

Het effect van suiker- en vet (over)consumptie op het ontstaan van de ziekte van Alzheimer.

Abstract

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie wereldwijd. De ziekte vormt een gevaar voor de volksgezondheid, en zorgt voor een hoge economische druk. Aangezien de oorsprong van het ziekteproces mogelijk een decennium eerder aanvangt dan de klinische tekenen zich uiten, is het moeilijk om te bepalen welke processen ten grondslag liggen aan AD. Daarnaast is de oorzaak van de ziekte zeer heterogeen, wat wil zeggen dat er vele processen een rol spelen in de aanloop naar AD. Dit zijn belangrijke oorzaken waarom er tot op de dag van vandaag nog geen medicijn is tegen de ziekte. Mogelijk ligt de oplossing in de aanpassing van het moderne dieet met een hoog percentage bewerkte koolhydraten en verzadigde vetten, waarbij deze vervangen worden door onbewerkte koolhydraten en onverzadigde vetten. Wanneer dit dieet gedurende het leven geen, dan wel een sterk verminderde aanleiding geeft tot de processen die ten grondslag liggen aan de ziekte van Alzheimer, kan men op deze manier de ziekte voorkomen. Deze studie is gericht op de verschillende soorten suikers en vetten binnen het moderne dieet, en daarbij de vraag gesteld of het ontstaan van AD op latere leeftijd te moduleren is door de hoeveelheid vet- en suiker consumptie gedurende het leven aan te passen.

Bachelorverslag

Mariecke Middelberg

Begeleid door E.F.J. de Vries

27-06-2014

Inhoudsopgave

Inleiding	3
Wat is de ziekte van Alzheimer?	4
Effecten van hoog suiker dieet	5
Glycatie	5
Type 3 diabetes	6
Hoog fructose dieet = hoog vet dieet?	7
Effecten van hoog vet dieet	9
Cholesterol	10
Verzadigde vetten	10
Onverzadigde vetzuren	10
Transvetten	11
Het mediterrane dieet	11
Souvenaid®	12
Discussie	13
Referenties	14

Inleiding

Volgens recent onderzoek van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) is de ziekte van Alzheimer (AD) de meest voorkomende vorm van dementie wereldwijd. De prevalentie lag in 2012 op 36 miljoen patiënten wereldwijd, met een incidentie van 7,7 miljoen per jaar (World Health Organization, 2012). Naast het feit dat de hoeveelheid ouderen op de wereld stijgt, stijgt de hoeveelheid ouderen met AD nog sneller; de WHO verwacht dan ook dat het aantal Alzheimerpatiënten zal blijven stijgen. De ziekte zorgt voor een grote economische druk door meerdere factoren; ten eerste is er geen simpele behandelmethodete tegen de ziekte. Naar schatting leidt 0,5% van de wereldbevolking aan AD, het grootste deel van deze patiënten heeft begeleiding nodig, deze begeleiding varieert van hulp bij dagelijkse bezigheden tot 24 uur per dag toezicht. Daarnaast woont in sommige ontwikkelde landen één derde tot de helft van de patiënten in dure verzorgingstehuizen (Duthey, 2013). Onder andere deze factoren maken dat de ziekte één van de duurste ziekten is volgens de WHO en een groot probleem voor de volksgezondheid (Meek, McKeithan & Schumock, 1998). Naast kosten voor gezondheidszorg en ondersteuning voor mensen met AD, komen daar nog kosten bij voor het onderzoek naar mogelijke medicijnen tegen de ziekte. Op dit moment zijn er een aantal medicijnen op de markt die voor een korte periode een verlichting van de symptomen geven, waaronder Aricept, een cholinesterase remmer, en Ebixa, een NMDA receptor antagonist. Echter is er tot op de dag van vandaag geen medicatie beschikbaar die het ziekteproces stopt of zelfs teruggedraait (World Health Organization). Hierdoor zullen mensen die aan de ziekte lijden er ook aan overlijden.

Een groot probleem bij de ontwikkeling van nieuwe medicijnen is het gebrek aan kennis over het mechanisme achter de ziekte. De eerste processen die ten grondslag liggen aan de cascade die vervolgens de ziekte veroorzaakt, vinden waarschijnlijk al een

decennium voor de eerste klinische symptomen plaats. Dit maakt het moeilijk om in te schatten welke systemen invloed hebben op het ontstaan van de ziekte (DeBette et al., 2009). Daarnaast zijn onderzoeken naar nieuwe medicatie tegen AD juist vaak gericht op het klinische stadium waarbij symptomen zichtbaar zijn, terwijl de pathologische veranderingen op dat moment waarschijnlijk al in een zo ver gevorderd stadium zijn dat een geslaagde therapeutische behandeling steeds onwaarschijnlijker wordt (Arshavsky, 2014).

Er is veel aandacht besteed aan de rol die bepaalde factoren spelen bij het ontstaan en de progressie AD. Zo zijn fysieke activiteit en geheugentraining in verband gebracht met een verlaagd risico op AD, terwijl roken, depressie en diabetes in verband zijn gebracht met een hoger risico (Williams, Plassman, Burke, Benjamin, 2010). Ook hebben diabetici een twee maal hoger risico op AD ten opzichte van gezonde personen, en omgekeerd hebben ADpatiënten vaak diabetes (Henderson, 2003). De laatste tijd hebben veel epidemiologische studies aangetoond dat voeding een belangrijke rol lijkt te spelen bij het ontstaan van de ziekte (Dosunmu, Wu, Basha & Zawia, 2007) (Ramassamy & Belkacemi, 2011). Al in 1997 heeft William Grant een vergelijking gemaakt tussen het soort en de hoeveelheid voeding die werd geconsumeerd in verschillende werelddelen, en de prevalentie van AD. Hij vond een positieve correlatie tussen enerzijds het aantal calorieën en de hoeveelheid vet en anderzijds de incidentie van AD (Grant, 1997)

In dit verslag zal aandacht worden besteed aan de mogelijke effecten van vet- en suikerconsumptie op de latere uiting van AD, en mogelijke aanpassingen in de hoeveelheid en het type van suiker- en vetconsumptie om het ziekteproces te vertragen of te voorkomen. Hierbij is de centrale vraag; is het ontstaan van AD op latere leeftijd te moduleren door de hoeveelheid vet- en suiker consumptie gedurende het leven aan te passen?

Wat is de ziekte van Alzheimer?

De ziekte is voor het eerst beschreven door de neuropatholoog Alois Alzheimer in 1906; hoewel de beschrijving van een seniele vorm van dementie teruggaat tot in de tijd van Pythagoras (Berchtold & Cotman, 1998). AD is een neurodegeneratieve ziekten, waarbij in de loop der jaren neuronen afsterven waardoor de hersenen worden aangetast. De ziekte van Alzheimer (AD) wordt beschouwd als een ouderdomsziekte, aangezien de ziekte in de meeste gevallen pas na het 65^e levensjaar optreedt. Men neemt aan dat deze zogenaamde 'late onset AD' of sporadische AD zeer heterogeen is, en voornamelijk wordt veroorzaakt door leeftijd in combinatie met risicofactoren die genetisch- dan wel omgeving-gerelateerd van aard zijn (Kim et al., 2014). Hoewel de grootste risicofactor op AD een verhoogde leeftijd is, is er bij 5% van de patiënten sprake van 'early onset AD', waarbij de ziekte al optreedt rond het 40^e levensjaar. In dit laatste geval wordt aangenomen dat er een directe genetische oorzaak is voor de ziekte.

AD is een progressieve ziekte, waarbij de symptomen langzaam erger worden naarmate de tijd vordert. De eerste symptomen worden ten onrechte vaak toegeschreven aan ouderdom of stress gerelateerde gebeurtenissen. Over het algemeen beginnen de zichtbare uitingen van AD bij het verlies van het kortetermijngeheugen, concentratieproblemen en moeilijkheden bij het vinden van de juiste woorden. In dit stadium wordt er vaak gesproken van 'mild cognitive impairment (MCI)', wat gezien wordt als een voorstadium van AD (Grundman et al., 2004). AD wordt gezien als een wrede ziekte door de langzame aftakeling en het onvermogen om geliefden te herkennen aan het eind van het ziekteproces. Vaak is de hele sociale kring van de patiënt betrokken bij de ziekte door de impact van symptomen.

