

APOE-4: la chiave per Perché Low Fat Diet e statine

Può causare il morbo di Alzheimer

da **Stephanie Seneff**

seneff@csail.mit.edu

15 dicembre 2009

Astratto

L'Alzheimer è una malattia devastante la cui incidenza è chiaramente in aumento in America. Fortunatamente, un numero significativo di dollari per la ricerca sono attualmente spesi per cercare di capire che cosa provoca il morbo di Alzheimer. ApoE-4, un particolare allele apolipoproteina apoE, è un noto fattore di rischio. Dal momento che apoE gioca un ruolo fondamentale nel trasporto di colesterolo e grassi al cervello, si può ipotizzare che il grasso insufficiente e colesterolo nel cervello giocano un ruolo fondamentale nel processo della malattia. In uno studio recente notevole, si è constatato che i malati di Alzheimer hanno solo 1/6 della concentrazione di acidi grassi liberi nel liquido cerebrospinale rispetto a individui senza il morbo di Alzheimer. In parallelo, sta diventando molto chiaro che il colesterolo è pervasiva nel cervello, e che svolge un ruolo fondamentale sia nel trasporto dei nervi nella sinapsi e nel mantenimento della salute delle fibre nervose rivestimento della guaina mielinica. Una dieta estremamente elevato contenuto di grassi (chetogenica) è stato trovato per migliorare la capacità cognitiva nei pazienti di Alzheimer. Queste ed altre osservazioni descritte di seguito mi portano a concludere che sia una dieta a basso contenuto di grassi e droga statina incremento trattamento suscettibilità al morbo di Alzheimer,

1. Introduzione

L'Alzheimer è una malattia devastante che toglie il bit mente a poco in un periodo di decenni. Si comincia come vuoti di memoria dispari ma poi progressivamente erode la tua vita al punto in cui la cura around-the-clock è l'unica opzione. Con grave morbo di Alzheimer, si può facilmente vagare e perdersi, e può anche non riconoscere la propria figlia. Alzheimer era un po' malattia conosciuta prima del 1960, ma oggi rischia di deragliare completamente il sistema sanitario degli Stati Uniti.

Attualmente, più di 5 milioni di persone in America hanno il morbo di Alzheimer. In media, una persona oltre i 65 anni con i costi di Alzheimer tre volte tanto per l'assistenza sanitaria come uno senza il morbo di Alzheimer. Più allarmante, l'incidenza del morbo di Alzheimer è in aumento. Il dottor Murray Waldman ha studiato i dati epidemiologici a confronto il morbo di Alzheimer con fratture del femore, guardando indietro negli ultimi 50 anni [52]. Allarmante, egli ha scoperto che, mentre l'incidenza di fratture del femore (un'altra condizione che in genere aumenta con l'età) è salito solo a un ritmo lineare, l'aumento dell'incidenza del morbo di Alzheimer è salito in modo esponenziale, tra il 1960 e il 2010 [di Alzheimer Epidemic](#) [15]. Solo tra il 2000 e il 2006, le morti degli Stati Uniti sono aumentate Alzheimer del 47%, mentre, al confronto, morti per malattie cardiache, cancro

al seno, il cancro alla prostata, e ictus combinati *sono diminuite* dell'11%. Questo aumento va ben oltre le persone che vivono più a lungo: per le persone di 85 e più anziani, la *percentuale* che è morto da rose di Alzheimer del 30% tra il 2000 e il 2005 [2]. Infine, è probabile questi sono sotto-stime, il maggior numero di persone che soffrono di Alzheimer infine muoiono di qualcos'altro. Probabilmente avete un amico o un parente che soffre di Alzheimer.

Qualcosa nel nostro attuale stile di vita è in aumento la probabilità che ci soccombere al morbo di Alzheimer. La mia convinzione è che due tra i principali sono la nostra attuale ossessione per la dieta a basso contenuto di grassi, in combinazione con l'utilizzo sempre crescente di statine. Ho sostenuto altrove che la dieta povera di grassi può essere un fattore importante nel allarmante aumento [di autismo](#) e [ADHD](#) nei bambini. Ho anche sostenuto che l' [epidemia di obesità](#) e la sindrome metabolica associata possono essere ricondotte ad un eccesso di dieta povera di grassi. Le statine sono probabilmente contribuiscono ad un aumento in molti gravi problemi di salute, oltre il morbo di Alzheimer, come la sepsi, insufficienza cardiaca, danni al feto, e il cancro, come ho sostenuto [qui](#) . Credo che le tendenze che peggiorare in futuro, a meno che non abbiamo sostanzialmente modifichiamo la nostra visione attuale di "vita sana".

Le idee sviluppate in questo saggio sono il risultato di un'ampia on-line di ricerca che ho condotto per cercare di capire il processo attraverso il quale il morbo di Alzheimer si sviluppa. Fortunatamente, una grande quantità di denaro per la ricerca è in corso di spesa per il morbo di Alzheimer, ma una causa chiaramente articolato è ancora sfuggente. Tuttavia, molti cavi emozionanti sono freschi di stampa, ed i pezzi del puzzle stanno cominciando a raccogliere se stessi in una storia coerente. I ricercatori stanno scoprendo solo di recente che sia grasso e colesterolo sono gravemente carenti nel cervello di Alzheimer. Si scopre che il grasso e colesterolo sono entrambi nutrienti vitali del cervello. Il cervello contiene solo il 2% della massa del corpo, ma il 25% del colesterolo totale. Il colesterolo è essenziale sia nella trasmissione dei segnali nervosi e nella lotta contro le infezioni.

Un pezzo fondamentale del puzzle è un marcatore genetico che predispone al morbo di Alzheimer, denominato "apoE-4." ApoE svolge un ruolo centrale nel trasporto di grassi e colesterolo. Ci sono attualmente cinque note varianti distinte di apoE (propriamente denominati "alleli"), con quelli etichettati come "2", "3" e "4" è il più diffuse. ApoE-2 ha dimostrato di assicurare una certa protezione contro l'Alzheimer; apoE-3 è l'allele più comune "default", e apoE-4, presente nel 13-15% della popolazione, è l'allele associato ad un aumentato rischio di malattia di Alzheimer. Una persona con apoE-4 allele ereditato da entrambi loro madre e il loro padre ha fino a venti volte maggiore probabilità di sviluppare la malattia di Alzheimer. Tuttavia, solo il 5% delle persone affette da Alzheimer in realtà hanno la apoE-4 allele, così chiaramente c'è qualcos'altro per il resto della loro. Tuttavia, la comprensione molti ruoli di apoE nel corpo è stato un passo fondamentale che porta alla mia proposta di teoria basso contenuto di grassi / statina.

2. Contesto: Biologia Cervello 101

Anche se ho cercato di scrivere questo saggio in un modo che sia accessibile al non esperto, sarà ancora utile per familiarizzare prima con conoscenza di base della struttura del cervello e il ruolo svolto da diversi tipi di cellule all'interno del cervello.

Al livello più semplice, il cervello può essere caratterizzato come costituito da due componenti principali: la materia grigia e materia bianca. La materia grigia comprende i corpi dei neuroni, tra il nucleo della cellula, e la materia bianca contiene la miriade di "fili" che collegano ciascun neurone ad ogni altro neurone comunica con. I fili sono conosciuti come "assoni" e possono essere piuttosto lungo, collegamento, ad esempio, i neuroni nella corteccia frontale (sopra gli occhi) con altri neuroni profondi all'interno del cervello in questione con la memoria e il movimento. Gli assoni saranno predominanti nelle discussioni seguenti, perché sono ricoperte da una sostanza grassa chiamata la guaina di mielina, e questo strato isolante è noto per essere difettoso nella malattia di Alzheimer. I neuroni captare i segnali trasmessi attraverso gli assoni nei momenti conosciuti come sinapsi. Qui deve il messaggio da trasmettere da un neurone all'altro, e vari neurotrasmettitori come la dopamina e GABA esercitare eccitatori o influenze inibitorie sulla forza del segnale. In addition ad un unico assone, i neuroni in genere hanno più fibre nervose molto più brevi chiamati dendriti, il cui compito è quello di ricevere i segnali in arrivo da diverse fonti. Ad un dato punto nel tempo, i segnali ricevuti da più fonti sono integrati nel corpo cellulare e viene presa una decisione sul fatto che la potenza del segnale accumulata è superiore alla soglia, nel qual caso il neurone risponde sparando una sequenza di impulsi elettrici, che sono successivamente trasmessa attraverso l'assone verso una destinazione magari remoto.

Oltre ai neuroni, il cervello contiene anche un gran numero di "helper" cellule chiamate cellule gliali, che sono interessati alla cura e l'alimentazione dei neuroni. Tre principali tipi di cellule gliali svolgeranno un ruolo nella nostra successiva discussione: la microglia, astrociti, oligodendrociti e le. Microglia sono l'equivalente di globuli bianchi nel resto del corpo. Si preoccupano combattere agenti infettivi come batteri e virus, e anche di monitorare la salute dei neuroni, prendere decisioni di vita o di morte: la programmazione di un particolare neurone per apoptosi (intenzionale auto-distruzione) se si riscontrano problemi di funzionamento oltre ogni speranza di recupero, o è stato infettato da un organismo che è troppo pericoloso lasciare fiorire. Gli astrociti figura molto rilievo nella nostra storia sotto. Si annidano contro i neuroni e sono responsabili di assicurare un adeguato apporto di sostanze nutritive. Studi su colture di neuroni da sistema nervoso centrale roditori hanno dimostrato che i neuroni dipendono astrociti per il loro approvvigionamento di colesterolo [40]. I neuroni criticamente bisogno di colesterolo, sia nella sinapsi [50] e nella guaina mielinica [45], al fine di trasmettere i loro segnali, e anche come una prima linea di difesa contro i microbi invasivi. Il colesterolo è così importante per il cervello che astrociti sono in grado di sintetizzare da ingredienti di base, una capacità non trovata

nella maggior parte dei tipi di cellule. Essi forniscono anche i neuroni con acidi grassi, e sono in grado di prendere in acidi grassi a catena corta e combinarli per formare i tipi a catena lunga di acidi grassi che sono particolarmente evidente nel cervello [7] [24] [36], e poi consegnarli ai neuroni vicini e al fluido cerebrospinale.

