



ELSEVIER

Tıbbi Araştırma Arşivleri - (2012) -

**Archives
of Medical
Research**

MAKALEYİ TEKRAR GÖZDEN GEÇİR

Nutrasötikler Alzheimer Hastalığı'nı Önleyebilir mi? Shilajit ve Kompleks B Vitaminleri İçeren Bir Formülasyonun Potansiyel Terapötik Rolü

Carlos Carrasco-Gallardo,a,b Gonzalo A. Farias,a Patricio Fuentes,c Fernando Crespo,d ve Ricardo B. Maccionia,b

^aUluslararası Biyotıp Merkezi, ICC, Santiago, Şili^bHücre ve Moleküler Nörobilim Laboratuvarı, Fen Fakültesi, Universidad de Chile, Santiago, Şili^cSalvador Hastanesi, Santiago, Şili^dEndüstriyel İnşaat Mühendisliği Okulu, Valparaíso Üniversitesi, Santiago Kampüsü, Şili

28 Eylül 2012'de yayınlanmak üzere alındı; 18 Ekim 2012'de kabul edildi (ARCMED-D-12-00546).

Alzheimer hastalığı (AD), sürekli geniş lemede yaygınlık ve etki gösteren bir beyin bozukluğudur. Bu yaygın ve salgın davranış, önleme ve tedavi çabalarına odaklanırken tıp ve kamuoyunu da ilgilendirmektedir. Bu beyin bozukluğunu önlemek için önemli bir strateji, diyet değişikliği, iklimleri ve besin takviyeleri, fonksiyonel gıdalar ve nutrasötiklere dayanmaktadır. Bu derlemede, shilajit ve kompleks B vitaminlerinin AD'yi önlemeye potansiyel katkıları tartışılmaktadır. Biyolojik çalışmaların durumunu analiz ediyoruz ve hafif AD'li hastalarda geliştirilen bir klinik araştırmanın verilerini sunuyoruz. Çalışmalar, shilajit ve onun aktif prensibi fulvik asidin yanı sıra B kompleks vitaminleri içeren bir shilajit formülünün, bu beyin bozukluğuna karşı potansiyel kullanımları olan yeni bir nutrasötik olarak ortaya çıktığını göstermektedir. Bu çalışma Elsevier tarafından yayınlandı.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, Tau proteini, Nutrasötikler, Fonksiyonel gıdalar, Şilajit, Fulvik asit.

Giriş

Alzheimer hastalığı (AH), özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaşlanan nüfusun yüksek oranda artması nedeniyle görülme sıklığı artan ve yaşlıları etkileyen bir beyin hastalığıdır. Bu hastalığın ekonomik etkisi, AD'den kaynaklanan dolaylı ve doğrudan maliyetler nedeniyle genişlemektedir (1). Ancak, bu yıkıcı hastalığa karşı etkili tedavilerin bulunmaması, ilaç şirketlerinin makul çözümlere ulaşmak için araştırma, geliştirme ve yenilik bütçelerini artırmalarına yol açmıştır. Bununla birlikte, son klinik çalışmalarına dayanarak, AD tedavisi için potansiyel hedef olarak seçilen birçok molekül, olumsuz sonuçlar vermiştir (2,3). Bu, çoğu stratejinin yanlış hedeflere yönlendirilmesinin bir sonucudur (4,5).

Bununla birlikte, terapötik stratejileri tanımlamanın temeli olarak AD patogenezi hakkındaki bilgilerimizi artırmaya yönelik mevcut çabalar, bu alandaki klinik araştırmaları teşvik etmektedir.

ürkek ve az sayıda sonuçta, AD tedavisi için potansiyel ilaçlar olarak haber hedeflerinin araştırılmasına (6). Öte yandan, nutrasötik bileşikler gibi doğal ürünlerin kullanımı umut verici bir geleceğe sahiptir (7). Bu makalede, doğal ürünlere dayalı bilinen nutrasötik bileşiklerin bazı özelliklerini ve bunların AD'ye karşı potansiyel kullanımlarını, prelinik araştırmalara ve shilajit ve vitamin B kompleksi içeren bir formülasyon kullanan bir klinik deneye vurgu yaparak gözden geçiriyoruz.

AD'de Özetlenmiş Son Teknoloji

AD, dünya çapında bunamanın önde gelen nedeni ve gelişmiş ülkelerde kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve felçten sonra dördüncü ölüm nedenidir. AD hastalarının beyinlerinde hücre dışı ve hücre iç alanlarda amiloid b (Ab) ve nörofibriler yumaklar (NFT) içeren senil plaklar bulunmasına rağmen, bu bozukluk bir tauopati, yani bir tau proteini ile ilgili bozukluğundan kaynaklanan bir hastalık olarak adlandırılır. (8). Tau proteini, mikrotübüle ilişkili proteinler (MAP'ler) ailesine aittir ve etkileşimde olduğu kadar mikrotübüllerin montajı ve stabilizasyonunda da yer alır.