AD werd lange tijd in verband gebracht met het amyloid β peptide ($A\beta$) en het tau eiwit;

componenten van resp. plaques en neurofibrillaire tangles die werden verdacht van het veroorzaken van laesies in de hersenen, die uiteindelijk AD tot gevolg hebben (Iqbal et al., 2005). Volgens de amyloid hypothese is accumulatie van $A\beta$ in het brein de drijvende kracht achter het ziekteproces, door het veroorzaken van synaptische disfunctie en dood van neuronen (Hardy & Selkoe, 2002). Daarnaast zijn de tau eiwitten belangrijk voor de samenstelling van tubuline monomeren tot microtubuli, welke nodig zijn voor stabilisatie van het neuronale netwerk. Bij AD is deze functie verstoord door de hyperfosforylatie van tau, waardoor microtubuli uiteenvallen en helische filamenten vormen; een belangrijke component van neurofibrillaire tangles (Grimm, Zimmer, Lehmann, Grimm & Hartmann, 2013). Omdat men deze plaques en tangles in hoge concentraties aantoonde in postmortem breinen van Alzheimerpatiënten, heeft het onderzoek naar mogelijke therapie tegen AD zich tot nu toe voornamelijk gericht op deze targets. Gedurende de laatste 15 jaar zijn dan ook vele medicijnen ontwikkeld tegen de accumulatie van $A\beta$, de hyperfosforylatie van tau, en tegen een combinatie van beide. Ondanks veelbelovende uitkomsten van preklinische experimenten met deze medicijnen zijn uitkomsten van klinische studies teleurstellend (Savonenko et al., 2012). Dit heeft als gevolg dat er tot op de dag van vandaag geen middel op de markt is dat het proces van AD kan stoppen, of zelfs kan terugdraaien.

Recent is het besef ontstaan dat $A\beta$ accumulatie en tau hyperfosforylatie niet de oorzaak zijn van AD, maar een proces dat slechts optreedt in een vergevorderd stadium van de ziekte. Dit zou verklaren waarom medicijnen gericht tegen de ophoping van plaques en tangles niet zullen leiden tot de genezing van de ziekte. Mede door deze aanname is het gebied van onderzoek verschoven naar alternatieve gebieden,

waarbij wordt gekeken naar processen in het lichaam en brein welke minstens een decennium voor aanvang van klinische symptomen plaatsvinden. Steeds meer bewijs wijst in de richting van neuro-inflammatie; een aangeboren ontstekingsreactie welke mogelijk leidt naar AD (Akiyama, 1994). Neuro-inflammatie is normaal gesproken een gunstig proces; het speelt een centrale rol in het beschermingsmechanisme van het centrale zenuwstelsel tegen verwondingen, letsel en ziekten. Echter, wanneer de neuro-inflammatieactiviteit ongeremd door kan gaan, kan dit mogelijk leiden tot cellulaire disfunctie, celdood en zelfs tot neurodegeneratieve ziekten zoals AD (Frankola, Greig, Luo & Tweedie, 2011). Een mogelijke veroorzakende factor hierbij zijn de microglia; dit zijn de macrofagen van het brein, dus de eerste vorm van bescherming tegen pathogenen in het centrale zenuwstelsel. Microglia worden geactiveerd door immunologische stimuli, en kunnen een variëteit aan pro-inflammatoire en cytotoxische factoren uitscheiden (Block & Hong, 2005). Deze microglia zijn aangetoond in A β bevattende plaques in hersenen van patiënten met AD, terwijl dit niet het geval was bij gezonde controles (McGeer, Itagaki, Tago & McGeer, 1987). A β kan microglia activeren door aan ze te binden en zo een complex te vormen, waardoor fagocytose van A β kan optreden. Het werd eerder

aangenomen dat de fagocytose van A β neuroprotectief werkt, maar recent is het proces van fagocytose in verband gebracht met toxische effecten op het brein (Block et al., 2004). Daarnaast lijkt dit complex een cruciale stap te zijn in de productie van factoren zoals pro-inflammatoire cytokines, stikstofdioxide (NO) en vrije zuurstofradicalen (ROS) door microglia. Deze factoren zijn vele malen in verband gebracht met neuronale celdood in neurodegeneratieve ziekten (Shukla & Sharma, 2011).

Klinische trials in mensen demonstreren de fijne balans tussen de gunstige effecten van microglia activatie, en de mogelijk schadelijke gevolgen van ongereguleerde ontstekingsreacties (Schenk, 2002)(Dodel, Hampel & Du, 2003). Hoewel het precieze mechanisme achter de activatie van microglia nog niet achterhaald is, lijken verschillende componenten in voeding een mogelijke aanleiding te geven tot, of bescherming te bieden tegen het proces van neuro-inflammatie of ROS productie. Recente onderzoeken naar een vroeg stadium van AD wijzen op bepaalde voedingspatronen en nutriënten als mogelijke risicofactoren voor de ziekte; dit maakt voeding een belangrijk gebied van onderzoek (Seneff, Wainwright & Mascitelli, 2011). Dit als alternatief op het onderzoek naar de farmacologische interventie tegen AD, die tot nu toe nog geen medicijn heeft opgeleverd tegen AD.

Effecten van hoog suiker dieet

Tegenwoordig bestaat een gemiddeld dieet voor een groot deel uit koolhydraten, voornamelijk snel verteerbare, hoog-glycemische koolhydraten. Dit in tegenstelling tot de periode voor de landbouw; destijds at men voornamelijk onbewerkte koolhydraten met een laag-glycemische index, in combinatie met een grote hoeveelheid voedingsvezel. Deze snelle omslag in het voedingspatroon van de mens, waarbij onbewerkte koolhydraten zijn ingeruild voor hoog-glycemische koolhydraten, lijkt een rol te spelen bij verschillende pathologische processen die in

verband zijn gebracht met het ontstaan van AD.

Glycatie

Glycatie is een proces waarbij reducerende suikermoleculen, zoals glucose of fructose, binden aan de N-terminus van een eiwit zonder dat hier een enzym aan te pas komt. Dit proces treedt veel op in een gebied waar serum eiwitten blootgesteld worden aan een hoge concentratie suikermoleculen. Na een cascade van reacties zullen de moleculen een cross-linking vertonen die niet meer terug te draaien is; op dit moment spreekt

men van 'advanced glycation end-products (AGE)'. Deze AGE kunnen zich in het hersenweefsel bevinden en zijn om meerdere redenen toxisch; ten eerste inhiberen ze de originele werking van het eiwit, het eiwit kan zijn functie niet meer uitoefenen door binding van het suikermolecuul of er is simpelweg te weinig van het eiwit over in plasma. Ten tweede zijn AGE in verband gebracht met het produceren van ROS, welke schade toebrengen aan het omliggende weefsel; AGE kunnen daarnaast superoxide dismutase inactiveren: een enzym met een antioxidant functie welke superoxide omzet in zuurstof en waterstofperoxide (Arai et al., 1987). Als laatste vormen de verbindingen van AGE aggregaten in het weefsel waardoor transport van materialen door de cel onmogelijk wordt. Gezien het feit dat voor neurieten axon transport en de aanvoer van neurotrofe factoren cruciaal is, kan een blokkade van dit transport grote problemen opleveren (Kikuchi et al., 2003). Fructose, een suiker dat steeds meer wordt gebruikt in bewerkte voeding, lijkt tien maal zo reactief in vergelijking tot glucose in het induceren van glycatie (Levi & Werman, 1998). Verderop in dit verslag zal meer aandacht worden besteed aan het mogelijke verband tussen fructose en AD.