Il terzo tipo di cellula gliale è il oligodendrociti. Queste cellule si specializzano nel fare in modo la guaina mielinica è sano. Oligodendrocytes sintetizzano una speciale acido grasso contenente zolfo, noto come sulfatide, da altri acidi grassi forniti loro dal liquido cerebrospinale [9]. Sulfatide ha dimostrato di essere essenziale per il mantenimento della guaina mielinica. I bambini nati con un difetto nella capacità di metabolizzare sulfatide soffrire di demielinizzazione progressiva e rapida perdita delle funzioni motorie e cognitive, causando una morte precoce prima dei 5 anni [29]. Depletion in sulfatide è una caratterizzazione ben nota del morbo di Alzheimer, anche nelle fasi iniziali prima che sia stato manifestato come il declino cognitivo [18]. E ApoE ha dimostrato di svolgere un ruolo cruciale nel mantenimento della sulfatidi [19]. Nel corso della vita di una persona, la guaina mielinica deve essere costantemente mantenuto e riparato. Questo è qualcosa che i ricercatori stanno solo iniziando ad apprezzare, ma due proprietà correlate di Alzheimer è povero guaina mielinica qualità a fianco di una drastica riduzione di concentrazione di acidi grassi e colesterolo nel liquido cerebrospinale [38].

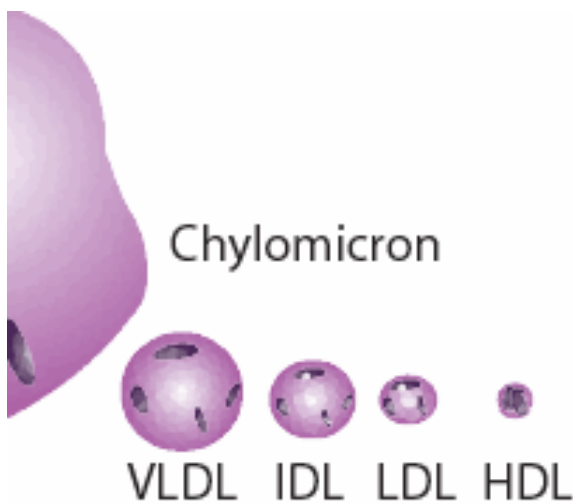
3. Colesterolo e gestione dei lipidi

Oltre ad alcune conoscenze sul cervello, avrete anche bisogno di sapere qualcosa sui processi che forniscono grassi e colesterolo a tutti i tessuti del corpo, con particolare attenzione sul cervello. La maggior parte dei tipi di cellule possono usare sia i grassi e glucosio (uno zucchero semplice derivato da carboidrati) come fonte di combustibile per soddisfare il loro fabbisogno energetico. Tuttavia, il cervello è l'unica grande eccezione a questa regola. Tutte le cellule del cervello, sia i neuroni e cellule gliali, sono in grado di utilizzare i grassi per il carburante. Ciò è probabilmente perché i grassi sono troppo prezioso per il cervello. La guaina mielinica richiede un costante rifornimento di grasso di alta qualità per isolare e proteggere gli assoni allegate. Poiché il cervello ha bisogno suoi grassi per sopravvivere a lungo termine, è fondamentale per proteggere dall'ossidazione (da esposizione ad ossigeno) e da attacchi di microbi invasivi.

I grassi sono disponibili in tutti i tipi di forme e dimensioni. Una dimensione è il grado di saturazione, che riguarda il numero di doppi legami che possiedono, con grassi saturi possedere none, grassi monoinsaturi avere un solo, e grassi polinsaturi con due o più. Ossigeno rompe il doppio legame e lascia il grasso ossidato, che è problematico per il cervello. I grassi polinsaturi sono quindi i più vulnerabili all'esposizione all'ossigeno, a causa di molteplici doppi legami.

I grassi vengono digeriti nell'intestino e rilasciati nel flusso sanguigno sotto forma di un relativamente grande palla con una proteina di rivestimento protettivo, chiamato chilomicroni. Il chilomicroni può fornire direttamente combustibile per molti tipi di cellule, ma può anche essere inviato al fegato,

dove i grassi contenuti sono ordinati e ridistribuite in particelle molto più piccole, che contengono anche notevoli quantità di colesterolo. Queste particelle sono chiamati "lipoproteine" (d'ora in poi, di LPP) perché contengono proteine nel guscio sferico e lipidi (grassi) nel suo interno. Se hai avuto il colesterolo misurato, probabilmente avete sentito parlare di LDL (bassa densità LPP) e HDL (ad alta densità LPP). Se si pensa che si tratta di due diversi *tipi* di colesterolo, si sarebbe sbagliato. Sono solo due diversi tipi di contenitori per il colesterolo e grassi che servono diversi ruoli nel corpo. In

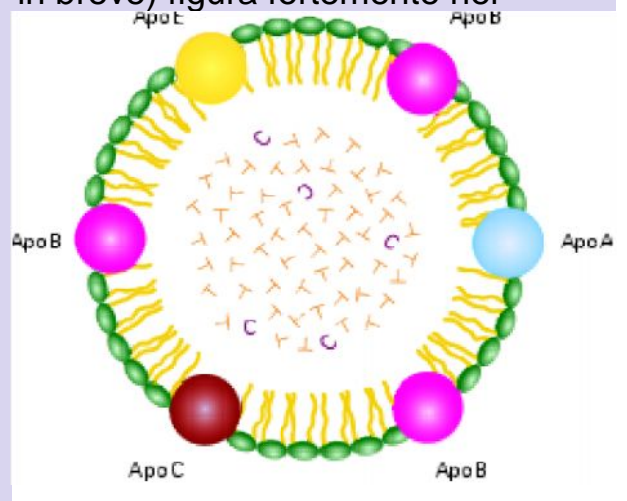


realtà ci sono molti altri LPP di, per esempio, VLDL (molto bassa) e IDL (intermedio), come mostrato nel diagramma di accompagnamento. In questo saggio mi riferirò a questi collettivamente come XDL del. Come se non bastasse confusione, c'è anche un altro XDL unico che si trova solo nel liquido cerebrospinale, che fornisce le esigenze nutrizionali del cervello e del sistema nervoso. Questo non sembra avere ancora un nome, ma lo chiamerò "B-HDL," perché è come HDL in termini di dimensioni, e "B" è per

"il cervello [13]"

Un punto importante su tutti i XDL del è che essi contengono nettamente diverse composizioni, e ciascuno si rivolge (programmato) per i tessuti specifici. Una serie di proteine chiamate "apolipoproteine" o, equivalentemente, "apoproteine" ("APO" in breve) figura fortemente nel controllo che ottiene cosa. Come si può vedere dallo schema del chilomicroni

mostrato a destra, contiene un arcobaleno di diversi apo di per ogni applicazione immaginabile. Ma i XDL di sono molto più specifici, con HDL contenente "A", LDL contenente "B", VLDL contenente "B" e "C", e IDL che contiene solo "E." APO sono speciali proprietà leganti che permettono il contenuto di lipidi per essere trasportati attraverso le membrane cellulari in modo che la cellula può accedere ai grassi e cholestero contenuti all'interno.



L'unica apo che è fonte di preoccupazione per noi, nel contesto di questo saggio è apoE. ApoE è molto importante per la nostra storia a causa del suo legame noto con il morbo di Alzheimer. ApoE è una proteina, cioè, la sequenza di amminoacidi, e la sua composizione specifica è dettata da una sequenza di DNA corrispondente in un gene codificante la proteina. Alcune

alterazioni nel codice DNA portare a difetti nella capacità della proteina trascritto di svolgere le sue funzioni biologiche. ApoE-4, l'allele associato ad aumento del rischio per il morbo di Alzheimer, è probabilmente in grado di svolgere i suoi compiti nel modo più efficiente gli altri alleli. Capendo *che* cosa fa apoE, possiamo meglio dedurre come le conseguenze di farlo male potrebbe influire il cervello, e quindi di osservare sperimentalmente se le caratteristiche del cervello del Alzheimer sono coerenti con i ruoli svolti da apoE.