Adres yeniden yazdırma talepleri: Carlos Carrasco-Gallardo, Hücre ve Moleküler Nörobilim Laboratuvarı, Millennium Building, Fen Fakültesi, Şili Üniversitesi, Las Encinas 3370, Nuñoa, Santiago, Şili; Q2 Telefon: +562 9787228; E-posta: carlosgabriel@live.cl

özellikle mantarlar (33). Bu, diğerlerinin yanı sıra hümkik maddeler, fulvik asit (FA) ve selenyum açısından zengin bir phytocomplex oluşumuna yol açar. Hümkik maddeler, farklı pH değerlerinde suda çözünürlüklerine göre, hümin, hümkik asit ve FA olmak üzere operasyonel olarak ayrılırlar. Hümin, herhangi bir pH koşulunda suda çözünmez. Hümkik asit, alkali koşullar altında suda çözünür ve 5-10 kDa (30) moleküler ağırlığına sahiptir. FA tüm pH koşullarında çözünür ve moleküler ağırlığı 1000 Da'dır (15). Bağışıklardan iyi emilir ve birkaç saat içinde vücuttan atılır (34). Bugün, şilajitin tıbbi özelliklerinin birçoğu FA'ya atfedilen olumlu sonuçlarla tıbbi özellikleri araştırılmaktadır (5,15).

Laboratuvarımız, shilajit'in insan sağlığı üzerindeki etkileri üzerine derinlemesine bir çalışma ve shilajit (200 mg/kapsül) ve B6 (14,5 mg), B9 (200 mg) ve B12 (3 mg) vitaminlerini içeren bir formülasyon önerisi geliştirmiştir. Bulgularımız, bu formülasyonun hücre membran hatlarında artan konsantrasyonlarda güvenliği göstermektedir ve ayrıca shilajitin nöronal hücre kültürlerinde toksik olmadığını göstermektedir (veriler gösterilmemiştir). Ayrıca, formülasyonun birincil kültürlerdeki hipokampal hücrelerde nörotogenezi desteklediğini gösteren morfolojik çalışmalar yapılmıştır (30). Bu sonuçlar, shilajit ve shilajit artı B kompleks vitaminlerinden oluşan bu formülasyonun, kültürde hipokampal hücrelerde nöritlerin ve diğer hücre uzantılarının aşırı büyümesini artırabileceğini göstermektedir.

Ek olarak, artan FA konsantrasyonları, N2a hücre hattı kültürlerinde immünofloresan mikro kopyasıyla ortaya çıktığı gibi nörotogenezi kanıtlar. Bu bulgular, shilajitte bulunan FA'nın kültürdeki hücrelerde nörotrofik etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu etki, B kompleks vitaminleri gibi bilinen diğer nöroprotektif bileşimlerin varlığında yoğunlaşır gibi görünmektedir. B kompleks vitaminleri ve FA arasında sinerjik etkilerin var olup olmadığını tespit etmek için yapılan çalışmalar, formülasyonun tek başına shilajit'ten daha güçlü etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Carrasco ve ark., yayınlanmamış sonuçlar). FA ile in vitro yapılan diğer çalışmalar, bu bileşim sadece antioksidan gibi bir etki göstermediğini, aynı zamanda spesifik olarak tau'ya bağlandığını ve patolojik kendi kendine birleşmeyi önlediğini göstermektedir (15). Laboratuvarımız, 4RMBD tau protein fragmanının FA'nın anti-agregasyon etkilerini in vitro olarak heparin (bilinen bir tau proteini agregasyon indükleyicisi) mevcudiyetinde analiz etti. Mevcut kanıtlar, eşleştirilmiş sarmal filamentler (PHF) ve NFT'de tau agregasyonunun AD'de ve diğer tauopatilerde hücre ölümüne neden olduğunu göstermektedir. Öte yandan, hümkik maddeler ve proteinler arasındaki etkileşim, toprak bilimi alanında yapılan çalışmalarda büyük ölçüde ayrıntılı olarak anlatılmaktadır (35e37). Tomaszewski ve arkadaşlarına göre bu etkileşim, tau protein yapısında yaygın olarak bulunan (39) proteinlerin pozitif yükleriyle (38) etkileşime giren hümkik maddelerde çok negatif yüklerin bulunmasıyla mümkün olmaktadır. FA ve tau proteini arasındaki etkileşimin bir başlıca kanıtı, laboratuvarımızda gerçekleştirilen N2a hattındaki hücre kültürü deneylerinde verilmektedir.