Ook het eerdergenoemde tau, een eiwit betrokken bij microtubuli, is in verband gebracht met glycatie. Onderzoek naar het effect van AGE op tau bij AD demonstreert dat een verhoogde concentratie AGE tau hyperfosforylatie in de hand kan werken (Ko et al., 1999); een symptoom dat duidelijk geassocieerd wordt met AD. Mogelijk activeert AGE de AGE receptoren (RAGE) waardoor de glycogeen synthase kinase-3 (GSK-3) signaalroute wordt geactiveert (Li et al., 2012). Studies in ratten hebben aangetoond dat de opregulatie van de GSK-3 route naast tau hyperfosforylatie ook een verlaging induceert in synaps-gerelateerde eiwitten en het ruimtelijk geheugen van de ratten (Engel, Hernandez, Avila & Lucas, 2006) Hoe RAGE en GSK-3 degradatie van eiwitten induceren is nog niet bekend (Li et al.).

Glycatie brengt geen snelle schade aan cellen omdat het proces langzaam vordert. Ook met normale glucose levels zal een zekere mate van glycatie optreden, en de resulterende schade zal jaar na jaar opstapelen. De hoge suikerconsumptie van de laatste decennia zou dit proces echter in hoge mate kunnen versnellen, waardoor het pathologisch wordt. Glycatie werd eerder voornamelijk in verband gebracht met diabetes, maar zou volgens bovengenoemde processen ook zeker effect kunnen hebben op neurodegeneratieve ziekten zoals AD (Kikuchi et al.).

Type 3 diabetes

Om verder te gaan op het verband tussen suiker en AD komen we op een recent gevonden mechanisme, volgens welke AD en cognitieve disfunctie in verband wordt gebracht met type 2 diabetes mellitus (T2DM). Daar waar men eerder voornamelijk de focus legde op een mechanische oorzaak door destructie van neuronen, ligt er mogelijk een neuro-endocrine oorsprong ten grondslag aan het ontstaan van AD. De oorzaak van T2DM wordt geassocieerd met ouderdom, obesitas en een gebrek aan lichamelijke beweging (de la Monte & Wands, 2008), en een verhoogde inname van geraffineerde suikers (Gross, Li, Ford & Liu, 2004). T2DM is een niet-aangeboren vorm van diabetes waarbij insuline resistentie optreedt in de perifere weefsels. Hierbij zijn receptoren in het lichaam ongevoelig geworden voor insuline, waardoor glucose niet meer opgenomen kan worden in de cel. Vervolgens zal de pancreas juist meer insuline aanmaken, om de hoge glucoselevels in het lichaam weg te werken. Als gevolg zal een persoon met T2DM zowel chronisch hoge glucoselevels (hyperglycaemie), als hoge insulinelevels (hyperinsulinemie) hebben (Roriz-Filho, 2009).

Er zijn veel aanwijzingen die wijzen op een correlatie tussen AD en T2DM; zo is er progressieve insuline resistentie gevonden in het brein bij personen met AD. Andersom is bij individuen met AD een groter risico op T2DM aangetoond. Daarnaast is een

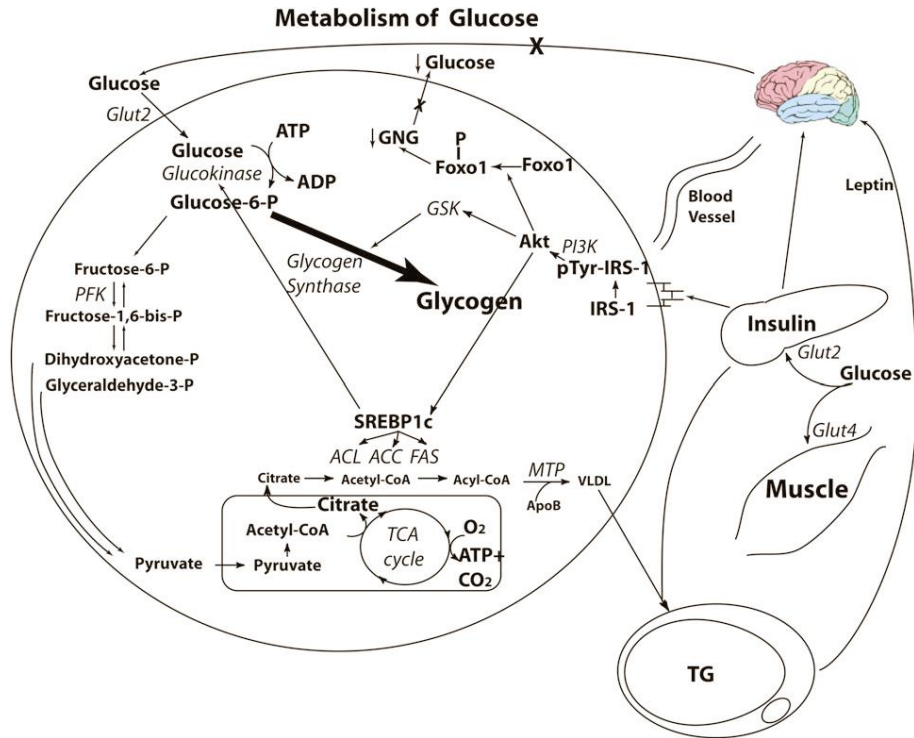
verbeterde cognitieve functie aangetoond bij Alzheimerpatiënten na behandeling met middelen die gevoelig maken voor insuline induceren zoals metformin en de thiazolidinedionen, of intranasale toediening van insuline. Als laatste zijn er gedeelde mechanismen waargenomen bij T2DM en AD op het moleculaire, biochemische en mechanische gebied van de ziekten (Roriz-Filhoa). Op deze manier geven epidemiologische studies duidelijke aanwijzingen om T2DM als een risicofactor voor het ontwikkelen van AD te beschouwen.

Hoewel de concentraties insuline in het centraal zenuwstelsel verlaagd waren bij Alzheimerpatiënten, waren deze veranderingen niet significant verschillend van de verlaagde insulinelevels bij leeftijdsgenoten (Craft et al., 1998). Wel bleek de insuline receptor dichtheid verhoogd te zijn in het geval van AD (Frölich et al., 1998), wat een verslechtering van de insuline signaaltransductie aangeeft. Dit laatste is ook gezien bij T2DM (Hoyer, 2004). Daarnaast bleek het bloed van Alzheimerpatiënten een verhoogde plasma insulineconcentratie te bevatten bij een verlaagde glucoseconcentratie, gelijk aan T2DM patiënten. Mogelijk liggen verhoogde concentraties noradrenaline in het brein ten grondslag aan de bovenstaande pathologie in AD; de verhoogde concentraties noradrenaline induceren een verhoogde hoeveelheid van het cAMP messenger systeem, wat mogelijk leidt tot de desensitisatie van insuline receptoren in het brein (Häring, 1991). Als gevolg kan een verlaagd glucose metabolisme optreden, voornamelijk in de prefrontale cortex, een structuur in het brein met hoge glucose afhankelijkheid en insulinegevoeligheid. Hierdoor verlaagde concentraties glycolytische enzymen geven aanleiding tot een verlaagde aanmaak van acetylcholine in het brein. Deze degeneratie van het cholinerge systeem kan vervolgens mentale verstoringen induceren bij Alzheimerpatienten (Baskin et al., 1999).