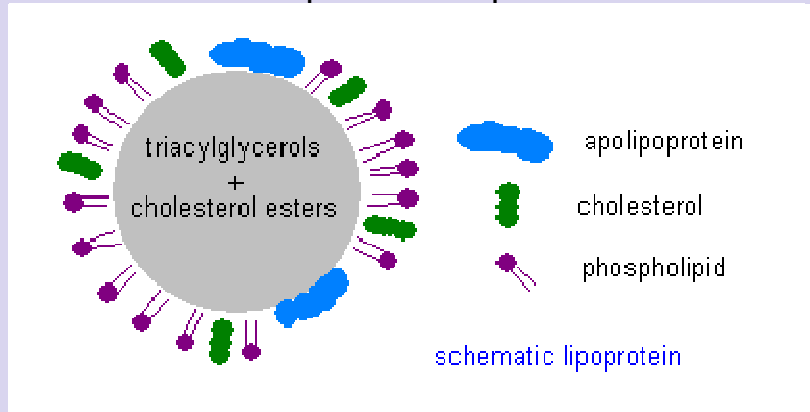
Un forte indizio circa i ruoli di apoE si può dedurre dal punto in cui si trova. Come ho già detto, è l'unico apo sia B-HDL nel liquido cerebrospinale e IDL nel siero del sangue. Solo tipi di cellule selezionate possono sintetizzare, i due più significativi dei quali per i nostri scopi sono fegato e astrociti nel cervello. Così gli astrociti forniscono il collegamento tra il sangue e il fluido cerebrospinale. Possono inaugurare lipidi e di colesterolo attraverso la barriera emato-encefalica, tramite il tasto speciale che è apoE.

Risulta che, anche se apoE non si trova in LDL, si lega a LDL, e questo significa che gli astrociti possono sbloccare la chiave LDL nello stesso modo da poter accedere al IDL, e quindi il contenuto di acidi grassi e colesterolo di LDL sono accessibili ad astrociti e, finché apoE funziona correttamente. Gli astrociti rimodellare e riconfezionare i lipidi e li rilasciano nel liquido cerebrospinal, sia come B-HDL e gli acidi grassi semplicemente liberi, disponibili per l'assorbimento da tutte le parti del cervello e del sistema nervoso [13].

Una delle fasi critiche rimodellamento è quello di convertire i grassi in tipi che sono più attraente per il cervello. Per capire questo processo è necessario sapere su un'altra dimensione di grassi oltre al loro grado di saturazione, che è la loro lunghezza totale. I grassi hanno una catena di atomi di carbonio reticolato come la spina dorsale, e il numero totale di atomi di carbonio in un grasso particolare caratterizza come breve, di lunghezza media o lunga. Il cervello funziona meglio quando i grassi costituenti sono lunghi, e, anzi, i astrociti sono in grado di prendere in grassi a catena corta e riorganizzarli per rendere i grassi a catena più lunga [24].

Una dimensione finale di grassi che svolge un ruolo è dove il primo doppio legame si trova in una grassi polinsaturi, che distingue omega-3 da grassi omega-6 (posizione 3; 6 posizioni). Grassi Omega-3 sono molto comuni nel cervello. Certuni dei omega-3 e omega-6 grassi sono acidi grassi *essenziali*, che il corpo umano è in grado di sintetizzarli, e dipende quindi dalla loro alimentazione dalla dieta. Questo è il motivo per cui si sostiene che il pesce "ti rende intelligente": perché il pesce di acqua fredda è la migliore fonte di essenziali grassi omega-3.

Ora voglio tornare al tema del XDL del. Si tratta di un viaggio pericoloso dal fegato al cervello, come ossigeno e microbi si trovano in abbondanza nel sangue. Guscio protettivo del XDL contiene sia il colesterolo del LPP e *non esterificato*, nonché la apo firma che controlla quali cellule possono ricevere il contenuto, come mostrato nello schema di accompagnamento. I contenuti interni sono *esterificati* colesterolo e acidi grassi, insieme con alcuni antiossidanti che sono convenientemente trasportati alle cellule confezionati nella stessa nave da carico. Esterificazione è una tecnica per rendere i grassi e colesterolo inerti, che li aiuta a proteggere dall'ossidazione [51]. Avere gli antiossidanti (come la vitamina E e coenzima Q10) per il lungo viaggio è anche conveniente, come anche proteggono contro l'ossidazione. Il colesterolo contenuto nel guscio, tuttavia, è intenzionalmente non esterificato, il che significa che è attiva. Uno dei suoi ruoli c'è in guardia contro i batteri invasivi e virus [55]. Il colesterolo è la prima linea di difesa contro questi microbi, come sarà allertare i globuli bianchi ad attaccare ogni volta che incontra gli agenti patogeni pericolosi. È stato anche proposto che il colesterolo nel guscio della XDL stesso agisce come antiossidante [48].



HDL sono per lo più esaurite del contenuto di lipidi e colesterolo, e che hanno il compito di restituire il guscio vuoto di nuovo al fegato. Una volta lì, colesterolo verrà recommissioned di entrare nel sistema digestivo come parte della bile, che è prodotto dalla cistifellea per digerire grassi ingeriti. Ma il corpo è molto attenti a conservare il colesterolo, in modo che il 90% di esso verrà riciclato dall'intestino indietro nel flusso sanguigno, contenuta nel chilomicroni iniziata la storia di grassi.

In sintesi, la gestione della distribuzione dei grassi e colesterolo alle cellule del corpo è un processo complesso, attentamente orchestrato per assicurare che avranno un viaggio sicuro a destinazione. Pericoli in agguato nel flusso sanguigno, per lo più sotto forma di ossigeno e microbi invasivi. Il corpo considera colesterolo per essere carico prezioso, ed è molto attento a conservarla, riciclando esso dall'intestino al fegato, essere opportunamente distribuiti tra la XDL del grado di offrire sia il colesterolo e grassi per i tessuti che dipendono da loro, soprattutto il cervello e il sistema nervoso.

4. Il rapporto tra il colesterolo e il morbo di Alzheimer

Attraverso studi retrospettivi, l'industria statina ha avuto molto successo al gioco di far finta che i benefici derivanti dal colesterolo alto sono in realtà a causa di statine, come ho descritto a lungo in un saggio sul [rapporto tra statine e danni al feto, sepsi, cancro, e scompenso cardiaco](#). Nel caso del morbo di Alzheimer, stanno giocando a questo gioco al contrario:

essi accusano colesterolo per un problema molto grave che credo sia in realtà *causata* da statine.

L'industria statine ha guardato a lungo e duramente per la prova che il colesterolo alto potrebbe essere un fattore di rischio per l'Alzheimer. Essi hanno esaminato i livelli di colesterolo per uomini e donne di tutte le età tra 50 e 100, guardando indietro di 30 o più anni. Se necessario, per vedere se c'era sempre una correlazione tra colesterolo alto e il morbo di Alzheimer. Hanno trovato solo un rapporto statisticamente significativo: gli uomini che avevano avuto il colesterolo alto *nei loro 50* avevano una maggiore suscettibilità al morbo di Alzheimer *molto più tardi nella vita* [3]. L'industria delle statine è saltato su questa opportunità per implicare che il colesterolo alto potrebbe causare il morbo di Alzheimer, e, in effetti, sono stati molto fortunati in quanto i giornalisti hanno preso l'esca e stanno promuovendo l'idea che, se il colesterolo alto, molti anni fa è legata al morbo di Alzheimer, poi le statine potrebbero proteggere dal morbo di Alzheimer. Per fortuna, esistono pagine web lunghe ([colesterolo non causa di Alzheimer](#)) che hanno documentato la lunga lista di ragioni per cui questa idea è assurda.

Gli uomini che hanno il colesterolo alto nei loro 50 sono il bambino del manifesto per il trattamento con statine. Tutti gli studi che hanno dimostrato un beneficio per le statine, in termini di riduzione del numero di attacchi cardiaci minori uomini coinvolti nei loro 50 di colesterolo *alto* è positivamente correlato con la longevità in persone con più di 85 anni [54], e ha dimostrato di essere associato con funzione memoria migliore [53] e la demenza ridotta [35]. Il contrario è anche vero: una correlazione tra i livelli di colesterolo e *che cadono* Alzheimer [39]. Come sarà discusso ulteriormente in seguito, le persone con hanno anche ridotto i livelli di Alzheimer di B-HDL, così come i livelli nettamente ridotti di acidi grassi, nel liquido cerebrospinale, vale a dire, la fornitura impoverito di colesterolo e grassi per la guaina mielinica [38]. Come abbiamo visto in precedenza, la fornitura di acidi grassi è essenziale in quanto elementi fondamentali per la sulfatide che è sintetizzata da oligodendrociti per mantenere la guaina mielinica sano [29].

Lo studio ovvio che deve essere fatto è quello di bin gli uomini che avevano il colesterolo alto nei loro 50 in tre gruppi: quelli che non hanno mai preso le statine, quelli che hanno preso le dosi più piccole per tempi più brevi, e coloro che hanno preso dosi maggiori per tempi più lunghi. Tale studio non sarebbe stato difficile da fare; infatti, ho il sospetto qualcosa di simile è già stato fatto. Ma non sarai mai sentito parlare, perché l'industria statina ha sepolto i risultati.

In un lungo periodo di studio di coorte retrospettivo dei membri del Medical Care Program Permanente nel nord della California, i ricercatori hanno esaminato i dati di colesterolo che sono stati ottenuti tra il 1964 e il 1973 [46]. Hanno studiato quasi diecimila persone che erano rimasti membri di tale piano di salute, nel 1994, sul rilascio delle diagnosi computerizzate ambulatoriali di demenza (sia di Alzheimer e la demenza vascolare). I soggetti sono stati tra i 40 ei 45 anni, quando i dati di colesterolo sono stati raccolti.

I ricercatori hanno trovato un risultato appena statisticamente significativo che le persone che sono stati diagnosticati con Alzheimer avevano colesterolo superiore a loro 50 rispetto al gruppo di controllo. Il valore medio per i pazienti di Alzheimer era 228,5, contro 224,1 per i controlli.