FA'nın proliferatif olmayan koşullarda trimerler ve tetramerlerin oluşumunu inhibe ettiğini ve tau proteininin monomerlerinin mevcudiyetini artırdığını gösterin (Şekil 1). Bu kanıtlar birlikte, fitokompleks shilajit'te bulunan hümkik bir madde olan FA'nın, tau proteininin patolojik filamanlarını veya oligomerlerini monomere ayırabileceğini ve bu monomeri kültürlenmiş hücrelerde yeni nöritik uzantılar oluşturmak için kullanılabilir durumda bırakabileceğini gösterir (bkz. Şekil 2'deki şekil).

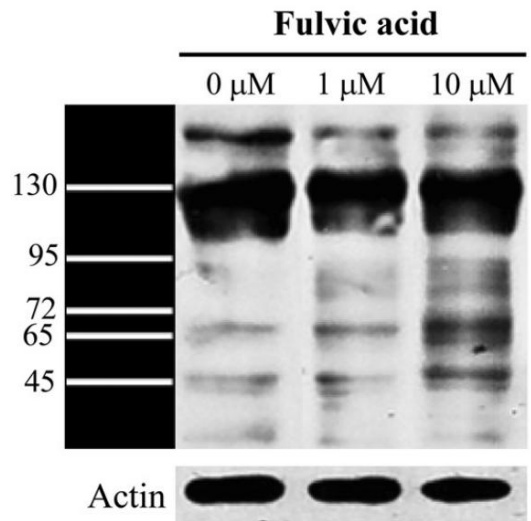
Diğer prelinik çalışmalar, shilajitin diğer patolojilerde potansiyel kullanımlarını göstermektedir. (a) antiülserojenik özellikler (40); (b) antioksidan özellikler (41,42); (c) bağırsıklık sistemindeki kompleman aktivatörü (43); (d) anti diyabetik özellikler (31); (e) anksiyolitik (44); (f) immüno modülatör (31); (g) anti-inflamatuar (45); (h) analjezik (46); mantar önleyici özellikler (47); (i) diğer ilaçlarla olumlu etkileşime girme yeteneği (48) ve (j) yüksek rakımlarda koruyucu özellikler (49).

AD'de Shilajit Bazlı Formülasyon ile Klinik Çalışmalar

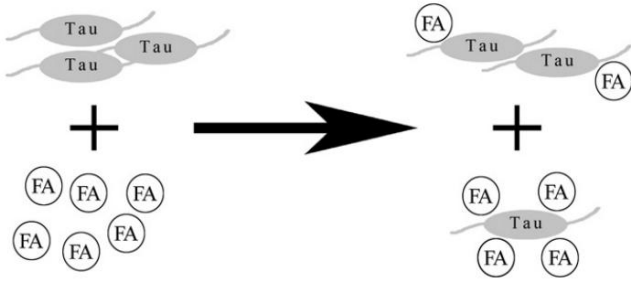
Bir klinik çalışmada, And shilajit ve kompleks B vitaminlerinden oluşan nutrasötik formülasyon, bir grup sağlıklı gönüllü deneye hafızayı güçlendirici olarak uygulandı. Tüm deneklerden bilgilendirilmiş onam alındı.

Bu tedavinin bildirilen etkileri, esas olarak hafızadaki gelişmeler ve bir enerji artırıcı olarak ilgilidi (Şekil 3).

Andean shilajit bazlı formülasyonun bilişsel etkisini değerlendiren plasebo kontrollü bir pilot çalışması gerçekleştirildi.



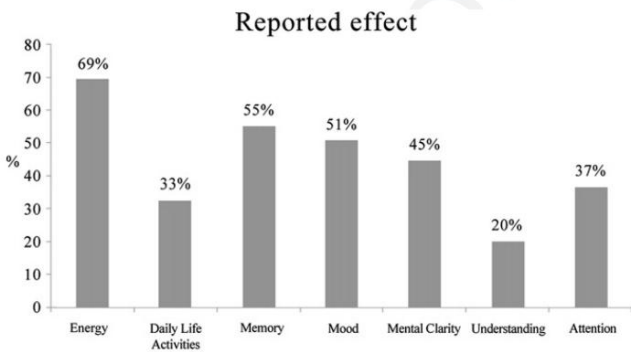
Şekil 1. Fulvik asit (FA), proliferatif olmayan koşullarda kültürlenen hücrelerde tau proteininin ayrışmasını destekler. Artan FA konsantrasyonlarına maruz kalan N2a hücre kültürünün farklı protein özümlerinde tau5 antikorunu kullanılarak immüno blot testi yapıldı. Tau'nun monomerik formlarının mevcudiyetindeki artış (45-65 kDa) ve yüksek moleküler ağırlıklı diğer işkenlerin (O130 kDa) azalması dikkat çekicidir.



Ş ekil 2. Tau kümelerinde FA'nın etkilerinin ş ematik gösterimi. Tau proteininin pozitif yüklü olduğu u ve FA'nın güçlü bir ş ekilde negatif yüklü olduğu u göz önüne alındığı nda, FA tau protein agregatları ile etkileş ime girerek bu yapıları parçalara ayırır. FA ve hümk maddeler, pozitif yüklü proteinleri kapsülleme kapasitesi sergilerler (38).