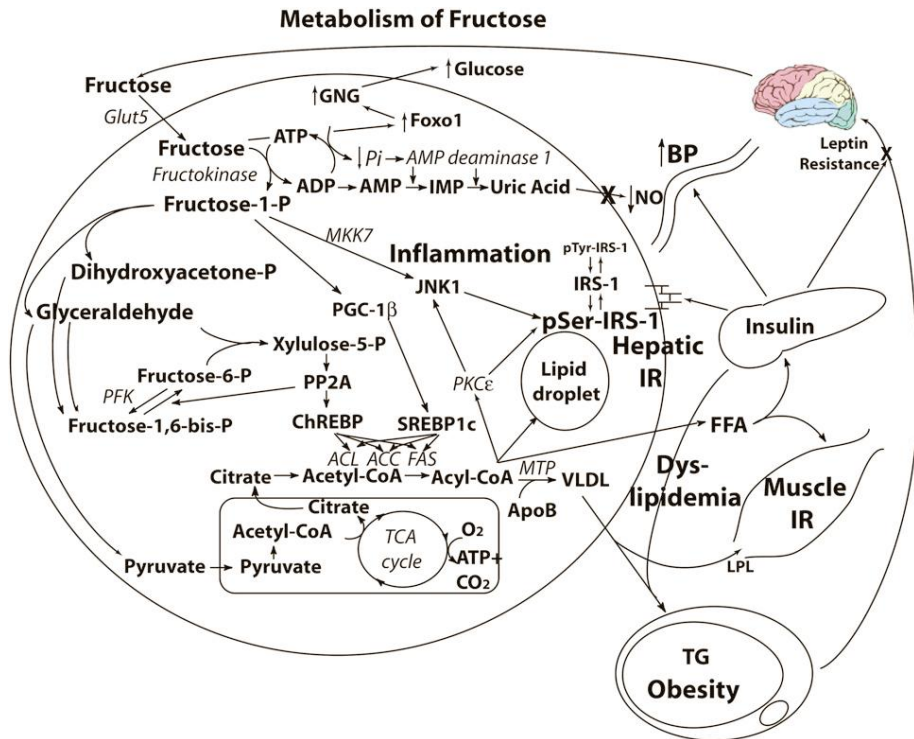
Als het werkelijk zo is dat insuline resistentie en -deficiëntie een causatieve rol spelen in de pathogenese van AD, zouden deze abnormaliteiten al in een vroeg stadium van de ziekte te detecteren moeten zijn. Ook zou de ernst ervan kunnen toenemen naarmate de ziekte vordert. Onderzoek van Rivera et al. uit 2005 bevestigde dit door de hersenen van patiënten die zich in verschillende stadia van de ziekte bevonden, te onderzoeken. Ze vonden onder andere verlaagde insuline-receptor binding, geassocieerd met een toenemende mate van AD. Deze uitkomsten suggereren dat AD mogelijk een neuro-endocrine ziekte is die lijkt op het ziekteproces van diabetes mellitus, en zodoende type 3 diabetes genoemd kan worden.

Hoog fructose dieet = hoog vet dieet?

Hoewel suiker vaak wordt beschouwd als één product, bestaat het wel degelijk uit verschillende varianten. Het bekende tafelsuiker sucrose bestaat uit twee onderdelen; glucose en fructose. De laatste is in verband gebracht met een verhoogd risico op AD. Glucose vormt zetmeel in zijn gepolymeriseerde vorm, is niet uitermate zoet en genereert een insulinerespons na inname. Fructose is de zoetmaker in fruit, heeft een erg zoete smaak en genereert *geen* insulinerespons. Nog een verschil tussen glucose en fructose is de plaats in het lichaam waar het gemetaboliseerd wordt. Zo kan glucose door elke cel in het lichaam worden verbrand, terwijl fructose voornamelijk door cellen in de lever wordt omgezet. Voor het omzetten van fructose is namelijk de Glut5 transporter nodig, die voornamelijk aanwezig is in de lever (Douard & Ferraris, 2008). Naast het verschil in de plaats waar beiden worden gemetaboliseerd, is ook de manier waarop glucose en fructose worden gemetaboliseerd verschillend. Glucose wordt voor ongeveer 20% door de lever opgenomen zonder dat insuline wordt afgegeven. De andere 80% komt in de perifere circulatie, waardoor de bloed glucosespiegel stijgt en insuline wordt afgegeven (figuur 1). Insuline bindt vervolgens aan de insuline receptor (IR)



Figuur 1. Metabolisme van glucose; glucose wordt voor het grootste deel meteen gebruikt als energiebron. De rest wordt opgeslagen als glycogeen; 2% wordt via pyruvaat en acetyl-coA, wat vervolgens via in de vorm van VLDL opgeslagen wordt in de vorm van triglyceride (vet) (Lustig).



Figuur 2. Metabolisme van fructose; fructose voor het grootste deel door de lever gemetaboliseerd. Het wordt echter niet opgeslagen als glycogeen, zoals glucose, maar wordt voor het grootste deel in de vorm van VLDL omgezet in de vorm van triglyceride (vet) (Lustig).

van de lever waardoor een cascade wordt geactiveerd die 1) een stop zet op gluconeogenese, waardoor het bloedglucoselevel laag gehouden wordt, 2) de aanmaak van glycogeen stimuleert; de vorm waarin glucose opgeslagen wordt in het lichaam. Het grootste deel van de opgenomen glucose komt hier terecht. 3) De glucose die niet meteen kan worden gebruikt of opgeslagen, worden omgezet in vrije vetzuren (FFA). Deze FFA worden vervolgens verpakt in VLDL (very low density lipoproteins) voor opslag in vetcellen. Deze VLDL is geassocieerd met obesitas en cardiovasculaire aandoeningen. Echter, slechts 2% van de opgenomen hoeveelheid glucose komt hier terecht, dus de bijdrage van glucose op obesitas en cardiovasculaire aandoeningen zal miniem zijn.

Omdat de lever in hoge mate fructose aantrekt en daarnaast de Glut5 transporter bezit om fructose op te nemen, zal het grootste deel van de ingenomen fructose de lever bereiken. Echter, daar waar het grootste deel van de ingenomen glucose zal worden omgezet in glycogeen, wordt fructose niet direct omgezet in glycogeen. In plaats daarvan wordt fructose, onafhankelijk van insuline, via pyruvaat en acetyl-coA (figuur 2) voor een groot deel omgezet in vet in de vorm

van VLDL, via de-novo lipogenese (DNL). Kleine hoeveelheden ontsnappen aan deze VLDL verpakking, waardoor ze als kleine vetdruppels worden opgeslagen in levercellen en zo tot leververvetting leiden; gelijk aan het proces bij alcohol. Daarnaast wordt via deze weg zogenaamde 'small dense LDL' gevormd, deze partikels zijn zo klein dat ze makkelijk onder het oppervlak van endotheelcellen komen; een mechanisme dat leidt tot atherosclerose (Lustig, 2013).

Fructose leidt op bovenstaande manier tot vetformatie, neuro-inflammatie en insuline resistentie (Lustig). Voornamelijk neuro-inflammatie en insuline resistentie zijn, volgens eerder vermeld mechanisme, in verband gebracht met AD. Ook lijkt fructose tien maal zoveel glycatie in de hand te werken, vergeleken met glucose; nog een factor welke in verband is gebracht met het ontstaan van AD. Fructose mag dan een onderdeel van tafelsuiker zijn, in het lichaam leidt opname van deze stof tot de aanmaak van vet en vervolgens tot obesitas, en geeft het mogelijk via meerdere mechanismen een verhoogd risico op AD. Eliminatie van voedingsmiddelen met een hoog fructosegehalte zou daarom mogelijk een remedie kunnen zijn tegen een verhoogd risico op AD.

Effecten van hoog vet dieet

AD is vaak in verband gebracht met verschillende dieet gerelateerde aandoeningen, waaronder obesitas. Het eten van overmatige hoeveelheden vet eten ligt hier vaak aan ten grondslag. In het onderzoek van Roriz-Filho zijn muizen op een hoog vet dieet gezet, waardoor een verdubbeling van lichaamsgewicht optrad. Uit dit onderzoek bleken slechts matige veranderingen in breinfunctie, insuline resistentie en oxidatieve stres; waardoor geconcludeerd werd dat obesitas mogelijk een cofactor is voor het ontwikkelen van AD, maar op zichzelf waarschijnlijk niet voldoende is om de ziekte te veroorzaken. Daarentegen laat het onderzoek van Fitzpatrick et al. (2009) zien dat obesitas tijdens het adolescentie level

een verhoogd risico geeft op AD, terwijl obesitas tijdens ouderdom een verlaagd risico geeft. Obesitas lijkt dan ook een merker te zijn voor de metabolische verstoringen die wereldwijd gaande zijn, in plaats van de oorzaak van de problemen (Lustig).

