
Martijn C. de Wilde. Effect of nutrition on cognitive decline in Alzheimer's Disease.

Auteurs: Ondine van de Rest, Martijn C. de Wilde

Martijn C. de Wilde. Effect of nutrition on cognitive decline in Alzheimer's Disease. Dietary intervention affects relevant parameters in Alzheimer models. ISBN 978 90 5335 643 2

Het aantal nieuwe patiënten met dementie is de afgelopen jaren sterk gestegen, het aantal nieuwe opnamen in verpleeghuizen blijft eveneens stijgen en ook de sterfte aan dementie is toegenomen. Bovendien is de verwachting op basis van demografische ontwikkelingen dat het aantal personen met dementie nog verder zal toenemen. Dementie legt dan ook een groot beslag op de gezondheidszorg en ziektelast. Dementie is in de meeste gevallen niet met medicijnen te behandelen; medicamenteuze behandeling van dementie is in de praktijk vooral gericht op nevensymptomen van dementie of kan slechts voor een tijdelijke verlichting van de symptomen zorgen. De ziekte van Alzheimer is het meest voorkomende type van dementie. Het ontstaan daarvan is een complex proces en de precieze oorzaak is, ondanks tientallen jaren van onderzoek, nog steeds niet bekend. Wel zijn er een aantal risicofactoren bekend, zoals leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, de aanwezigheid van het APOE4 gen, de bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten en voeding. Er komt steeds meer bewijs voor de relatie tussen voeding en de ziekte van Alzheimer en/of dementie, maar dit komt voornamelijk vanuit observatieve studies. Het relatief beperkte aantal interventiestudies waarin gesuppleerd wordt met verschillende soorten nutriënten (de meest voorkomende zijn omega-3 vetzuren, B-vitamines en antioxidanten) kunnen een relatie tussen de betreffende nutriënten en een verbetering of vertraagde achteruitgang in cognitief functioneren tot nu toe echter veelal niet repliceren. Het is dus nog verre van duidelijk of en welke nutriënten nu precies gunstig kunnen zijn voor het behoud van een goed cognitief functioneren.

Op 8 februari 2013 verdedigde Martijn de Wilde zijn proefschrift, wat als doel had om de inconsistentie tussen de resultaten van epidemiologische studies op het gebied van voeding en Alzheimer en die van klinische studies nader te onderzoeken. Hij komt door eigen literatuurstudie (het eerste manuscript van het proefschrift) tot één van de mogelijke redenen waarom klinische studies geen positieve resultaten laten zien: voor een succesvolle interventie moet een multi-nutriënt benadering gebruikt worden. Of anders gezegd: interventies met afzonderlijke nutriënten laten geen effect zien, maar combinaties van nutriënten die samen met elkaar een synergistische werking hebben mogelijk wel: nutriënten hebben elkaar nodig om een effect te hebben. Deze multi-nutriënt benadering wordt in verschillende studies die beschreven zijn in het proefschrift nader onderzocht. Bijna alle studies zijn uitgevoerd met behulp van diermodellen: met ratten en later ook muizen. Er wordt ook één in vitro studie beschreven. In deze studies is specifiek gekeken naar effecten van multi-nutriënt verrijkte voeding bestaande uit omega-3 vetzuren, antioxidanten, vitamines en een paar andere specifieke extra additieven op het verbeteren van verschillende aan vasculaire risicofactor gerelateerde uitkomstmaten, zoals verminderde hersendoorbloeding en verhoogde bloeddruk.

Resultaten van deze onderzoeken lieten zien dat bij ratten die deze multi-nutriënt verrijkte voeding gevoerd kregen, vergeleken met ratten op een controle dieet zonder deze multi-nutriënt verrijking:

- Schade aan de haarvaatjes kon worden voorkomen en dat het aantal mitochondriën op het endotheel lager was, wat kan duiden op een verbeterde conditie van de bloed-hersens barrière.
- Een verhoogde bindingscapaciteit van receptoren die betrokken zijn bij leer- en geheugenprocessen geobserveerd werd.
- Het ontwikkelen van een verhoogde bloeddruk kon worden voorkomen, de vetzurencompositie van de hersenen verbeterde en ook de leer- en geheugenprestaties.