Alzheimer hastalığı ı demansı. Hastalar Ş ili, Santiago'daki Hospital del Salvador Nöroloji Servisi'nin Biliş sel Nöroloji ve Demans Birimi'nden (Unidad de Neurologia Cognitiva y Demencias-UNCD) alındı. Tanı NINCDS/ADRD kriterlerine göre konuldu (50). Çalış manın 0. haftasında, 12. haftasında ve 24. haftasının sonunda tüm denekler için bir dizi test yapıldı. Testler, Folstein Mini-Mental testinin Ş ili versiyonu (MMSE) (51), Boston adlandırma testi (60 rakam), Alzheimer Hastalığı ı Değ erlendirme Ölçeğ inin (ADAS-Cog) biliş sel kısmı (52) ile yapılan mental muayeneyi içermektedir. , İ z Sürme Testi A (TMT-A) ve Nöropsikolojik Envanter (NPI-12) (53). Demans ş iddetinin evrelemesi Global Kötüleş me Ölçeğ i (GDS) ile yapılmış tır (54). Çalış ma katılımcılarının özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Klinik çalış madaki istatistiksel analiz, pencereler için SPSS istatistik paketi v.17.0 kullanılarak tekrarlanan ölçümler varyans analizi (ANOVA) ile gerçekleştirilmiştir tir.

Veriler, aş ağı dıkilerle ölçüldüğü üzere hastalarda daha az biliş sel bozulmaya doğ ru açık bir eğ ilim olduğu unu gösterdi:



Ş ekil 3. Biliş sel olarak sağ lıklı 50 denekte (yaş 60,88 ± 16,29, %39,5 erkek) And shilajit artı kompleks B vitaminlerine dayalı formülasyonun, yapılandırılmış bir ankete katılan 50 denek için (20 mg ş ilajit artı kompleks B vitaminleri) formülasyonu deneklere 6 ay boyunca uygulandı. Bildirilen en yaygın eylem, enerjideki iyileş me ve ardından daha iyi bir hafıza performansındır.

Tablo 1. Andean shilajit bazlı bir nutrasötik veya plasebo ile tedavi edilen AD hastalarının özellikleri

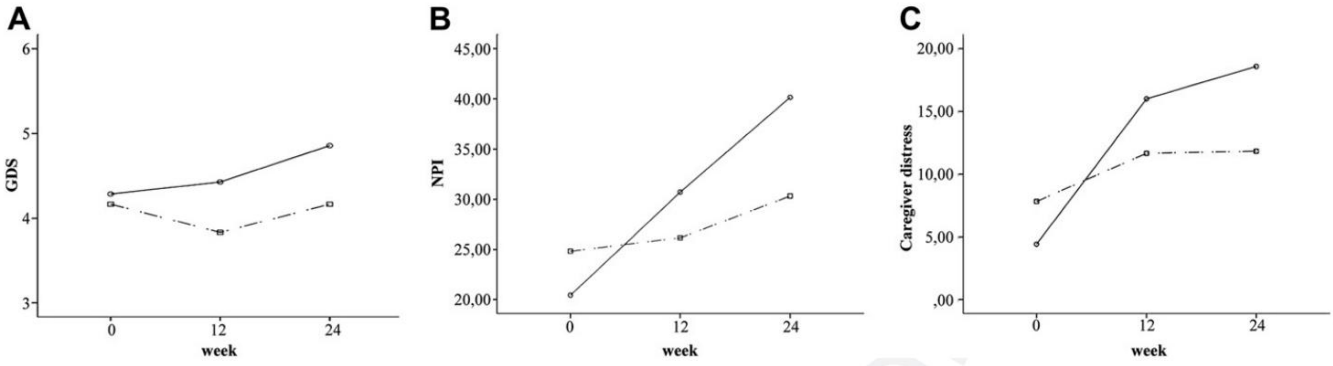
| | Sayı | % |
|---|-------|----|
| Yaş | | |
| Kötü | 76.38 | |
| Standart sapma | 5.68 | |
| Cinsiyet | | |
| Kadın (n) | 10 | 63 |
| Erkek (n) | 6 | 38 |
| Grup | | |
| And shilajit'in formülasyonu artı B6, B9 ve B12 vitaminleri (n) | 9 | 56 |
| Plasebo (n) | 7 | 44 |

AD, Alzheimer hastalığı ı.