Vet is dan ook niet te zien als één component; er bestaan vele soorten vet, gecategoriseerd in soorten die goed zijn voor het lichaam en soorten die mogelijk schade aanrichten. Het is een onderwerp van alle tijd als het gaat over het negatieve effect dat vet heeft op onze gezondheid. Zo heeft de invloed van Ancel Keys in het begin van de jaren '60 ertoe geleid dat vet en cholesterol door velen vermeden werd uit het dieet, en cholesterol verlagende middelen in grote

hoeveelheden werden voorgeschreven (Mancini & Stamler, 2004). Tegenwoordig is het negatieve karakter van cholesterol enigszins verdwenen, mede door het besef dat cholesterol een belangrijke component is in de celmembranen van neuronen. Veel onderzoek is verricht in de richting van de onverzadigde vetten; mogelijk hebben deze een gunstig effect op neurogenese, en kunnen ze daardoor ondersteuning bieden bij het vertragen van het proces dat leidt tot AD.

Cholesterol

Cholesterol lijkt een belangrijke stof in het brein, aangezien 25% van de totale hoeveelheid cholesterol in het lichaam zich in het brein bevindt. Cholesterol levert antioxidanten, voorkomt het lekken van neuronale signalen en is een component van alle membranen, naast de transportfunctie van neurotransmitter tussen synapsen (Pfrieger, 2003). Daarnaast zorgt cholesterol voor een samenpakking van lipoproteïnen in celmembranen tot een dichtere molecuulconformatie. Op deze manier zijn de cellen beter beschermd tegen blootstelling aan oxidatieve schade en invasieve pathogenen. Het is daarom belangrijk dat cholesterol vanuit het lichaam door het hele brein verspreid wordt. Deze functie wordt vervuld door low-density-lipoproteïnen (LDL); dit zijn deeltjes die zorgen voor het transport van cholesterol vanuit de lever naar de andere weefsels van het lichaam. Ze bevatten naast cholesterol onder andere lipoproteïnen en antioxidanten die in het brein vanuit het LDL worden onttrokken door astrocyten. Astrocyten zijn de meest voorkomende cellen in het brein en hebben veel uiteenlopende functies, waaronder het zorgen voor, en voeden van neuronen. Om deze stoffen uit LDL in het bloed te onttrekken, scheiden astrocyten grote hoeveelheden Apolipoproteïne E (ApoE) uit. Dit zijn eiwitten die vet binden om het vervolgens te transporteren door de hersenen (Seneff et al.).

Astrocyten in het brein zijn dus in staat om cholesterol, vetten en antioxidanten uit LDL op te nemen uit de bloedstroom. Er is steeds

meer bewijs voor de theorie dat verlaagde cholesterol spiegels in het brein, door een verlaagd transport, zorgen voor verlaagde bescherming op neuro-inflammatie en leiden tot neurodegeneratie (Seneff et al.). Daarnaast wees onderzoek van Mulder et al. (1998) uit dat de cerebrospinale vloeistof van Alzheimerpatiënten aanzienlijk uitgeput was in concentraties lipoproteïnen, cholesterol en vrije vetzuren vergeleken met gezonde controles. Dit alles wijst er op dat een tekort in cholesterollevels in het brein lijkt te correleren met een verhoogd risico op AD. Echter, zijn er naast deze hypothese ook nog steeds onderzoekers die het omgekeerde bewijzen; volgens welke cholesterol een verhoogd risico op AD geeft (Wood, Li, Müller & Eckert, 2014). Door deze tweestrijd op onderzoeksgebied lijkt het verstandig om te pleiten voor verder onderzoek in deze richting.

Verzadigde vetten

Cholesterol wordt vaak in één zin genoemd met verzadigde vetten, het soort vet dat voor het grootste deel aanwezig is in vette zuivelproducten, vet vlees en boter. Daar waar het effect van cholesterol veel onderzocht is, en onderzoeksresultaten zowel een verhoogd als een verlaagd risico op AD uitwezen, is de rol van verzadigd vet bij het ontstaan van de ziekte weinig onderzocht en lijken uitkomsten van beschikbaar epidemiologisch onderzoek één kant op te wijzen; verzadigd vet wordt geassocieerd met een verhoogd risico op AD, suggereren zowel Kalmijn, Feskens, Launer, & Kromhout (1997), als Morris et al. (2003). Het achterliggende biologische mechanisme voor deze associatie is echter nog onbekend en zal nader onderzocht moeten worden voor een breder inzicht op het effect van verzadigd vet op het ziekteproces.

Onverzadigde vetzuren

Naast verzadigde vetten zijn er onverzadigde vetten; deze twee soorten verschillen van elkaar door een minimaal verschil in de opbouw van hun chemische structuur. Zo bevatten de vetzuren van

verzadigde vetten geen dubbele bindingen, en vetzuren van onverzadigde vetten wel, waardoor onverzadigde vetten in staat zijn om andere stoffen te binden. Toch lijken onverzadigde vetten een totaal verschillende werking op het lichaam te hebben, en een tegenovergesteld effect ten opzichte van verzadigde vetten te bewerkstelligen in de aanloop naar AD. Bronnen van onverzadigde vetten zijn onder andere vette vis en olijfolie. Binnen deze categorie wordt nog onderscheid gemaakt in enkelvoudig onverzadigde vetzuren (MUFA) en meervoudig onverzadigde vetzuren (PUFA) (Morris et al.).

Op het gebied van de PUFA is er steeds meer aandacht voor het zogenaamde docosahexaeenzuur (DHA). Dit is een essentieel omega-3 PUFA, voornamelijk afkomstig uit vette vis, zoals zalm en haring. Kawakita, Hashimoto & Shido vonden in 2006 dat DHA in vivo neurogenese in de hippocampus kan bevorderen, een gebied wat vaak in verband is gebracht met AD door de betrokkenheid bij het geheugen en de ruimtelijke oriëntatie. DHA lijkt neurogenese te bevorderen door het verhogen van de levels CREB (cAMP response element-binding protein), BDNF (brain-derived neurotrophic factor) en synapsin-1. CREB reguleert de transcriptie van genen betrokken bij neuronale plasticiteit, waaronder BDNF. BDNF stimuleert de aanmaak van nieuwe neuronen en ondersteunt de overleving van bestaande neuronen, en synapsin-1 stimuleert de aanmaak van synapsen (Su, 2010).

Echter, een probleem van DHA is dat het vrij snel oxideert, waardoor het zou kunnen

bijdragen aan verhoogde oxidatieve stress in het brein. Oxidatieve stress is eerder in dit verslag genoemd als mogelijke risicofactor bij AD, waardoor DHA niet altijd wordt gezien als een positieve factor voor AD. Mogelijk biedt vitamine E in dit geval de oplossing, aangezien deze anti-oxidant het oxidatieve karakter van DHA kan voorkomen (Pomponi & Pomponi, 2008). Een combinatie van de inname van zowel DHA als vitamine E lijkt hierdoor gewenst; binnen het dieet kan dit bijvoorbeeld ingevuld worden door zalm en noten te combineren.

Transvetten

Als laatste zijn er de transvetten, bedacht door de voedingsmiddelenindustrie om plantaardige oliën te harden waardoor ze smeerbaar zijn, een voorbeeld is margarine. Het gaat hier om een onverzadigd vet, wat door een buiging in de rechte structuur een chemische verandering ondergaat. Hoewel er al langer negatieve geruchten waren over het effect van transvet op de gezondheid, werd pas in het begin van de jaren '90 vastgesteld dat transvet mogelijk gevaarlijk was (Willett & Ascherio, 1995). Op AD lijken transvetten een verhoogd risico te hebben, waardoor het effect van dit type vet wordt vergeleken met het effect van verzadigde vetten (Morris et al.). Ondanks het feit dat deze correlatie gevonden is in meerdere epidemiologische studies, is het mechanisme achter het effect van transvet nog onduidelijk (Barnard, Bunner & Agarwal, 2014). Onderzoek naar het verband tussen transvet en AD is schaars.