La domanda che tutti dovrebbero porci è: per il gruppo di Alzheimer, come hanno fatto le persone che in seguito hanno preso statine stack contro le persone che non hanno? In estrema eufemismo, gli autori osservano con disinvoltura nel bel mezzo di un paragrafo: "Informazioni sui trattamenti ipolipemizzanti, che sono state suggerite per ridurre il rischio di demenza [31], non era disponibile per questo studio." Si può essere sicuri che, se ci fosse qualche sentore che le statine potrebbero avere aiutato, questi ricercatori sarebbero stati consentito l'accesso a tali dati.

L'articolo a cui si riferiscono per il supporto, riferimento [19] in [46] (che è di riferimento [44] qui) era molto debole. L'abstract per quell'articolo si ripete per intero qui in [appendice](#). Ma la frase conclusiva riassume bene: "A più di un ruolo modesto per le statine nel prevenire AD [morbo di Alzheimer] sembra improbabile". Questo è il meglio che possono venire con per difendere la posizione che le statine possano proteggere dal morbo di Alzheimer.

Una spiegazione intuitiva del perché il colesterolo alto *in* tenera età potrebbe essere correlata con il rischio di Alzheimer ha a che fare con apoE-4. Le persone con cui allele sono noti per avere il colesterolo alto presto nella vita [39], e credo che questa è una strategia di protezione da parte del corpo. L'apoE-4 allele è probabile difettoso nel compito di importare colesterolo nelle astrociti, e quindi unaumento della biodisponibilità di colesterolo nel siero del sangue aiuterebbe a compensare questo deficit. Facendo una statina sarebbe l'ultima cosa che una persona in quella situazione vorrebbe fare.

5. Do statine causa il morbo di Alzheimer?

C'è una chiara ragione per la quale le statine dovrebbero promuovere il morbo di Alzheimer. Guastando capacità del fegato di sintetizzare il colesterolo, e di conseguenza il livello di LDL nel sangue precipita. Il colesterolo gioca un ruolo cruciale nel cervello, sia in termini di consentire il trasporto del segnale attraverso la sinapsi [50] e in termini di incoraggiare la crescita dei neuroni attraverso sano sviluppo della guaina mielinica [45]. Tuttavia, l'industria statina vanta con orgoglio che le statine sono efficaci a interferire con *la produzione* di colesterolo nelcervello [31] [47] e nel fegato.

Yeon-Kyun Shin è un esperto sul meccanismo fisico di colesterolo nella sinapsi per promuovere la trasmissione di messaggi nervosi, e uno degli [50] citato in precedenza gli autori. In una intervista di un giornalista Science Daily, Shin ha detto: ". Se si privano il colesterolo dal cervello, allora si influisce direttamente il macchinario che innesca il rilascio di neurotrasmettitori neurotrasmettitori influenzano le funzioni di elaborazione dati e di memoria In altre parole - come intelligente siete e quanto bene a ricordare le cose ".

Una recente revisione di due ampi studi controllati con placebo, in doppio cieco di popolazione di statine farmaci in individui a rischio di demenza e malattia di Alzheimer ha dimostrato che le statine non sono protettivi contro l'Alzheimer [34]. L'autore principale dello studio, Bernadette McGuinness, è stato citato da un reporter di [Science Daily](#), come dire: "Da queste prove, che conteneva un gran numero e sono stati il gold standard - sembra che le statine riportati in vita in ritardo per gli individui a rischio di malattia vascolare non impediscono contro la demenza ". Un ricercatore presso la UCLA, Beatrice Golomb, quando gli viene chiesto di commentare i risultati, è stato ancora più negativo, dicendo: "Per quanto riguarda le statine come farmaci preventivi, ci sono una serie di casi individuali in case report e serie di casi in cui la cognizione è chiaramente e riproducibile negativamente colpiti da statine ". Nell'intervista, Golomb ha osservato che vari studi randomizzati hanno dimostrato che le statine erano o negativo o neutro verso la cognizione, ma nessuno ha mostrato una risposta favorevole.

Un effetto collaterale comune di statine è una disfunzione della memoria. Dr. Duane Graveline, affettuosamente conosciuto come "spacedoc", perché ha lavorato come medico per gli astronauti, è stato un forte sostenitore contro statine sulla sua [pagina web](#), dove sta raccogliendo le prove di effetti collaterali delle statine direttamente da statine utenti in tutto il mondo. Fu condotto a questo assalto su statine come conseguenza della sua esperienza personale di amnesia globale transitoria, un episodio spaventoso di perdita di memoria totale che egli è convinto è stato causato dalle statine che prendeva in quel momento. Ora ha completato tre libri che descrivono una variegata collezione di effetti collaterali schiacciati delle statine, il più famoso dei quali è [Lipitor: ladro di memoria](#) [17].

Un secondo modo (oltre al loro impatto diretto sul colesterolo) in cui le statine probabile impatto Alzheimer è nel loro effetto negativo indiretto sulla fornitura di acidi grassi e antiossidanti al cervello. È un dato di fatto che le statine riducono drasticamente il livello di LDL nel siero del sangue. Questa è la loro pretesa di fama. È interessante, tuttavia, che non riescono a ridurre solo la quantità di colesterolo contenuta nelle particelle LDL, ma piuttosto il *numero* effettivo di particelle LDL complessivamente. Ciò significa che, in aggiunta a deplezione di colesterolo, riducono l'alimentazione disponibile nel cervello di entrambi acidi e antiossidanti grassi, che effettuati anche nelle particelle LDL. Come abbiamo visto, tutti e tre di queste sostanze sono indispensabili per il funzionamento corretto del cervello.

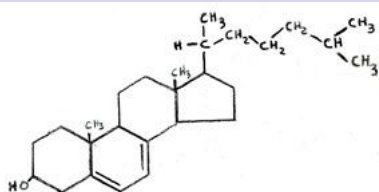
Ipotizzo che le ragioni di questo effetto indiretto sono duplici: (1) vi è il colesterolo inadeguata nella bile di metabolizzare grassi alimentari, e (2) il fattore limitante effetto sulla produzione di LDL è la capacità di fornire un'adeguata colesterolo nel guscio per assicurare la sopravvivenza del contenuto durante il trasporto nel flusso sanguigno; cioè, per proteggere il contenuto da ossidazione e saccheggianti batteri e virus. Le persone che prendono il massimo di 80 mg / dl dosaggio delle statine spesso finiscono con livelli di LDL a partire da 40 mg / dl, ben al di sotto anche i numeri più bassi osservati naturalmente. Mi vengono i brividi a pensare alle conseguenze

probabili a lungo termine di tale impoverimento grave di grassi, colesterolo e antiossidanti.

Un terzo modo in cui le statine possono promuovere il morbo di Alzheimer è di paralizzare la possibilità per le cellule di sintetizzare il coenzima

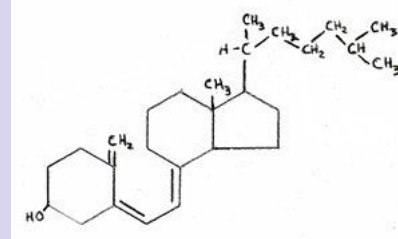
Q10. Il coenzima Q10 ha la sfortuna di condividere la stessa via metabolica del colesterolo. Le statine interferiscono con un passo intermedio cruciale sul percorso per la sintesi sia colesterolo e coenzima Q10. Il coenzima Q10 è anche conosciuto come "ubichinone" perché sembra mostrare un po' ovunque nel metabolismo cellulare. Si trova sia nei mitocondri e dei lisosomi, e il suo ruolo fondamentale in entrambi i luoghi è come antiossidante. Gli esteri inerti sia colesterolo e acidi grassi vengono idrolizzati e attivati nei lisosomi [8], e quindi rilasciati nel citoplasma. Coenzima Q10 consuma ossigeno in eccesso per evitare che facendo danno ossidativo [30], mentre anche la produzione di energia sotto forma di ATP (adenosina trifosfato, la moneta energia universale in biologia).

L'ultimo modo in cui le statine dovrebbe aumentare il rischio di Alzheimer è attraverso il loro effetto indiretto sulla vitamina D. La vitamina D è sintetizzato dal *colesterolo* nella pelle, a seguito di esposizione ai raggi UV del sole. Infatti, la formula



chimica della vitamina D è quasi indistinguibile da

quella del colesterolo, come mostrato nelle due figure allegate (colesterolo a sinistra, la vitamina D sulla destra). Se i livelli di LDL sono mantenuto artificialmente basso, poi il corpo sarà in grado di fornire adeguate quantità di colesterolo per ricostituire i negozi nella pelle, una volta che sono state esaurite. Ciò porterebbe a carenza di vitamina D, che è un problema molto diffuso in America.



E' noto che la vitamina D combatte l'infezione. Per citare [25], "I pazienti con infezioni gravi come sepsi hanno un'alta prevalenza di carenza di vitamina D e alti tassi di mortalità." Come sarà trattato in un secondo momento, un gran numero di agenti infettivi hanno dimostrato di essere presente in quantità anormalmente alti nel cervello dei pazienti Alzheimer [27] [26].

