengobatan penunjang pada demensia Alzheimer.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan pada penulisan karya ilmiah ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak yang telah membantu penulisan karya ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Landel V, Annweiler C, Millet P, Morello M, Féron F, Wion D. Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails. *J Alzheimers Dis*. 2016;53(2):419–44.
2. Kumar S, Chandnani A, Aung NH, Shahid S, Bukhari D, Shahzad S, et al. Alzheimer's Disease and Its Association with Bone Health: A Case-Control Study. *Cureus*. 2021;13(3):1–4.
3. Alzheimer's Disease International. Dementia fact sheet. 2023. p. 1–1.
4. Nitsa A, Toutouza M, Machairas N, Mariolis A, Philippou A, Koutsilieris M. Vitamin D in Cardiovascular Disease. In *Vivo* (Brooklyn). 2018;32(5):977–81.
5. Banerjee A, Khemka VK, Ganguly A, Roy D, Ganguly U, Chakrabarti S. Vitamin D and Alzheimer's Disease: Neurocognition to Therapeutics. *Int J Alzheimers Dis*. 2015:1–12.
6. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(2):87–95.
7. Wang W, Li Y, Meng X. Vitamin D and neurodegenerative diseases. *Heliyon*. 2023;9(1):1–16.
8. Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2023;19(4):1598–695.
9. George EK, Reddy PH. Can Healthy Diets, Regular Exercise, and Better Lifestyle Delay the Progression of Dementia in Elderly Individuals? *J Alzheimers Dis*. 2019;72(s1):S37–58.
10. Sehar U, Rawat P, Reddy AP, Kopel J, Reddy PH. Amyloid Beta in Aging and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):1–25.
11. Goedert M. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -synuclein. *Science* (1979). 2015;349(6248):601–12.
12. John A, Reddy PH. Synaptic Basis of Alzheimer's Disease: Focus on Synaptic Amyloid Beta, P-Tau and

- Mitochondria. *Ageing Res Rev.* 2021;65:1–35.
13. Xie J, Van Hoecke L, Vandenbroucke RE. The Impact of Systemic Inflammation on Alzheimer's Disease Pathology. *Front Immunol.* 2022;12:1–18.
 14. Agrawal I, Jha S. Mitochondrial Dysfunction and Alzheimer's Disease: Role of Microglia. *Front Aging Neurosci.* 2020;12(252):1–8.
 15. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;4:575–90.
 16. Dorey E, Chang N, Liu QY, Yang Z, Zhang W. Apolipoprotein E, amyloid-beta, and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull.* 2014;30(2):317–30.
 17. Reiss AB, Gulkarov S, Jacob B, Srivastava A, Pinkhasov A, Gomolin IH, et al. Mitochondria in Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Life.* 2024;14(2):1–21.
 18. Huang WJ, Zhang X, Chen WW. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomed Rep.* 2016;4(5):519–22.
 19. Wang W, Zhao F, Ma X, Perry G, Zhu X. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Mol Neurodegener.* 2020;15(30):1–22.
 20. Subramanian J, Savage JC, Tremblay ME. Synaptic Loss in Alzheimer's Disease: Mechanistic Insights Provided by Two-Photon in vivo Imaging of Transgenic Mouse Models. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:1–13.
 21. Kurucu H, Colom-Cadena M, Davies C, Wilkins L, King D, Rose J, et al. Inhibitory synapse loss and accumulation of amyloid beta in inhibitory presynaptic terminals in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2022;29(5):1311–23.
 22. 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. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(9):1132–8.
 23. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319–29.
 24. Jorde R, Mathiesen EB, Rogne S, Wilsgaard T, Kjærgaard M, Grimnes G, et al. Vitamin D and cognitive function: The Tromsø Study. *J Neurol Sci.* 2015;355(1–2):155–61.
 25. Al-Amin M, Bradford DK, Sullivan RKP, Kurniawan ND, Moon Y, Han SH, et al. Vitamin D deficiency is

- associated with reduced hippocampal volume and disrupted structural connectivity in patients with mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp.* 2019;40(2):394–406.
26. Holick MF. Vitamin D and brain health: the need for vitamin D supplementation and sensible sun exposure. *J Intern Med.* 2015;277(1):90–3.
27. Chai B, Gao F, Wu R, Dong T, Gu C, Lin Q, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *BMC Neurol.* 2019;19(1):1–11.
28. Gáll Z, Székely O. Role of Vitamin D in Cognitive Dysfunction: New Molecular Concepts and Discrepancies between Animal and Human Findings. *Nutrients.* 2021;13(11):1–24.
29. Karakis I, Pase MP, Beiser A, Booth SL, Jacques PF, Rogers G, et al. Association of Serum Vitamin D with the Risk of Incident Dementia and Subclinical Indices of Brain Aging: The Framingham Heart Study. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(2):451–61.
30. Łukaszyk E, Bień-Barkowska K, Bień B. Cognitive Functioning of Geriatric Patients: Is Hypovitaminosis D the Next Marker of Cognitive Dysfunction and Dementia? *Nutrients.* 2018;10(8):1–14.
31. Moretti R, Morelli ME, Caruso P. Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):1–27.
32. Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Bergstrom J, Reas ET, Jassal SK, Barrett-Connor E, et al. Vitamin D Insufficiency and Cognitive Function Trajectories in Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(3):871–83.
33. Berridge MJ. Vitamin D, reactive oxygen species and calcium signalling in ageing and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016;371(1700):1–11.