Het mediterrane dieet

Aangezien het bewijs steeds sterker lijkt dat een hoog-koolhydraat rijk dieet mogelijk aan het begin staat van cascade die leidt tot AD, lijkt het verstandig om te zoeken naar alternatieven binnen het voedingsaanbod van deze tijd. Het probleem van selectie voor losse voedingscomponenten, zoals enkel minder suiker of meer van een bepaalde vitamine, is het feit dat interacties tussen

verschillende micro- en macronutriënten en processen in het lichaam een totaal andere uitwerking kunnen geven dan men voor ogen had. Ook is het mogelijk dat het effect op individuele nutriënten te klein is om te detecteren, terwijl een combinatie van meerdere componenten een cumulatief effect kan geven (Solfrizzi & Panza, 2014). Daarnaast zal het voor een individu moeilijk

zijn om een voedingscomponent compleet te elimineren uit het dieet, en mogelijk makkelijker om een dieet aan te nemen wat het risico op- of de progressie van AD zo klein mogelijk maakt. Mogelijk ligt de oplossing bij de samenstelling van een dieet, welke rijk is aan stoffen die neurogenese stimuleren en bescherming bieden voor neuronen, en tegelijk arm is aan stoffen die oxidatieve stress induceren of andere neurodegeneratieve eigenschappen hebben.

Al geruime tijd wordt het mediterrane dieet in verband gebracht met een verlaagd risico op obesitas, dislipidemie, verstoorde glucosespiegels, hartaandoeningen en totale sterfte (Scarmeas, Stern, Mayeux & Luchsinger, 2006). Een typisch mediterrane dieet omvat een hoge inname van groenten, fruit en noten; peulvruchten en ontbijtgranen; vis en olijfolie. Daar tegenover staat lage inname van vlees en zuivelproducten en gematigde alcoholconsumptie. Een kenmerk van het traditionele mediterrane dieet is de consumptie van grote hoeveelheden olijfolie, rijk in MUFA. Een aantal recente studies suggereren dat vetzuren opgenomen uit dieet, en dan voornamelijk MUFA en PUFA uit vis, een rol spelen bij het voorkomen van cognitieve achteruitgang en dementie (Solfrizzi et al., 2010), en de overgang vertragen van MCI naar AD (Singh et al., 2013). Daarom zou verhoogde consumptie van olijfolie (MUFA) en vis (PUFA) in combinatie met hoge levels antioxidanten uit groenten, fruit en matig alcoholgebruik een positief effect kunnen hebben op het risico op AD (Solfrizzi & Panza). Daarnaast levert het mediterrane dieet een lage hoeveelheid calorieën uit bewerkte, laag-glycemische koolhydraten tegenover hoge concentraties voedingsvezel en gezonde vetten.

Tegenovergesteld aan bovenstaande resultaten is er een aantal studies bekend, waaronder die van Vercambre, Grodstein, Berr en Kang (2012), waaruit geen vertraging van cognitieve achteruitgang bleek door het mediterrane dieet. Een kanttekening moet echter geplaatst worden bij de manier waarop in dit geval het dieet vormgegeven was; er bestond een wijde variëteit in de

mediterraan-achtige diëten tussen de proefpersonen. Mogelijk zijn er geen duidelijke begrenzingen aan het dieet gesteld, waardoor de resultaten in twijfel getrokken moeten worden. Een studie van het 'Chicago Health and Aging Project (CHAP)' hield bijvoorbeeld een grens aan, waarbij het mediterrane dieet succesvol was gevolgd als minstens 80% van de voedingsinname bij de proefpersonen in overeenstemming was met het mediterrane voedingspatroon (Tangney et al., 2011).

Souvenaid®

Recent heeft het bedrijf Nutricia een voedingssupplement op de markt gebracht in de vorm van een drank, met de intentie om het geheugen te verbeteren in het vroege stadium van AD. Het concept is gebaseerd op de aanname dat het verlies van synapsen met als gevolg een verslechtering van het geheugen één van de kenmerken van AD is. Hierbij is men uitgegaan van onderzoek wat aantoont dat dit kenmerk veroorzaakt wordt door het gebrek aan een adequate hoeveelheid nutriënten welke belangrijk zijn voor de aanmaak van nieuwe synapsen om het verlies ervan te compenseren. De drank bestaat voor een groot deel uit DHA, eicosapentaeenzuur (EPA), een ander omega-3 vetzuur, en vitamine B6, B12 en vitamine E. Het onderzoek van Sakamoto, Cansev en Wurtman (2007) heeft geresulteerd in een dosis-gerelateerde verhoging van de dichtheid van dendritische spines, na orale toediening van DHA. Bij de maximale toediening van 300 mg/kg/dag was een toename van 19% in spine dichtheid. Echter, wanneer we dit vertalen naar de toediening bij een persoon van 70 kilogram, zou dit neerkomen op een dosis van 2100 mg per dag, dit is een viervoud van de ADH van 500 mg per dag voor een volwassene. Door deze hoge toedieningsvorm tijdens het onderzoek valt het te betwijfelen of de dosis DHA in Souvenaid®, welke is vastgesteld op 1200 mg, voldoende zou zijn om een effect te bewerkstelligen.

Sinds de pilotstudie in 2010 zijn er drie grootschalige patiëntonderzoeken geweest

om het effect van Souvenaid® te onderzoeken, genaamd Souvenir-I, Souvenir-II en S-Connect (Scheltens et al., 2010), (Scheltens et al., 2012) en (Shah et al., 2013). Zowel het Souvenir-I- als het Souvenir-II onderzoek resulteerde in een verbeterde score bij een geheugentaak (middels de 'delayed verbal recall task'), bij patiënten met milde AD. Het S-Connect onderzoek werd uitgevoerd met mild-tot-gemiddelde Alzheimerpatiënten die reeds medicatie tot zich namen. Deze studie vertoonde geen verbetering op geheugenniveau tussen patiënten met Souvenaid®, en controles.

Volgens bovenstaande onderzoeken heeft Souvenaid® een verbeterende werking op

geheugenfuncties bij Alzheimerpatiënten in een vroeg stadium van de ziekte. Het voedingssupplement wordt goed getolereerd en lijkt vooralsnog geen schade aan het lichaam toe te brengen (National Prescribing Service, 2014). Desondanks is het opvallend dat de drie beschikbare grootschalige patiëntenstudies zijn gefinancierd door Nutricia, het bedrijf dat Souvenaid® op de markt heeft gebracht. Hoewel dit niet meteen afbreuk hoeft te doen aan de testresultaten, is dit wel een feit welke in overweging genomen dient te worden bij het beoordelen van de werking van Souvenaid®.

Discussie

AD is de meest voorkomende vorm van dementie wereldwijd. De ziekte vormt een gevaar voor de volksgezondheid, en zorgt voor een hoge economische. Aangezien de oorsprong van het ziekteproces mogelijk een decennium eerder aanvangt dan de klinische tekenen zich uiten, is het moeilijk om te bepalen welke processen ten grondslag liggen aan AD. Daarnaast is de oorzaak van de ziekte zeer heterogeen, dit wil zeggen dat er vele processen een rol spelen in de aanloop naar AD. Dit zijn belangrijke oorzaken waarom er tot op de dag van vandaag nog geen medicijn is tegen de ziekte.

De laatste decennia is het besef ontstaan dat neuro-inflammatie en oxidatieve stress waarschijnlijk een grote rol spelen in het ontstaan van AD. Recente onderzoeken bij Alzheimerpatiënten in een vroeg stadium van de ziekte hebben aangetoond dat bepaalde nutriënten een positief, dan wel negatief effect hebben op het risico op neuro-inflammatie, oxidatieve stress en AD. Deze studie heeft zich gericht op de verschillende soorten suikers en vetten binnen het moderne dieet, en daarbij de vraag gesteld of het ontstaan van AD op latere leeftijd te moduleren is door de hoeveelheid vet- en suiker consumptie gedurende het leven aan te passen.

De sterk verhoogde suikerconsumptie van de laatste decennia lijkt een sterk bepalende rol te spelen in de aanloop naar AD, waarbij vooral fructose een gevaarlijke component lijkt te zijn. Zo zijn zowel oxidatieve stress als neuro-inflammatie gevolgen van glycatie, waarbij zowel glycatie als insulineresistentie een duidelijke samenhang lijken te vertonen met een hoge suikerconsumptie. Meer onderzoek naar het mechanisme achter insulineresistentie in het brein is echter gewenst, waarbij rekening moet worden gehouden met de mogelijkheid dat insulineresistentie en de gelijkenis tussen T2DM en AD meer gecorreleerd is met ouderdom, dan specifiek met de aanloop naar AD.