De in vitro studie liet zien dat supplementie met docosahexaëenzuur (DHA, één van de lange keten omega-3 vetzuren) de productie van beta-amyloid ($A\beta$) verminderde. Deze resultaten werden in muizen en ratten nader onderzocht en in muizen werden geen gunstige effecten van DHA op $A\beta$ gerelateerde maten gevonden, maar wel van de multi-nutriënt interventie (lagere $A\beta$ concentraties, minder plaques en minder neurodegeneratie). De multi-nutriënt interventie liet bij ratten ook gunstige effecten zien op $A\beta$ gerelateerde maten (preventie van toxische effecten en minder achteruitgang van exploratie gedrag).

Zoals bij elk onderzoek het geval is, heeft ook dit onderzoek zijn eigen sterke en minder sterke punten. Het doel van het proefschrift was met name de multi-nutriënt benadering nader te onderzoeken. Dat wordt ook gedaan, maar het is opvallend dat ondanks de multi-nutriënt benadering en de suggestie dat individuele nutriënten geen effect hebben toch in vier van de zes experimentele hoofdstukken de gevonden effecten enkel aan meervoudig onverzadigde omega-3 vetzuren worden toegeschreven. Dus toch een effect van een afzonderlijk nutriënt? Bij het lezen van in het bijzonder de inleiding en methoden van de verschillende hoofdstukken blijkt ook dat het bij de primaire insteek van deze studies ging om het onderzoeken van effecten van omega-3 vetzuren. Het multi-nutriënt verhaal lijkt er later omheen geschreven te zijn. Daarom zijn de resultaten en conclusies in de afzonderlijke hoofdstukken ook anders van inhoud dan wanneer deze resultaten en conclusies herhaald worden in de samenvatting: van resultaten op omega-3 vetzuren naar resultaten die toch toe te schrijven zijn aan het synergistische effect van de multi-nutriënt voeding. Dat wringt een beetje en dat is jammer en lijkt niet geheel consistent.

Verder moeten we bij de implicatie van de gevonden effecten rekening houden met het feit dat al deze effecten gevonden zijn in diermodellen van ratten en muizen en het is altijd de vraag in welke mate deze resultaten kunnen worden doorgetrokken naar de hersenen van de mens. Voor het onderzoeken van aan hersenen gerelateerde uitkomstmaten zijn ratten en muizen de meest gebruikte diermodellen, maar de hersenen van een varken lijken bijvoorbeeld eigenlijk al veel meer op die van de mens. Vanwege praktische en ethische redenen worden varkens echter minder makkelijk in dit soort studies gebruikt.

In vervolg op de in dit proefschrift beschreven resultaten zijn er inmiddels ook twee grote, internationale, klinische studies in alzheimerpatiënten gedaan en gepubliceerd,¹² die gedurende respectievelijk 12 of 24 weken dagelijks Souvenaid® kregen. Souvenaid is een drinkvoeding met Fortasyn® Connect, een combinatie van omega-3 vetzuren, uridine, choline, B-vitamines (vitamine B6, B12 en foliumzuur) en antioxidanten (vitamine C en E en selenium), waarvan wordt gedacht dat deze de aanmaak van nieuwe membraanfosfolipiden en de formatie van nieuwe synapsen stimuleert. De samenstelling van Souvenaid is gebaseerd op de multi-nutriënt voeding die gebruikt is in de dierstudies van Martijn de Wilde. In beide studies werd een gunstig effect gevonden van Souvenaid in vergelijking met de controlegroep op het geheugen van alzheimerpatiënten in een vroeg stadium van de ziekte, maar de gevonden effecten zijn echter klein en vooralsnog dus nog alleen in deze specifieke groep patiënten. Momenteel lopen er verschillende vervolgstudies met Souvenaid die worden uitgevoerd bij patiënten met verschillende (voor)stadia van dementie. Het is afwachten wat de resultaten van deze studies zullen zijn. Ondanks de kleine effecten in een selectie groep van patiënten met milde alzheimer wordt Souvenaid al wel voorgeschreven aan alzheimerpatiënten en tevens vergoed door de verzekering.