Dr. Concessione di recente ha sostenuto [16] che ci sono molte linee di prova indicando l'idea che la demenza è associata a carenza di vitamina D. Un argomento indiretto è che la carenza di vitamina D è associata a molte condizioni che a sua volta carry aumentato rischio di demenza, come il diabete, la depressione, l'osteoporosi e malattie cardiovascolari. Recettori della vitamina D sono diffusi nel cervello, ed è probabile che esse svolgono un ruolo lì nel combattere le infezioni. La vitamina D svolge sicuramente altri ruoli vitali nel cervello e, come potentemente suggerito da questa citazione tratta dal astratto di [32]: "Concludiamo ci sono ampie prove biologiche che suggeriscono un ruolo importante per la vitamina D nello sviluppo del cervello e la funzione. "

6. Gli astrociti, metabolismo del glucosio e ossigeno

Alzheimer è chiaramente correlato con una carenza nella fornitura di grassi e colesterolo al cervello. IDL, quando funziona correttamente, è in realtà incredibilmente efficiente di colesterolo e il throughput grasso dal sangue attraverso le membrane cellulari, rispetto al LDL [8]. Dà i suoi contenuti molto più facilmente rispetto agli altri apo di. E questo viene ottenuto come diretta conseguenza di apoE. IDL (così come LDL) nel sangue trasporta grassi e colesterolo alle astrociti nel cervello, e gli astrociti possono quindi utilizzare questa fonte esterna anziché dover produrre questi nutrienti stessi. Ho il sospetto, infatti, che gli astrociti producono soltanto una fornitura privata quando l'alimentazione esterna è insufficiente, e lo fanno con riluttanza.

Perché sarebbe svantaggioso per un astrociti a sintetizzare i propri grassi e colesterolo? A mio parere, la risposta ha a che fare con l'ossigeno. Un astrociti bisogno di una fonte di energia significativa per sintetizzare i grassi e colesterolo, e questa energia è generalmente fornito dal glucosio dal flusso sanguigno. Inoltre, il prodotto finale del metabolismo del glucosio è acetil-coenzima A, il precursore di entrambi gli acidi grassi e colesterolo. Il glucosio può essere consumato in modo molto efficiente nei mitocondri, strutture interne all'interno del citoplasma cellulare, via *aerobica* processi che richiedono ossigeno. Il glucosio è suddiviso per produrre acetil-coenzima A come un prodotto finale, così come ATP, la fonte di energia in tutte le cellule.

Tuttavia, l'ossigeno è tossico per i lipidi (grassi), perché li ossida e li rende rancido. I lipidi sono fragili se non racchiuso in un guscio protettivo come IDL, HDL, o LDL. Una volta che sono rancido sono suscettibili all'infezione da agenti invasivi come batteri e virus. Quindi, un astrociti cercando di sintetizzare un lipide deve essere molto attenti a mantenere l'ossigeno fuori, ma l'ossigeno è necessaria per il metabolismo efficiente del glucosio, che fornirà sia il combustibile (ATP) e le materie prime (acetil-coenzima A) per il grasso e sintesi del colesterolo.

Cosa fare? Beh, si scopre che esiste un'alternativa, anche se molto meno efficiente, soluzione: a metabolizzare il glucosio *in condizioni anaerobiche* direttamente nel citoplasma. Questo processo non dipende da ossigeno (un grande vantaggio), ma produce anche sostanzialmente meno ATP (solo 6 ATP in contrasto con 30 se il glucosio viene metabolizzato aerobicamente nei mitocondri). Il prodotto finale di questa fase anaerobica è una sostanza chiamata piruvato, che potrebbe essere ulteriormente suddiviso per produrre molta più energia, ma questo processo non è privo di tutte le cellule, e si scopre che gli astrociti bisogno di aiuto per questo accada, che è dove beta-amiloide entra.

7. Il ruolo cruciale di beta-amiloide

Amiloide-beta (noto anche come "A-beta") è la sostanza che si forma la famosa placca che si accumula nel cervello dei malati di Alzheimer. Si è creduto da molti (ma non tutti) nella comunità di ricerca che beta-amiloide è la principale *causa* del morbo di Alzheimer, e di conseguenza, i ricercatori sono attivamente cercano farmaci che potrebbero distruggerla. Tuttavia, beta-

amiloide ha la capacità unica di stimolare la produzione di un enzima, lattato deidrogenasi, che promuove la scomposizione del *piruvato* (prodotto del metabolismo del glucosio anaerobico) in *lattato*, attraverso un'anaerobica *di fermentazione* processo, ringiovanimento NAD⁺ e consentendo la produzione ulteriore di una notevole quantità di ATP attraverso la glicolisi aggiuntiva. Il lattato, a sua volta, può essere utilizzato per sé come fonte di energia da alcune cellule, ed è stato stabilito che i neuroni sono sulla breve elenco di tipi di cellule che può metabolizzare lattato. Così ipotizzo che il lattato viene trasportato dagli astrociti a un neurone vicino per migliorare la sua fornitura di energia, riducendo così la sua dipendenza dal glucosio. È anche noto che apoE può segnalare la produzione di beta-amiloide, ma solo a determinate condizioni ambientali poco compresi. Mi permetto di suggerire quei fattori ambientali hanno a che fare con la produzione interna di grassi e colesterolo in contrasto con l'estrazione di questi nutrienti dal sangue. Ie, beta-amiloide è prodotto come conseguenza dello stress ossidativo ambientale a causa di un insufficiente apporto di grassi e di colesterolo nel sangue.

Oltre ad essere utilizzato come fonte di energia per essere ripartiti in lattato, piruvato può anche essere utilizzato come elemento di base per la sintesi di acidi grassi. Così il metabolismo del glucosio anaerobico, che produce il piruvato, è una situazione win-win-win: (1) che riduce significativamente il rischio di esposizione di acidi grassi a ossigeno, (2) fornisce una fonte di combustibile per la vicina neuroni in forma di lattato, e (3) fornisce un blocco di base per la sintesi degli acidi grassi. Ma dipende da beta-amiloide a lavorare.

Quindi, a mio parere (e in vista degli altri [28] [20] [beta-amiloide e il morbo di Alzheimer](#)), beta-amiloide non è una causa del morbo di Alzheimer, ma piuttosto un dispositivo di protezione contro di essa. L'estratto di riferimento [28] sostenendo questo punto di vista è riprodotto integralmente nella [Appendice](#). Diverse varianti di un difetto genetico associato con proteina precursore dell'amiloide (APP), la proteina da cui beta-amiloide deriva, ora sono stati identificati. Un difetto di questa proteina, che è associata ad un aumentato rischio di insorgenza precoce Alzheimer, sarebbe probabilmente ad una ridotta capacità di sintetizzare beta-amiloide, che poi lasciare il cervello con un grosso problema, in quanto sia il carburante e la costruzione di base Blocchi per la sintesi degli acidi grassi sarebbero a scarseggiare, mentre l'ossigeno trekking attraverso il cellulare ai mitocondri sarebbero espongono qualunque grassi venivano sintetizzati all'ossidazione. La cellula sarebbe probabilmente in grado di tenere il passo con necessità, e questo comporterebbe una riduzione del numero di acidi grassi nel liquido cerebrospinale di Alzheimer, una caratteristica consolidata di Alzheimer [38].

Ruolo 8. di colesterolo nel cervello

Il cervello comprende solo il 2% del peso totale del corpo, eppure contiene circa il 25% del colesterolo totale nel corpo. È stato determinato che il fattore limitante permettendo la crescita delle sinapsi è la disponibilità di colesterolo, forniti dagli astrociti. Il colesterolo gioca un ruolo estremamente importante nella sinapsi, modellando le due membrane cellulari in una perfetta aderenza

in modo che il segnale può facilmente passare attraverso la sinapsi [50]. Quindi il colesterolo inadeguato nella sinapsi indebolirà il segnale all'inizio, e il grasso inadeguato rivestimento della guaina mielinica ulteriormente indebolire e rallentare durante il trasporto. Un neurone che non può inviare i messaggi è un neurone inutile, e ha senso solo per potare via e scavenging il suo contenuto.

I neuroni che sono danneggiati nella malattia di Alzheimer si trovano in regioni specifiche del cervello associata con la memoria e la pianificazione di alto livello. Questi neuroni hanno bisogno di trasmettere i segnali lunghe distanze tra il frontale e la corteccia prefrontale e l'ippocampo, che ha sede nel mesencefalo. Il trasporto di questi segnali dipende da un collegamento forte e stretto nella sinapsi, dove il segnale viene trasferito da un neurone all'altro, e una trasmissione sicura attraverso la lunga fibre nervose, una parte della sostanza bianca. La guaina mielinica che riveste le fibre nervose consiste principalmente di acidi grassi, con una sostanziale concentrazione di colesterolo. Se non è ben isolato, la velocità di trasmissione del segnale rallenta e la potenza del segnale sarà gravemente ridotta. Il colesterolo è cruciale per la mielina, nonché per la sinapsi, come dimostrato drammaticamente attraverso esperimenti condotti su topi geneticamente difettoso da Gesine Saher et al. [45]. Questi topi mutanti non aveva la capacità di sintetizzare colesterolo in oligodendrociti che formano la mielina. Avevano mielina gravemente disturbati nel loro cervello, e atassia (movimenti muscolari scoordinati) e tremori esposti. In astratto, gli autori hanno scritto in modo inequivocabile, "Questo dimostra che il colesterolo è una componente indispensabile delle membrane mieliniche."

In uno studio post-mortem a confronto i malati di Alzheimer con un gruppo di controllo senza il morbo di Alzheimer, si è riscontrato che i pazienti di Alzheimer avevano quantità di colesterolo ridotto significativamente, fosfolipidi (per esempio, B-HDL), e gli acidi grassi liberi nel liquido cerebrospinale che ha fatto il controlli [38]. Questo era vero a prescindere dal fatto che i pazienti di Alzheimer sono stati tipizzati come apoE-4. In altre parole, riduzioni di questi nutrienti critiche nel liquido spinale sono associati con il morbo di Alzheimer, indipendentemente dal fatto che la riduzione è dovuta difettosi apoE. Le riduzioni di acidi grassi sono allarmanti: 4,5 micromol / L in pazienti di Alzheimer, rispetto a 28,0 micromol / L nel gruppo di controllo. Questa è una riduzione di più di un fattore 6 della quantità di acidi grassi disponibili per riparare la guaina mielinica!