Biliş sel bozulma ile karşı ılaş tırıldığı nda GDS, plasebo grubunda artış gösterir (Ş ekil 4A). Ayrıca, kontrollere uygulanan plasebo ile karşı ılaş tırıldığı nda AD hastalarında NP-12 puanlarında önemli bir düş üş gözlemlendi; bu, formülasyonun bakıcı için daha az sıkıntı ile daha az nöropsikolojik semptomla sonuçlandığ ını gösterir (Ş ekil 4B ve 4C). Daha da ilginç, AD teş hisi için biyokimyasal tau trombosit biyobelirteçeri hakkındaki veriler, formülasyonla yapılan tedavinin, AD ile iliş kili tau türlerinin HMW/LMW oranındaki artış ın etkili bir ş ekilde kontrol edilmesiyle sonuçlandığ ını gösterdi. Çalış malar, nutrasötik formülasyonun, AD hastalarının kanında oligomerik tau iş aretleycisinin oluş umunu kontrol ettiğ ini göstermektedir (Tablo 2). Çalış maya dahil edilen küçük popülasyon göz önüne alındığı nda, diğ er nöropsikolojik testlerle yapılan çalış malarda gruplar arasında anlamlı fark bulamadık.

Tartış ma

Nutrasötiklerin bazı hastalıklara karşı ı kullanımları konusunda farklı görüş ler bulunmaktadır. İ lk sorun, kavram karmaş ası olduğu u için ticaretlerini düzenleyen mevcut olmayan yasal çerçevdedir. Çoğ u ülkedeki yasal organlar, nutrasötikleri diyet takviyeleri olarak sınıflandırır; bu nedenle, düzenleme ilağar kadar sıkı değ ildir (16). Aksi takdirde, çoğ u ülkede bu tür ürünlerin etiketleriyle ilgili üç iddia kategorisi mevcuttur: (i) bir üründeki bir besin maddesinin günlük değ ere göre yüzdesini açıklayan besin içeriğ i beyanları, (ii) etkiyi ifade eden yapı/fonksiyon beyanları vücudun yapısı veya iş levi hakkında bir besin takviyesinin ve (iii) bir gıda veya biyoaktif bileş en ile hastalık riskinin azaltılması arasındaki iliş kiyi açıklayan sağ lık beyanları (16). Nutrasötikler genellikle çok az veya ş üpheli bilimsel temele sahip olduğu ndan, izole edilmiş bileş ikler ş ekinde yutulduğu nda çoğ u biyolojik olarak aktif bileş ene atfedilen sağ lık beyanları genellikle çok azdır (55). Bu nedenle, elde edilen sınırlı veriler, esas olarak sonuçlarını yetersiz ilan eden in vitro analizler ve prelinik çalış malarından elde edilmektedir (56).



Ş ekil 4. Bir And şilajit bazlı formülasyon veya plasebo ile tedavi edilen AD denekler arasındaki farklar. (A) Küresel Kötüleş me Ölçeğ i (GDS) grafiğ i, formülasyonla tedavi edilen grupta daha az kötüleş me gösterirken, plasebo grubuna kıyasla tedavi grubunda daha az nöropsikolojik semptomlar (NPI) (B) ve bakıcı sıkıntısı (C) vardır. Kesikli çizgi ve kareler: And şilajit tabanlı tedavi grubu; sürekli çizgi ve daireler: plasebo grubu.

Bu incelemede, bir nutrasötik formülasyon veya besin takviyesinden in vitro ve in vivo seviyelerde bazı etkiler gösterdik. Nutrasötikler alanındaki araş tırmalarımız, bu tür formülasyonların farmakolojik ve tıbbi faydaları hakkında bilimsel bilginin artmasına yol açmış tır; bu, toksisite çalı ş maları ve klinik deneylerle birlikte insan sağ lı ğ ı için güvenli ve kontrolde verimli çalı ş an bileş iklere yol açabilir. AD gibi biliş sel bozuklukların.

Sonuç olarak, nutrasötik bileş iklere AD terapötikleri için yeni bir umut haline gelmektedir. AD için yeni ilaçların AD tedavisinde kanıtlanmış bir etkinliğ i olmadı ğ ından, doktorlar, hastalar ve aileler ş u anda yavaş yavaş biliş sel gerilemeyi önleme ve nihayetinde engelleme umudu sunan gıda takviyelerine ve do ğ al bileş iklere yöneliyorlar. Bu bileş iklere bazılarını gelişt irilmiş enerji ve daha iyi bir biliş sel performans elde etme ve nihayetinde yaş lanmanın etkilerini hafifletme beklentisiyle uzun yıllardır biliniyor ve kullanılıyor. Yine de,

Tablo 2. AD hastalarının nutrasötik formülasyonla tedavisi sonrasında trombosit tau biyobelirteçlerindeki değ iş iklikler

| | Klinik deneme grupları | |
|------|---|-------------------------------------|
| | AD hastaları | Kontrol grubu |
| | + formülasyon + plasebo | Normal |
| Oran | HMW/LMWc Ortalama SS Ortalama SS Sıfır zamanı | 2,967 0,368 |
| | 2,879 0,567 1,076 0,421 Süre 24 hafta | 2,320 0,541 3,369 0,697 1,107 0,239 |

AD, Alzheimer hastalığı; HMW, yüksek moleküler ağırlık; LMW, düşük moleküler ağırlık. Grup formülasyonu için n: 9/n plasebo grubu plasebo: 7/n normal grup.