Al met al is er nog veel meer onderzoek nodig, zowel naar de effecten van individuele nutriënten als de mogelijk synergistische effecten van multi-nutriënt interventies. Als de in dit proefschrift gevonden resultaten in meerdere humane studies gerepliceerd kunnen worden en ook uitgevoerd worden door niet direct belanghebbende financiers, dan zou dit voor de volksgezondheid wel heel goed nieuws zijn: het vertragen van de aanvang van dementie van één jaar zou de prevalentie van dementie al met 25% reduceren en een vertraging van vijf jaar met 50%. Dit is zowel van grote invloed op de kosten voor

de gezondheidszorg alsook op de kwaliteit van leven van de populatie. Zolang er nog geen medicijn is wat alzheimer kan voorkomen of genezen helpen alle beetjes in dezen.

Dr. Ondine van de Rest, Wageningen

Reactie van de auteur

Graag wil ik reageren op de bespreking van mijn proefschrift door dr. O. van de Rest. Allereerst ben ik blij te zien dat de essentie van het proefschrift is overgekomen, namelijk dat een effectieve nutritionele interventie voor ziekte van Alzheimer (AD) moet bestaan uit een combinatie van nutriënten en niet uit een single ingrediënt benadering.

De ontwikkeling van een dieetvoeding voor patiënten in het beginstadium van Alzheimer is gestart in 1998. Zoals in alle langlopende studies hebben ook hier de verkregen resultaten geleid tot nieuwe inzichten. Dit voortschrijdend inzicht is ook terug te zien in mijn proefschrift waarbij in de hoofdstukken drie tot zes de focus ligt op de omega-3 vetzuren en in de latere hoofdstukken juist de multi-nutriënt benadering wordt benadrukt. De resultaten die hebben geleid tot deze nieuwe inzichten betreffend de multi-nutriënt benadering zijn later gepubliceerd door Savelkoul et al.³ Deze studie beschrijft dat de gevonden effecten in de verschillende diermodellen zijn toe te schrijven aan de synergetische werking van de multi-nutriënt combinatie en niet aan de individuele nutriënten hiervan.

Het in mijn proefschrift beschreven werk is onderdeel van een uitgebreid onderzoeksprogramma ten behoeve van het tot stand komen van de nutriëntencombinatie Fortasyn® Connect, de actieve bestanddelen in de medische voeding Souvenaid®. In haar commentaar beschrijft dr. Van de Rest hoopvol te zijn over Souvenaid op basis van de positieve resultaten in twee grote klinische studies, maar dat meer onderzoek nodig is om deze resultaten te bevestigen. Naast deze twee reeds afgeronde studies in patiënten in het beginstadium van de ziekte van Alzheimer is er momenteel een grote onafhankelijke EU-studie gaande naar de effecten van twee jaar interventie met Souvenaid in mensen in het voorstadium van AD onder leiding van professor Soininen in Finland, de LipiDiDiet studie (NTR1705, EU FP7 Grant Agreement N° 211696).⁴ De rekrutering voor deze studie is recentelijk afgerond en de eerste resultaten zullen op zijn vroegst eind 2015 bekend worden.

Dr. Martijn de Wilde

Auteurs

Ondine van de Rest

Universitair Docent bij de Afdeling Humane Voeding van de Wageningen Universiteit.

Martijn de Wilde

Senior Neuroscientist, Danone Nutricia Research, Wageningen

thans : Specialist Neurobiology, Nestlé, Lausanne, Zitserland

Literatuurlijst

1. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Wurtman RJ, Wilkinson D, Twisk JW, Kurz A. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement*. 2010;6:1-10 e1.
2. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CA, Bongers A, Harrison J, Swinkels SH, Stam CJ, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2012;31:225-36.
3. Savelkoul PJM, Merkes MMP, Janíèková H, Kuipers AAM, Hageman RJJ, Kamphuis PJ, Dolezal V and Broersen LM (2012) A specific multi-nutrient formulation enhances M1 muscarinic acetylcholine receptor responses in vitro. *J Neurochem* 2012;120:631-40

4. LipiDiDiet (2009) Medical Nutrition in prodromal Alzheimer's Disease, a double-blind controlled 24-month study. NTR1705, Netherlands Trial Register