Le persone con le apoE-4 allele tendono ad avere il colesterolo alto nel siero. La domanda se questo livello di colesterolo alto potrebbe essere un tentativo da parte del corpo di regolare per un basso tasso di colesterolo assorbimento nel cervello è stato affrontato da un gruppo di ricercatori nel 1998 [39]. Hanno studiato 444 uomini tra i 70 e 89 anni, al momento, per i quali non esisteva un'ampia documentazione dei livelli di colesterolo che risalgono a diversi decenni fa. Ancor più significativo, i livelli di colesterolo *sono diminuiti* per gli uomini che hanno sviluppato il morbo di Alzheimer prima di loro che mostrano sintomi di Alzheimer. Gli

autori hanno suggerito che il loro colesterolo alto potrebbe essere un meccanismo di protezione contro il morbo di Alzheimer.

Ci si potrebbe chiedere *perché* i loro livelli di colesterolo sono diminuiti. Non c'era alcuna menzione di statine in questo articolo, ma statine sarebbe certamente un modo efficace per ridurre i livelli di colesterolo. L'industria statine vorrebbe la gente a credere che il colesterolo alto è un fattore di rischio per l'Alzheimer, e sono molto entusiasti del fatto che il colesterolo alto presto nella vita è correlata con il morbo di Alzheimer molto più tardi. Ma questi risultati suggeriscono l'opposto: che i livelli di colesterolo nel sangue vengono mantenuti alti intenzionalmente dai meccanismi di regolazione del corpo nel tentativo di compensare il difetto. Un'elevata concentrazione porterà ad un aumento del tasso di consegna al cervello, dove è criticamente necessario per mantenere la guaina mielinica sano e promuovere segnalazione neurone sinapsi.

Utilizzando la tecnologia MRI, i ricercatori della UCLA sono stati in grado di misurare il grado di ripartizione di mielina in regioni specifiche del cervello [6]. Hanno condotto i loro studi su oltre 100 persone tra i 55 ei 75 anni, per i quali anche determinato l'allele associato apoE (2, 3 o 4). Hanno trovato invariabilmente una tendenza a che apoE-2 aveva la minor quantità di degradazione, e apoE-4 avevano più, nella regione del lobo frontale del cervello. Tutte le persone in studio sono stati finora in buona salute rispetto al morbo di Alzheimer. Questi risultati mostrano che prematura rottura della guaina mielinica (probabilmente a causa di un insufficiente apporto di grassi e colesterolo ripararla) è associato con apoE-4.

Per riassumere, ipotizzo che, per i pazienti del apoE-4 Alzheimer, difettoso apoE ha portato ad una ridotta capacità di trasportare i grassi e il colesterolo dal sangue, attraverso le astrociti, nel liquido cerebrospinale. Il colesterolo sierico arteriosa associata è un tentativo di parzialmente corretta per questo difetto. Per il resto dei pazienti di Alzheimer (quelli senza il apoE-4 allele ma che hanno anche gravemente impoverito acidi grassi nel loro liquido cerebrospinale), dobbiamo cercare un altro motivo per cui la loro supply chain di acidi grassi potrebbe essere rotto.

9. Infezioni e infiammazione

Riassumendo quanto detto finora, Alzheimer sembra essere una conseguenza di una incapacità dei neuroni di funzionare correttamente, a causa di una carenza di grassi e colesterolo. Un problema compounding è che i grassi nel tempo diventeranno rancidi se non possono essere adeguatamente rifornito. Grassi rancidi sono vulnerabile agli attacchi di microrganismi come batteri e virus. Amiloide-beta è parte della soluzione perché permette astrociti di essere molto più efficace nell'utilizzazione del glucosio in anaerobiosi, che protegge i grassi e colesterolo sintetizzati internamente da esposizione all'ossigeno tossica, mentre allo stesso tempo fornire l'energia necessaria sia dalla astrociti per il processo di sintesi e dai neuroni vicini per alimentare le loro cotture segnale.

Oltre agli astrociti, le microglia nel cervello sono anche implicati nella malattia di Alzheimer. Microglia promuovere la crescita dei neuroni quando

tutto va bene, ma neurone grilletto morte programmata delle cellule in presenza di sostanze tossiche secrete dai batteri quali polisaccaridi [56]. Microglia si difensiva secernere citochine (segnali di comunicazione che promuovono una risposta immunitaria), quando esposti agli agenti infettivi, e questi a sua volta portare a infiammazione, un'altra caratteristica ben nota associata con il morbo di Alzheimer [1]. Le microglia sono in grado di controllare se i neuroni devono vivere o morire, e che sicuramente basano questa decisione su fattori legati al modo in cui le funzioni dei neuroni e se è infetto. Una volta abbastanza neuroni sono stati programmati per la morte delle cellule, la malattia si manifesterà come il declino cognitivo.

10. La prova che l'infezione è associato con il morbo di Alzheimer

Ci sono prove sostanziali che l'Alzheimer è legato a una maggiore probabilità di agenti infettivi che appaiono nel cervello. Alcuni ricercatori ritengono che gli agenti infettivi sono la principale causa del morbo di Alzheimer. Ci sono una serie di batteri che si trovano nel sistema digestivo umano e possono coesistere con le nostre cellule senza alcun danno. Tuttavia, *H. pylori*, uno che è abbastanza comune, è stato recentemente dimostrato di essere responsabile per le ulcere dello stomaco. Si è sospettato che *H. pylori* potrebbe essere implicata nella malattia di Alzheimer, e, in effetti, un recente studio ha dimostrato che i malati di Alzheimer avevano un significativamente più alta concentrazione di un anticorpo contro *H. pylori* in entrambi i loro liquido cerebrospinale e il loro sangue rispetto ai controlli non-Alzheimer [26]. *H. pylori* è stata rilevata nel 88% dei pazienti di Alzheimer, ma solo il 47% dei controlli. Nel tentativo di curare i pazienti di Alzheimer, i ricercatori hanno somministrato una potente combinazione di antibiotici, e valutato il grado di declino mentale nel corso dei prossimi due anni [27]. Per l'85% dei pazienti, l'infezione è stata instradata con successo, e per quei pazienti, il miglioramento cognitivo è stata rilevata anche dopo che erano trascorsi due anni. Quindi questo è stato un bel esempio della possibilità di trattare antibiotici attraverso il morbo di Alzheimer.

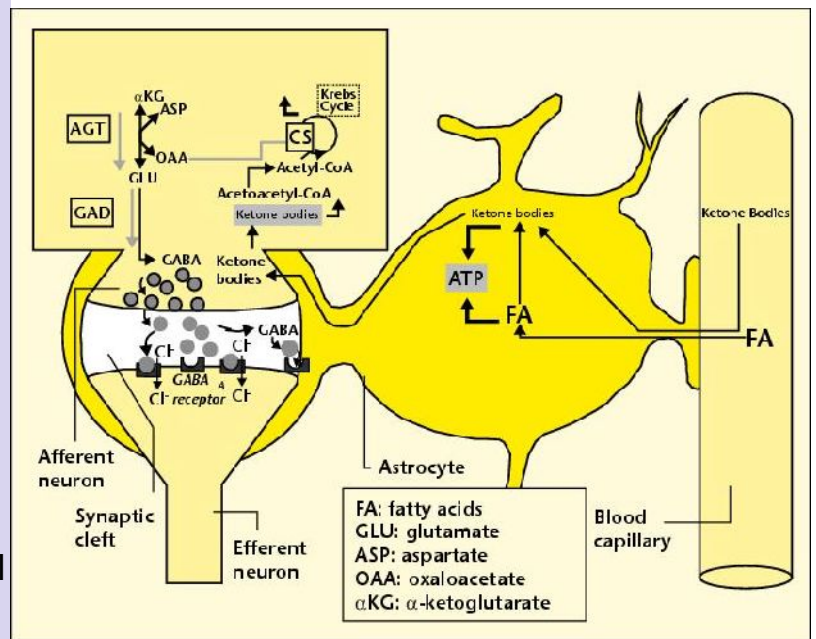
C. pneumoniae è un batterio molto comune, che si stima di infettare 40-70% degli adulti. Ma c'è una grande differenza tra un batterio essere nel flusso sanguigno e si fa strada nel sancta sanctorum del cervello. Uno studio di campioni post-mortem provenienti da varie regioni del cervello dei malati di Alzheimer e dei controlli non-Alzheimer ha rivelato una statistica notevolmente diverso: 17 su 19 cervelli di Alzheimer sono risultati positivi per il batterio, mentre solo 1 su 19 cervelli dal gruppo di controllo risultati positivi [5].

Molti altri agenti infettivi, entrambi i virus e batteri, sono stati trovati per essere associato con il morbo di Alzheimer, tra cui virus herpes simplex, picornavirus, virus della malattia Borna e spirochete [23]. Una proposta è stata che un particolare *batteriofago* - un virus che infetta il batterio *Chlamydia pneumoniae* - potrebbe essere responsabile per l'Alzheimer [14]. Gli autori hanno sostenuto che i fagi potrebbero farsi strada nei mitocondri della cellula ospite e successivamente avviare il morbo di Alzheimer.