^aÇalışmaya dahil edilen ve onaylanmış dahil etme kriterleri olan hafif/orta derecede AD'li hastalar.

^bTrombosit tau çalı ş maları için örneklerin alındı ğ ı aynı yaş takli sağ lıklı kontroller.

^cOligomerize edilmiş (HMW tau) ve normal tau (LMW tau) arasındaki HMW/LMW oranı. Bu belirteçteki artış biliş sel bozulma ile iliş kilidir (12,13).

iyi tasarlanmış ve metodolojik olarak do ğ ru çalı ş malar azdır. Neyse ki, nutrasötiklerin yaş lanan popülasyondaki olası rollerini ve etki mekanizmalarını göstermek için birkaç ciddi araş tırma yapıyor.

Teş ekkür Bu çalı ş ma

Fondecyt hibe 1110373 ve bir IN NOVAeCORFO 12ID L4-13071 Projesi tarafından desteklenmiş tir. De ğ erli yardımları için Leonardo Guzman, Jose Jimenez, Alberto Cornejo ve Constanza A. Mac cioni'ye teş ekkür ederiz.

Referanslar

1. Wimo A, Prince M. Dünya Alzheimer Raporu 2010: Demansın küresel ekonomik etkisi. *Alzheimer Dis Int* 2010;39e42.
2. Sambamurti K, Greig N, Utsuki T, et al. Alzheimer hastalığı tedavisi için hedefler: g sekretaz inhibitörlerinden gelen geliş kili mesajlar. *J Neurochem* 2011;3:359e374.
3. Saxena U. Alzheimer hastalığı amiloid hipotezi dönüm noktasında: buradan nereye gidiyoruz? *Uzman Görüş ü Hedefler* 2010;14:1273e1277.
4. Hardy J, Selkoe D. Alzheimer hastalığı nın amiloid hipotezi: terapötiklere giden yolda ilerleme ve sorunlar. *Bilim* 2002; 297:353e356.
5. Maccioni R, Rojo L, Farias G, et al. Alzheimer hastalığı için terapötik çözümler arayış ı içinde. İ çinde: İ ş ler Ters Gittiğ inde: Beyin Bozuklukları. Londra: InTech Editions; 2012. sayfa 125e150.
6. Pia A, Nourhashemi F, Hein C ve ark. Alzheimer hastalığı nda yeni ilaçların gelişt irilmesinde ilerleme. *J Nutr Sağ lık Yaş lanma* 2011;15: 45e57.
7. Ji H, Zhang H. Alzheimer hastalığı ıyla savaş mak için çok güçlü do ğ al ajanlar. *Fonksiyonel spektrum ve yapısal özellikler. Ağa Pharmacol Sin* 2008;29:143e151.
8. Maccioni RB, Munoz JP, Barbeito L. Alzheimer hastalığı nın ve diğ er nörodegeneratif bozuklukların moleküler temelleri. *Arch Med Res* 2001;32:367e381.
9. Mandelkow E, Mandelkow E. Nörofibriler dejenerasyonda tau proteininin biyokimyası ve hücre biyolojisi. İ çinde: Selkoe D, Mandelkow E, Holtzman D, eds. *Alzheimer Hastalığı nın Biyolojisi*. Cold Spring Harbor Persp. Med; 2012. sayfa 133e157.
10. Billingsley M, Kincaid R. Tau proteininin düzenlenmiş fosforilasyonu ve defosforilasyonu: mikrotübül etkileş imi, hücre iç ticaret ve nörodegenerasyon üzerindeki etkiler. *Biochem J* 2007;323:577e591.