Wat betreft vetten is er meer onduidelijkheid over het effect op het ontstaan van AD. Zo is het cholesterol na vele onderzoeken nog steeds een discutabel punt; aan de ene kant lijkt cholesterol een belangrijke stof in het brein, aangezien de membranen van neuronen zijn opgebouwd uit cholesterol. Aan de andere kant is het de vraag of we dit proces kunnen beïnvloeden door cholesterol uit voeding op te nemen, of dat we het cholesterol in ons brein zelf aanmaken, waardoor er een ander proces ten grondslag ligt aan de correlatie tussen cholesterol en AD. Transvetten en verzadigde

vetten zijn in verband gebracht met een verhoogd risico op AD, maar mechanismen zijn nog onbekend. Aan de andere kant lijken onverzadigde vetten juist een neuro-protectieve rol te hebben, mede door de aanwezigheid van omega-3 vetzuren welke neurogenese en de aanmaak van synapsen lijken te stimuleren.

Om een beter beeld te krijgen van de effecten van nutriënten op het ontstaan van AD is een lange termijn studie onvermijdelijk, aangezien het ziekteproces mogelijk al op middelbare leeftijd beïnvloed kan worden door het vermijden of juist verhogen van de consumptie van bepaalde nutriënten. Het probleem hierbij is de hoge mate van complexiteit die AD kenmerkt. Het is daarom belangrijk dat precieze mechanismen worden onderzocht, waardoor een correlatie kan worden vervangen door een duidelijk effect

van een nutriënt of een compleet dieet op het ontstaan van AD.

Totdat de resultaten van een dergelijk onderzoek bekend zijn, en het volledige mechanisme achter AD bekend is, lijkt het raadzaam om uit de gaan van de resultaten welke op dit moment bekend zijn. Zo is het risico op AD mogelijk te voorkomen door de hoog-glycemische, fructoserijke producten binnen het moderne dieet te vervangen door onbewerkte koolhydraten in peulvruchten en groenten. Ook het vervangen van verzadigde vetten uit vlees en kaas, en transvetten uit margarine en koeken door onverzadigde vetten in vis en olijfolie lijkt heilzaam. Mogelijk biedt het mediterrane dieet hierbij de oplossing, welke gekenmerkt wordt door de consumptie van groente, peulvruchten, vis en olijfolie.

Referenties

- Akiyama, H. (1994). Inflammatory response in Alzheimer's disease. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 174, 295-303.
- Arai, K., Maguchi, S., Fujii, S., Ishibashi, H., Oikawa, K., Taniguchi, N. (1987). Glycation and inactivation of human Cu-Zn-superoxide dismutase. Identification of the in vitro glycosylated sites. *Journal of Biological Chemistry*, 15, 262(35), 16969-72.
- Arshavsky, Y.I. (2014). AD disease and cellular mechanisms of memory storage. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 73(3), 192-205.
- Barnard, N.D., Bunner, A.E. & Agarwal, U. (2014). Saturated and trans fats and dementia: a systematic review. *Neurobiology of Aging*, S0197-4580(14) 00355-8.
- Baskin, D.S., Browning, J.L., Pirozzolo, F.J., Korporeal, S., Baskin, J.A., Appel, S.H. (1999). Brain choline acetyltransferase and mental function in Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 56(9), 1121-3.
- Berchtold, N.C. & Cotman, C.W. (1998). Evolution in the conceptualization of dementia and AD's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiology of Aging*, 19(3),173-89.
- Block, M.L. & Hong, J.S. (2005). Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. *Progress in Neurobiology*, 76, 77-98.
- Block, M.L., Wu, X., Pei, Z., Li, G., Wang, T., Qin, L., Wilson, B., Yang, J., Hong, J.S. & Veronesi, B. (2004). Nanometer size diesel exhaust particles are selectively toxic to dopaminergic neurons: the role of microglia, phagocytosis, and NADPH oxidase. *FASEB Journal*, 18(13), 1618-20.
- Craft, S., Peskind, E., Schwartz, M.W., Schellenberg, G.D., Raskind, M. & Porte, D. Jr. (1998). Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology*, 50, 164-168.
- Cummings, J.H. (1981). Short chain fatty acids in the human colon. *Gut*, 22, 763-79.
- DeBette, S., Wolf, P.A., Beiser, A., Au, R., Himali, J.J., Pikula, A., Auerbach, S., Decarli, C. & Seshadri, S. (2009). Association of parental dementia with cognitive and brain MRI measures in middle-aged adults. *Neurology*, 73, 2071-2078.
- Dodel, R.C., Hampel, H. & Du, Y. (2003). Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 2, 215-220.
- Douard, V. & Ferraris, R.P. (2008). Regulation of the fructose transporter Glut5 in health and disease. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 295, 227-37.
- Dosunmu, R., Wu, J., Basha, M. R. & Zawia, N. H. (2007). Environmental and dietary risk factors in AD's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 7(7), 887-900.
- Duthey, B. (2013). Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation", Background Paper 6.11 Alzheimer Disease and other Dementias. Page 26.
- Engel, T., Hernandez, F., Avila, J. & Lucas, J.J. (2006). Full reversal of Alzheimer's disease-like phenotype in a mouse model with conditional overexpression of glycogen synthase kinase-3. *Journal of Neuroscience*, 26, 5083-5090.