11. Dieta chetogenica come trattamento per l'Alzheimer

Uno dei più promettenti nuovi paradigmi di trattamento per il morbo di Alzheimer è di avere lo switch paziente a un grasso estremamente alto, dieta low carb, una cosiddetta dieta "chetogenica". Il nome deriva dal fatto che il metabolismo dei grassi alimentari produce "corpi chetonici" come un sottoprodotto, che sono una risorsa molto utile per il metabolismo nel cervello. Sta diventando sempre più chiaro che il metabolismo del glucosio nel cervello difettoso (cosiddetto "diabete di tipo 3") è una caratteristica precoce del morbo di Alzheimer. Corpi chetonici, siano essi entrano nel astrociti

direttamente o sono prodotte nel astrocyte sé abbattendo i grassi, possono essere forniti ai neuroni adiacenti, come illustrato nella figura allegata. Questi neuroni possono utilizzare i corpi chetonici sia come fonte di energia (sostituzione e pertanto alleviare glucosio) e come un precursore di GABA, un neurotrasmettitore essenziale che è diffusa nel cervello.



La prova che una dieta chetogenica potrebbe aiutare il morbo di Alzheimer è stata trovata in primo luogo attraverso una ricerca condotta su topi che erano stati allevati per essere incline alla malattia di Alzheimer [21]. I ricercatori hanno trovato che la cognizione dei topi ha migliorato quando sono stati trattati con un alto contenuto di grassi dieta low-carb, e anche che la quantità di beta-amiloide nel cervello è stato ridotto. Quest'ultimo effetto sarebbe previsto sulla base del presupposto che beta-amiloide promuove la piena utilizzazione del glucosio in condizioni anaerobiche, come ho discusso in precedenza. Avendo corpi chetonici come ulteriore fonte di combustibile, la dipendenza del glucosio è ridotta. Ma un altro effetto che può essere più importante di questo è la disponibilità di grassi di alta qualità per migliorare la condizione della guaina mielinica.

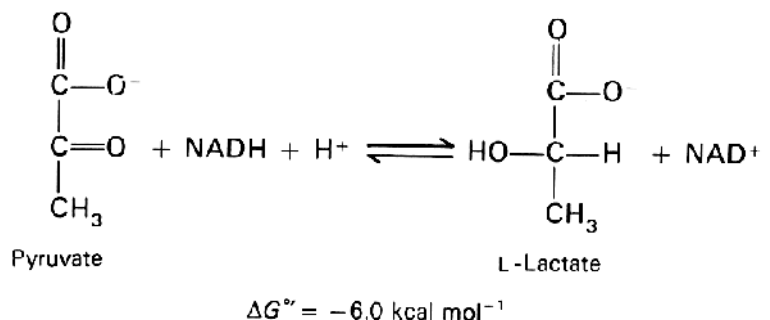
Questa idea è supportata da altri esperimenti condotti su pazienti affetti da Alzheimer umani [11] [42]. Uno studio del 2004 controllato con placebo [42] l'effetto di arricchimento grassi alimentari sul morbo di Alzheimer è particolarmente istruttiva, perché scoperto una differenza significativa nella efficacia per il grasso di arricchimento per i soggetti che non hanno avuto la apoE-4 allele rispetto a quelli chi ha fatto. Il gruppo prova sperimentale è stata data una bevanda supplementare contenente emulsionati trigliceridi a catena media, che si trova in alta concentrazione in olio di cocco. I soggetti senza la apoE-4 allele hanno mostrato un miglioramento significativo nel punteggio in

un test standard per l'Alzheimer, mentre quelli con la apoE-4 allele no. Questo è un forte indicatore che il beneficio può avere a che fare con un aumento dell'assorbimento da parte degli astrociti di questi grassi di alta qualità, qualcosa che i soggetti con apoE-4 allele sono in grado di realizzare a causa dei meccanismi difettosi trasporto IDL e LDL .

12. NADH Trattamento: il ruolo cruciale di antiossidanti

Uno dei pochissimi trattamenti promettenti per il morbo di Alzheimer è la coenzima, NADH (nicotinamide adenina dinucleotide) [12]. In uno studio controllato con placebo, i soggetti di Alzheimer dato NADH per sei mesi in mostra prestazioni significativamente migliori su fluenza verbale, capacità costruttiva visiva e astratto

ragionamento verbale rispetto ai soggetti di controllo dato un placebo. Perché NADH sarebbe efficace? Nel processo di conversione di piruvato in lattato, lattato deidrogenasi consuma ossigeno



ossidando NADH in NAD⁺, come illustrato nella figura allegata. Quindi, se la biodisponibilità di NADH è aumentata, è ovvio che il astrociti avrebbe una maggiore capacità di convertire piruvato in lattato, il passaggio fondamentale nella via metabolica anaerobico che si arricchisce di beta-amiloide. Il processo, assorbendo l'ossigeno tossici, ridurrebbe i danni ai lipidi dovuti a esposizione all'ossigeno, e fornirebbe anche lattato come fonte di energia per i neuroni.

13. L'eccessiva esposizione all'ossigeno e declino cognitivo

E 'stato osservato che alcune persone anziane soffrono declino cognitivo temporanea e talvolta permanenti dopo un'operazione lunga. I ricercatori della University of South Florida e Vanderbilt University sospettano che questo potrebbe essere causa di eccessiva esposizione all'ossigeno [4]. Tipicamente, durante un'operazione, le persone sono spesso somministrati dosi elevate di ossigeno, anche fino al 100% di ossigeno. I ricercatori hanno condotto un esperimento su topi adulti giovani, che erano stati progettati per essere predisposti verso il morbo di Alzheimer, ma non aveva ancora sofferto il declino cognitivo. Hanno però già depositi di beta-amiloide nel cervello. I topi re-ingegnerizzati, nonché un gruppo di controllo che non avevano suscettibilità gene di Alzheimer, sono stati esposti a 100 per cento di ossigeno per un periodo di tre ore, tre volte nel corso di diversi mesi, simulando operazioni ripetute. Essi hanno scoperto che i topi predisposti di Alzheimer hanno subito significativo declino cognitivo dopo l'esposizione all'ossigeno, a differenza dei topi di controllo.

Questa è una forte indicazione che l'esposizione all'ossigeno eccessiva durante le operazioni provoca il danno ossidativo nel cervello di Alzheimer. Date le argomentazioni che ho presentato in precedenza, questo risultato fa buon senso. Il cervello, attraverso la conversione di metabolismo

anaerobico per la produzione di energia (con l'aiuto di beta-amiloide) sta facendo del suo meglio per evitare di esporre gli acidi grassi e colesterolo al danno ossidativo. Ma una altissima concentrazione di ossigeno nel sangue rende molto difficile proteggere i grassi e colesterolo durante il trasporto attraverso il sangue, e anche probabilmente provoca un inevitabile aumento del consumo di ossigeno e quindi l'esposizione all'interno del cervello stesso.

14. I grassi sono una scelta sana!

Si sarebbe praticamente devi essere isolato come non un aborigeno australiano ad aver assorbito il messaggio che i grassi alimentari, grassi soprattutto saturi, sono malsani. Sono estremamente fiducioso che questo messaggio è falso, ma è quasi impossibile girare la marea parere a causa della sua presenza pervasiva. La maggior parte delle persone non si chiedono perché i grassi fanno male; suppongono che i ricercatori devono aver fatto il loro dovere, e di cui si fida il risultato.

Dire che la situazione attuale per quanto riguarda i grassi alimentari è confusa sarebbe un eufemismo. Siamo più volte detto di mantenere la nostra assunzione di grassi totali verso, idealmente, il 20% delle nostre calorie totali. Questo è difficile da raggiungere, e credo che sia fuorviante consigli. In diretta contraddizione con questo obiettivo "basso contenuto di grassi", siamo incoraggiati a consumare quanto più possibile delle specie "buoni" di grassi. Fortunatamente, il messaggio è finalmente diventando ampiamente abbracciato che grassi omega-3 sono in buona salute e che i grassi trans sono estremamente malsano. DHA (acido docosaesaenoico) è un omega-3 grassi che si trova in grandi quantità nel cervello sano. Nella dieta, è disponibile principalmente da pesci di acqua fredda, ma uova e latticini sono anche buone fonti. I grassi trans sono generati da un processo ad alta calore che idrolizza i grassi polinsaturi in una configurazione più stabile, che aumenta la loro durata, ma li rende così innaturale che quasi non possono più essere chiamato un alimento. I grassi trans sono estremamente dannose sia per il cuore e la salute del cervello. Un elevato consumo di grassi trans è stato recentemente dimostrato di aumentare il rischio di Alzheimer [41]. I grassi trans sono particolarmente prevalenti in alimenti altamente trasformati - in particolare quando i grassi sono convertiti in una forma in polvere.