- 565 11. Maccioni RB, Farias G, Morales I, et al. Alzheimer hastalığı üzerine canlandırılmış tau
566 hipotezi. Arch Med Res 2010;41:226e231.
- 567 S3 12. Farias G, Perez P, Slachevsky A, et al. Trombosit tau paterni, Alzheimer hastalığı
568 bilgilendirme durumuyla ilişkilidir. J Alzheimer Dis 2012; 3165e3169.
- 569
- 570 13. Neumann K, Farias G, Slachevsky A, et al. İnsan trombositleri tau: Alzheimer hastalığı
571 için potansiyel bir periferik belirteç. J Alzheimer Dis 2011;25:103e109.
- 572
- 573 14. Navarrete L, Guzman L, San Martin A, et al. Kinolin ailesinin molekülleri, tau'nun kendi
574 kendine toplanmasını engeller: Alzheimer hastalığı için terapötik bir yaklaşım
575 yönelik çıkarımlar. J Alzheimer Dis 2012;29:79e88.
- 576 15. Cornejo A, Jimenez JM, Caballero L, et al. Fulvik asit, agregasyonu inhibe eder ve
577 Alzheimer hastalığı ile ilişkili tau fibrillerinin parçalanmasını destekler. J Alzheimer
578 Dis 2011;27:143e153. 16. de Silva A, Lanerolle P. Nutraceuticals: kavramlar ve
579 tartışmalar.
580 Seylan Med J 2011;56:171e173.
- 581 S4 17. Penumetcha M, Santanam N. PPARg ligandları olarak nutrasötikler.
582 PPAR Res 2012;. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/858352>.
- 583 18. Jacobs D, Gross M, Tapsett L. Gıda sunerjisi: beslenmeyi anlamak için işlevsel bir
584 konsept. Am J Clin Nutr 2009;89(ek): 1543e1548.
- 585
- 586 19. Arai S. Japonya'da fonksiyonel gıdalar üzerine yapılan çalışmalar - son teknoloji. Biyosci
587 Biotechnol Biochem 1996;60:9e15.
- 588 20. Zeisel S. Nutrasötiklerin Yönetmeliği. i. Bilim 1999;285:1853e1855.
- 589 21. Gizli Rapor. Nutrasötikler: Küresel Pazarlar ve İşleme Teknolojisi
590 gözler BCC Raporu, FOD013D, 2011.
- 591 22. Pivi G, da Silva R, Juliano Y ve ark. Alzheimer hastalığı olan hastalarda beslenme
592 eğitimi ve oral beslenme takviyesi ile ilgili prospektif bir çalışma. Nutr J 2011;10:98.
- 593
- 594 23. Gu Y, Nieves J, Stern Y ve ark. Gıda kombinasyonu ve Alzheimer
595 hastalık riski: koruyucu bir diyet. Arch Neurol 2010;67:699e706.
- 596 24. Ansari N, Houlihan L, Hussain B, et al. Brad Ford, Yorkshire, Birleşik Krallık'ta Güney
597 Asyalı göçmenler tarafından geleneksel olarak tüketilen beş sebzenin antioksidan
598 aktivitesi. Fitother Res 2005;19:907e911.
- 599 25. Refsum H, Smith AD, Ueland P, et al. Total homosistein tayinleri hakkında gerçekler ve
600 tavsiyeler: bir uzman görüşü. Clin Kimya 2004;50:3e32.
- 601
- 602 26. Smith A. Yaşlılarda homosistein, B vitaminleri ve bilişsel eksiklik (editorial). Am J Clin
603 Nutr 2002;75:785e786.
- 604 27. Smith A, Smith S, de Jager C ve ark. B vitamini ile homosistein düşürücü, hafif bilişsel
605 bozuklukta hızlandırılmış beyin atrofini oranını yavaşlatır: randomize kontrollü bir
606 çalışma. PLoS Biol 2005;3:e12244. doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0012244>.
- 607
- 608 28. Klee G. Kobalamin ve folat değerlendirilmesi; metilmalonik asit ve homosistein ile B12
609 vitamini ve folatın ölçümü. Clin Chem 2000;46:1277e1283.
- 610
- 611 29. Langan R, Zawistoski K. B12 vitamini eksikliği ile ilgili güncelleme. Aile Hekimiyim
612 2011;83:1425e1430.
- 613 [PubMed] 30. Carrasco-Gallardo C, Guzman L, Maccioni RB. Shilajit: potansiyel prokognitif
614 aktiviteye sahip doğal bir phytochemical. Uluslararası Alzheimer Dis 2012;. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/674142>.
- 615
- 616 31. Ghosal S. Bir immüno-modülatör Ayurvedik raşayan olan Shilajit Kimyası. Pure Appl
617 Chem (IUPAC) 1990;62: 1285e128.
- 618 32. Agarwal SP, Khanna R, Karmarkar R, et al. Shilajit: Bir İnceleme. Phyt Diğ. Res
619 2007;21:401e405.
- 620 33. Oxford A, Raistrick H, Simonart P. Mikroorganizmaların biyokimyası üzerine çalışmalar:
621 fulvik asit, yeni bir kristallimsi sarı pigment, P. griseo-fulvum Dierckx, P. flexuosum
622 Dale ve P. brefeldianum Dodge'un metabolik bir ürünü. Biochem J 1935;5:1102e1115.
- 623