- Fitzpatrick, A.L., Kuller, L.H., Lopez, O.L., Diehr, P., O'Meara, E.S., Longstreth, W.T. & Luchsinger, J.A. (2009). Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Archives of Neurology*, 66(3), 336-42.
- Frankola, K.A., Greig, N.H., Luo, W. & Tweedie, D. (2011). Targeting TNFAlpha to elucidate and ameliorate neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 10, 391-403.
- Frölich, L., Blum-Degen, D., Bernstein, H.G., Engelsberger, S., Humrich, J., Laufer, S., Muschner, D., Thalheimer, A., Türk, A., Hoyer, S., Zöchling, R., Boissl, K.W., Jellinger, K., Riederer, P. (1998). Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, 105(4-5), 423-38.
- Grant, W.B. (1997). Dietary links to AD's disease. *AD's Disease Rev*, 2, 42-55.
- Grimm, M.O., Zimmer, V.C., Lehmann, J., Grimm, H.S., Hartmann, T. (2013). The impact of cholesterol, DHA, and sphingolipids on Alzheimer's disease. *BioMed Research International*, Article ID 814390.
- Gross, L.S., Li, L., Ford, E.S. & Liu, S. (2004). Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 774-779.
- Grundman, M., Petersen, R.C., Ferris, S.H., et al. (2004). Mild cognitive impairment can be distinguished from AD disease and normal aging for clinical trials. *Archives of Neurology*, 61(1), 59-66.
- Hardy, J. & Selkoe, D.J. (2002). The amyloid hypothesis of AD's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297, 353-6.
- Häring, H.U. (1991). The insulin receptor: signalling mechanism and contribution to the pathogenesis of insulin resistance. *Diabetologica*, 34, 848-861.
- Henderson, S.T. (2003). High carbohydrate diets and AD's disease. *Medical Hypotheses*, 62, 689-700.
- Hoyer, S. (2004). Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *European Journal of Pharmacology*, 19, 490(1-3), 115-25.
- Iqbal, K., Flory, M., Khatoon, S., Soininen, H., Pirttila, T., Lehtovirta, M., Alafuzoff, I., Blennow, K., Andreasen, N., Vanmechelen, E. & Grundke-Iqbal, I. (2005). Subgroups of Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid molecular markers. *Annals of Neurology*, 58, 748-757.
- Kalmijn, S., Feskens, E.J., Launer, L.J. & Kromhout, D. (1997). Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *American Journal of Epidemiology*, 145, 33-41.
- Kawakita, E., Hashimoto, M. & Shido, O. (2006). Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis *in vitro*. *Neuroscience*, 139, 991-997.
- Kikuchi, S., Shinpo, K., Takeuchi, M., Yamagishi, S., Makita, Z., Sasaki, N. & Tashiro, K. (2003). Glycation--a sweet tempter for neuronal death. *Brain Research Reviews*, 41(2-3), 306-23.
- Kim, D.H., Yeo, S.H., Park, J.M., Choi, J.Y., Lee, T.H., Park, S.Y., Ock, M.S., Eo, J., Kim, H.S. & Cha, H.J. (2014). Genetic markers for diagnosis and pathogenesis of AD's disease. *Gene*, 545(2), 185-193.
- Ko, L.W., Ko, E.C., Nacharaju, P., Liu, W.K., Chang, E., Kenessey, A., Yen, S.H. (1999). An immunochemical study on tau glycation in paired helical filaments. *Brain Research*, 830(2), 301-13.
- Levi, B. & Werman, M.J. (1998). Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats. *Journal of Nutrition*, 128, 1442-9.
- Li, X.H., Lv, B.L., Xie, J.Z., Liu, J., Zhou, X.W. & Wang, J.Z. (2012). AGEs induce Alzheimer-like tau pathology and memory deficit via RAGE-mediated GSK-3 activation. *Neurobiology of Aging*, 33(7):1400-10.
- Lustig, R.H. (2013). Fructose: It's "Alcohol Without the Buzz". *Advances in Nutrition*, 4(2), 226-35.
- Mancini, M. & Stamler, J. (2004). Diet for preventing cardiovascular diseases: light from Ancel Keys, distinguished centenarian scientist. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 14, 52-7.
- McGeer, P.L., Itagaki, S., Tago, H. & McGeer, E.G. (1987). Reactive microglia in patients with senile dementia of the Alzheimer type are positive for the histocompatibility glycoprotein HLA-DR. *Neuroscience Letters*, 79, 195-200.
- Meek, P.D., McKeithan, K. & Schumock, G.T. (1998). Economic considerations in AD's Disease. *Pharmacotherapy*, 18(2 Pt. 2), 68-73.
- Michikawa, M. & Yanagisawa, K. (1998). Apolipoprotein E4 induces neuronal cell death under conditions of suppressed *de novo* cholesterol synthesis. *Journal of Neuroscience Research*, 54, 58-67.
- Monte, de la, S.M. & Wands, J.R. (2008). AD's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2(6), 1101-1113.
- Morris, M.C., Evans, D.A., Bienias, J.L., Tangney, C.C., Bennett, D.A., Aggarwal, N., Schneider, J., Wilson, R.S. (2003). Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 60(2), 194-200.
- Mulder, M., Ravid, R., Swaab, D.F., de Kloet, E.R., Haasdijk, E.D., Julk, J., van der Boom, J. & Havekes, L.M. (1998). Reduced levels of cholesterol, phospholipids, and fatty acids in cerebrospinal fluid of AD disease patients are not related to apolipoprotein E4. *AD Disease and Associated Disorders*, 12, 198-203.
- National Prescribing Service. (2014). *Souvenaid: help for people with Alzheimer's disease?* Geraadpleegd op 26-06-2014 op <http://www.nps.org.au/health-professionals/health-news-evidence/2014/souvenaid#refs>.
- Pfriege, F.W. (2003). Role of cholesterol in synapse formation and function. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1610, 271-80.
- Pomponi, M. & Pomponi, M. (2008). DHA deficiency and Alzheimer's disease. *Clinical Nutrition*, 27(1), 170.
- Ramassamy, C. & Belkacemi, A. (2011). Nutrition and AD's disease: is there any connection? *Current AD Research*, 8(5), 443-444.

- Rapp, A., Gmeiner, B. & Huttinger, M. (2006). Implication of apoE isoforms in cholesterol metabolism by primary rat hippocampal neurons and astrocytes. *Biochimie*, 88, 473–83.
- Rivera, E.J., Goldin, A., Fulmer, N., Tavares, R., Wands, J.R., de la Monte, S.M. (2005). Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of AD's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *Journal of ADs Disease*, 8(3), 247–68.
- Roriz-Filho, J.S., Sá-Roriz, T.M., Rosset, I., Camozzato, A.L., Santosa, A.C., Chaves, M.L.F., Morigutia, J.C. & Roriz-Cruz, M. (2009). (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1792(5), Pages 432–443.
- Sakamoto, T., Cansev, M., Wurtman, R.J. (2007). Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine-5'-monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus. *Brain Research*, 28, 1182, 50-9
- Savonenko, A.V., Melnikova, T., Hiatt, A., Li, T., Worley, P.F., Troncoso, P.F., Wong, P.C. & Price, D.L. (2012). AD's therapeutics: translation of preclinical science to clinical drug development. *Neuropsychopharmacology*, 37, 261–277.
- Scarmeas, N., Stern, Y., Mayeux, R. & Luchsinger, J.A. (2006). Mediterranean diet, AD disease, and vascular mediation. *Archives of Neurology*, 63(12), 1709–1717.
- Scheltens, P., Kamphuis, P.J., Verhey, F.R., Olde Rikkert, M.G., Wurtman, R.J., Wilkinson, D., Twisk, J.W. & Kurz, A. (2010). Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimer's & Dementia*, 6(1), 1-10.e1.
- Scheltens, P., Twisk, J.W., Blesa, R., Scarpini, E., von Arnim, C.A., Bongers, A., Harrison, J., Swinkels, S.H., Stam, C.J., de Waal, H., Wurtman, R.J., Wieggers, R.L., Vellas, B., Kamphuis, P.J. (2012). Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 31(1), 225-36.
- Schenk, D. (2002). Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. *Nature Reviews: Neuroscience*, 3, 824–828.
- Seneff, S., Wainwright, G. & Mascitelli L. (2011). Nutrition and AD's disease: The detrimental role of a high carbohydrate diet. *European Journal of Internal Medicine*, 22, 134–140.
- Shah, R.C., Kamphuis, P.J., Leurgans, S., Swinkels, S.H., Sadowsky, C.H., Bongers, A., Rappaport, S.A., Quinn, J.F., Wieggers, R.L., Scheltens, P. & Bennett, D.A. (2013). The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 26, 5(6), 59.
- Shukla, M.S. & Sharma, S.K. (2011). Sinomenine inhibits microglial activation by A β and confers neuroprotection. *Journal of Neuroinflammation*, 8, 117.
- Singh, B., Parsaik, A.K., Mielke, M.M., Erwin, P.J., Knopman, D.S., Petersen, R.C., Roberts, R.O. (2013). Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and AD's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of ADs Disease*, 39(2), 271-82.
- Solfrizzi, V., Frisardi, V., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A.M., Vendemiale, G., Capurso, A. & Panza, F. (2010). Dietary fatty acids in dementia and predementia syndromes: Epidemiological evidence and possible underlying mechanisms. *Ageing Research Reviews*, 9, 184-199.
- Solfrizzi, V., Panza, F. (2014). Mediterranean diet and cognitive decline. A lesson from the whole-diet approach: what challenges lie ahead? *Journal of ADs Disease*, 39(2), 283-6.
- Su, H.M. (2010). Mechanisms of n-3 fatty acid-mediated development and maintenance of learning memory performance. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 21(5), 364-73.
- Tangney, C.C., Kwasny, M.J., Li, H., Wilson, R.S., Evans, D.A. & Morris, M.C. (2011). Adherence to a Mediterranean-type dietary pattern and cognitive decline in a community population. *American Journal of Clinical Nutrition*, 93, 601–607.
- Vercambre, M.N., Grodstein, F., Berr, C., Kang, J.H. (2012). Mediterranean Diet and Cognitive Decline in Women with Cardiovascular Disease or Risk Factors. *J Acad Nutr Diet* 112, 816-823.
- Willett, W.C. & Ascherio, A. (1995). Trans fatty acids: are the effects only marginal? *American Journal of Public Health*, 85(3), 411–412.
- Williams, J.W., Plassman, B. L., Burke, J. & Benjamin, S. (2010). Preventing AD's disease and cognitive decline. *Evidence Report/Technology Assessment*, 193, 1–727.
- Wood, W.G., Li, L., Müller, W.E. & Eckert, G.P. (2014). Cholesterol as a causative factor in AD's disease: a debatable hypothesis. *Journal of Neurochemistry*, 129(4), 559-72.
- World Health Organization (April 2012). Dementia fact sheet no. 362.