- 624 34. Islam K, Schumacher A, Gropp J. Hayvanlarda hüyük asit maddeleri
625 tarımı. Pak J Nutr 2005;4:126e134.
35. Zang X, van Heemst J, Dria K ve ark. Toprakta ve tortuda organik nitrojen oluşumunun
627 bir açıklaması olarak proteinin bir histosolden hüyük asit içinde kapsülmesi. Org
628 Geochem 2000;31: 679e695.
- 629
- 630 36. Sutton R, Sposito G. Toprak hüyük maddelerinde moleküler yapı: yeni görüş. Environ
631 Sci Technol 2005;39:9009e9015.
- 632 37. Tan W, Koopal L, Weng L, et al. Hüyük asit protein kompleksi.
633 Geochim Cosmochim Acta 2008;72:2090e2099.
- 634 38. Tomaszewski J, Schwarzenbach R, Sander M. Hüyük maddelerle protein kapsülleme.
635 Environ Sci Technol 2011;45:6003e6010.
- 636 39. Çavuş N, Bretteville A, Hamdane M, et al. Tau'nun Alzheimer hastalığı
637 içinde ve ilgili nörolojik bozukluklarda biyokimyası. Expert Rev Proteomics 2008;5:207e224.
- 638
- 639 40. Ghosal S, Singh SK, Kumar Y ve ark. Şilajitten izole edilen fulvik asitlerin ve 4-metoksi-6-
640 karbometoksibifenilin antiöserojenik özellikleri. Phytother Res 1988;2:187e191.
- 641
- 642 41. Bhattacharya S, Sen A. Shilajitin biyojenik serbest radikaller üzerindeki etkileri.
643 Phytother Res 1995;9:56e59.
- 644 42. Ghosal S, Lata S, Gaur KYB, et al. Shilajit'in biyojenik serbest radikallerle etkileşimi.
645 Indian J Chem B 1995;34:596e602.
- 646 43. Schepetkin I, Xie G, Jutila M, et al. Shilajit ve diğer doğal kaynaklardan elde edilen ful
647 vic asidin tamamlayıcı sabitleme aktivitesi. Fitother Res 2009; 23:373e384.
- 648
- 649 44. Ghosal S, Lal J, Singh S ve ark. Shilajit'in izole edilmiş aktif bileşenleri tarafından
650 formüle edilmesi ihtiyacı. Phytother Res 1991;5:211e216.
651 [PubMed] 45. Acharya S, Rubbing M, Goel R, et al. Kayaların farmakolojik etkileri
652 jiti. Indian J Exp Biol 1988;26:775e777.
- 653 46. Shalini S. Tectona grandis, shilajit, Valeriana wallachi'den elde edilen ham özütün
654 antifungal aktivite taraması ve hplc analizi. Elec J Env Tarımsal Gıda Kimyası
655 2009;8:218e229.
- 656 47. Mirza M, Agarwal S, Rahman M, et al. Bir anti epileptik ilacın oral ilaç üretiminde hüyük
657 asidin rolü. Drug Dev Ind Eczacılık 2011; 37:310e319.
- 658
- 659 48. Meena H, Pandey H, Arya M ve ark. Shilajit: yüksek irtifa sorunları için her derde deva.
660 Int J Ayurveda Res 2010;1:37e40.
- 661 49. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Alzheimer hastalığının klinik teşhisi:
662 Sağlık ve İnsan Hizmetleri Departmanı'nın Alzheimer Hastalığı Görev Gücü
663 himayesindeki NINCDS-ADRDA Çalışma Grubu'nun raporu. Neurology 1984;34:939e944.
664
- 665 50. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-mental durum. Klinisyen için hastaların bilişsel
666 durumunu derecelendirmek için pratik bir yöntem.
667 J Psychiatr Res 1975;12:189e198.
- 668 51. Mohs R, Knopman D, Petersen R, et al. Antidemans ilaçlarının klinik denemelerinde
669 kullanılmak üzere bilişsel araştırmaların geliştirilmesi: Alzheimer Hastalığı Değerlendirme
670 Ölçeği'ne kapsamını genişleten eklemeler.
671 Alzheimer Hastalığı Kooperatif Çalışması. Alzheimer Dis Assoc Disord 1997;2(ek):13e21.
672
- 673 52. Kaufer D, Cummings J, Christine D, et al. Alzheimer hastalığında nöropsikiyatrik
674 semptomların etkisinin değerlendirilmesi: Nöropsikiyatri Envanteri Bakıcı Sıkıntı
675 Ölçeği. J Am Geriatr Soc 1998;46: 210e215.
- 676
- 677 53. Reisberg B, Ferris S, de Leon M, et al. Birincil dejeneratif demansın değerlendirilmesi
678 için Global Bozulma Ölçeği. Am J Psychiatry 1982;139:1136e1139.
- 679
- 680 54. Saper R, Phillips R, Sehgal A, et al. İnternet üzerinden satılan ABD ve Hindistan yapımı
681 Ayurvedik ilaçlarda kurşun, cıva ve arsenik.
682 J Am Med Assoc 2008;300:915e923.
683 [PubMed] 55. Espin J, Garcia-Conesa MT, Thomas-Barberan FA. Nutrasötikler: Gerçekler
684 ve Kurgu. Phytochem 2007;68:2986e3008.
- 685 56. Davi G, Santilli F, Patrono G. Diyabet ve metabolizmada nutrasötikler
686 sendromu. Kardiyovasküler Ther 2010;28:216e226.