Ci è stato detto di evitare i grassi saturi, soprattutto perché sono apparsi, da prove empiriche, ad essere più probabilità di aumentare i livelli di LDL di grassi insaturi. Eppure questi grassi sono meno sensibili all'ossidazione, e questo può essere il motivo per cui si fanno vedere in LDL - perché sono di qualità superiore e quindi dovrebbero preferibilmente essere consegnati ai tessuti per i ruoli funzionali piuttosto che come combustibile (ad esempio, gli acidi grassi liberi) . Olio di cocco, un grasso saturo, è stato dimostrato a beneficio dei pazienti di Alzheimer [42]. E latticini alto contenuto di grassi (anche molto saturo) ha dimostrato di essere utile sia per la fertilità nelle donne [10] e, straordinariamente, per la malattia di cuore [37] [22]. Nonostante la diffusa convinzione che i grassi saturi (grassi in particolare) sono malsani, un articolo apparso sull'American Journal of Clinical Nutrition nel 2004 [37] sostiene che, per un gruppo di donne in post-menopausa, un

alto contenuto di grassi, ad alto *saturo* dieta -fat protegge meglio da malattia coronarica di un basso contenuto di grassi (25% delle calorie dai grassi) dieta. I soggetti dello studio erano donne obese con malattia coronarica. La maggior parte di loro aveva la pressione alta, e molti avevano il diabete. Si adattano il profilo per [la sindrome metabolica](#) che ho già sostenuto è una diretta conseguenza di una dieta ad alto contenuto di carboidrati a basso contenuto di grassi prolungata. Sono lieto di vedere che la mia ipotesi che un aumento di consumo di grassi farebbe diminuire il rischio di malattie di cuore è stato verificato da uno studio attentamente controllata.

Un'altra indagine dove i grassi sono stati mostrati a proteggere contro le malattie cardiache è stato appena completato. Si trattava di uno studio a lungo termine di un gran numero di svedesi *uomini* [22]. Gli autori hanno esaminato basso vs alto contenuto di grassi prodotti lattiero-caseari, così come il consumo di frutta e verdura, carni, cereali, ecc L'unico risultato statisticamente significativo che offriva protezione dalla malattia di cuore è stata una combinazione di prodotti lattiero-caseari ad alto contenuto di grassi e un sacco di frutta e verdure. Frutta e verdura con basso contenuto di grassi prodotti lattiero-caseari concessa alcuna protezione.

Ho il sospetto che uno dei nutrienti essenziali frutta e verdura forniscono è antiossidanti che aiutano a prolungare la durata dei grassi. Altre ottime fonti di antiossidanti includono frutti come frutti di bosco e pomodori, caffè, tè verde e cioccolato fondente, e diverse spezie, soprattutto cannella e curcuma (un ingrediente importante di curry) riccamente colorato. Questi dovrebbero essere consumati in abbondanza lungo con i grassi per ottenere risultati ottimali.

Grassi polinsaturi come olio di mais e olio di canola sono insalubre per il cervello proprio perché sono insaturi. Ci sono due problemi principali: (1) hanno un basso punto di fusione, il che significa che, se vengono utilizzati per friggere saranno convertiti in grassi trans, che sono estremamente malsano, e (2) che sono molto più suscettibile a diventare rancido (ossidato) a temperatura ambiente dai grassi saturi, cioè, hanno una durata più breve.

Ricercatori in Germania ha recentemente condotto un esperimento ingegnoso progettato per determinare come il grado di freschezza di grassi polinsaturi influenza il metabolismo di tali sostanze grasse in ratti che allattano femmine [43]. Hanno diviso ratti femmina in due gruppi, e l'unica differenza tra il gruppo di test ed i controlli era che il gruppo di test è stato dato grassi che erano stati lasciati in un luogo relativamente caldo per 25 giorni, che hanno causato notevoli danni ossidativi, mentre i controlli sono stati fed grassi freschi invece. Dieta inusuale I topi è stata avviata il giorno in cui hanno dato alla luce una cucciolata. I ricercatori hanno esaminato le ghiandole mammarie e il latte prodotto dai due gruppi per differenze apparenti. Essi hanno scoperto che il latte del gruppo di test è stata notevolmente ridotta la quantità di grasso che conteneva, e le loro ghiandole mammarie di conseguenza hanno meno grasso dal sangue. Si potrebbe supporre che i meccanismi metabolici dei ratti sono stati in grado di rilevare il danno ossidativo ai grassi, e quindi li respinti, preferendo fare a meno, piuttosto che rischiare le conseguenze di nutrire i loro

cuccioli grassi ossidati. Di conseguenza, i cuccioli del gruppo di test guadagnano molto meno peso rispetto ai cuccioli del gruppo di controllo. Articoli inscatolati come i biscotti e cracker che contengono grassi polinsaturi sono manipolati con antiossidanti e anche antibiotici per proteggerli da rovinare. Una volta che sono consumati, tuttavia, devono ancora essere protetti da irrancidimento. Legami biochimici funzionano allo stesso modo sia all'interno che all'esterno del corpo. Ci sono un sacco di batteri in tutto il corpo che sarebbe desideroso di prendere casa-keeping in grassi rancidi. Il corpo ha messo a punto tutti i tipi di strategie per proteggere i grassi da ossidazione (diventare rancido) e da attacchi di batteri. Ma il suo compito è reso molto più facile per saturi piuttosto che i grassi insaturi, e per i grassi freschi piuttosto che non aggiornati.

Se ci fermiamo cercando di tirare avanti con il minor numero possibile di grassi nella dieta, allora non c'è bisogno di diventare così preoccupati di ottenere il tipo "diritto" di grassi. Se il corpo è fornito con una sovrabbondanza di grassi, può scegliere di trovare il grasso ideale per far combaciare ogni particolare esigenza; grassi in eccesso o difettosi possono semplicemente essere usati come combustibile, dove non è molto importante che il grasso è, fintanto che può essere suddiviso per liberare l'energia.

15. Sintesi e Conclusioni

Questo è un momento emozionante per la ricerca di Alzheimer, come nuove e sorprendenti scoperte stanno uscendo ad un ritmo rapido, e le prove è il montaggio per sostenere l'idea che il morbo di Alzheimer è una malattia da carenza nutrizionale. Si tratta di un'indicazione di quanti progressi sono stati compiuti negli ultimi anni per notare che il 42% dei riferimenti in questo saggio sono stati pubblicati nel 2008 o 2009. Una popolare nuova teoria è che il morbo di Alzheimer può crescere fuori di una ridotta capacità di metabolizzare il glucosio in il cervello. Il termine "diabete di tipo 3" è stato coniato per descrivere questo difetto, che appare spesso molto prima che i sintomi del morbo di Alzheimer [49]. Uno spostamento da aerobica verso metabolismo anaerobico glucosio nel cervello sembra essere foriero di Alzheimer più tardi nella vita, ma sostengono che la ragione di questo spostamento è sia quello di fornire un elemento di base (piruvato) da cui per sintetizzare acidi grassi, mentre simultaneamente proteggere dall'ossidazione potenzialmente dannosi. L'ApoE-4 allele, che è associata ad un aumentato rischio di malattia di Alzheimer, implica chiaramente i difetti di grassi e colesterolo trasporti, e la notevole 6 volte riduzione della quantità di acidi grassi presenti nel liquido cerebrospinale dei malati di Alzheimer [38] parla ad alta voce il messaggio che l'insufficienza di grasso è una parte fondamentale del quadro. L'osservazione che la mielina viene degradato nei lobi frontali del cervello di persone in possesso ulteriormente la apoE-4 allele sostanza la teoria che il meccanismo di riparazione della mielina è difettoso.

Il colesterolo gioca ovviamente un ruolo fondamentale nella funzione del cervello. Circa il 25% del colesterolo totale nel corpo si trova nel cervello, ed è presente in abbondanza sia nelle sinapsi e nella guaina mielinica. Il colesterolo in entrambi questi luoghi ha dimostrato di giocare un

ruolo assolutamente essenziale nel trasporto del segnale e in crescita e la riparazione.

Data la forte ruolo positivo svolto dal colesterolo, si può presumere soltanto che le statine potrebbero aumentare il rischio di sviluppare il morbo di Alzheimer. Tuttavia, l'industria statine è stato un notevole successo finora nascosto questo fatto doloroso. Sono riusciti a fare molto l'osservazione che il colesterolo alto molto presto nella vita è associata ad un aumentato rischio di Alzheimer 30 anni più tardi. Eppure essi offrono non un singolo studio, nemmeno uno studio retrospettivo, a sostegno di qualsiasi pretesa che ridurre in maniera attiva il colesterolo attraverso la terapia con statine potrebbe migliorare la situazione per queste persone. In realtà, la maggior vogliamo condannare, le prove di utilizzo di statine che potrebbero rispondere alla domanda è "non disponibile" per i ricercatori che hanno condotto lo studio seminale.

Beatrice Golomb è un Ph.D. MD che dirige il gruppo UCSD Statin Study, un gruppo di ricerca che stanno indagando attivamente il rapporto rischio-beneficio di statine. Sta diventando sempre più convinto che le statine non dovrebbe essere raccomandata per gli anziani: che nel loro caso i rischi superano chiaramente i vantaggi. Lei fa un caso forte per questa posizione in un articolo on-line disponibile [qui](#) [15]. La sezione sul morbo di Alzheimer è particolarmente avvincente, e sottolinea le insidie basandosi su studi precedenti fatti dall'industria statina, dove spesso coloro che hanno problemi di memoria come gli effetti collaterali delle statine sono esclusi dallo studio, in modo che i risultati finiscono impropriamente sbilanciata in favore delle statine. In sintesi, ha scritto: "Si deve sottolineare che le prove studio randomizzato ha, ad oggi, non è riuscito a dimostrare in modo uniforme benefici cognitivi di statine e ha sostenuto alcun effetto o danno franco e significativo per la funzione cognitiva."

Oltre al rifiuto di prendere la terapia con statine, un altro modo in cui un individuo può migliorare le loro probabilità contro il morbo di Alzheimer è di consumare molta grassi alimentari. Sembra strano per passare improvvisamente da una dieta "sana" a basso contenuto di grassi per una dieta ricca di grassi estremamente elevata chetogenica, una volta che viene fatta una diagnosi di Alzheimer. Una dieta chetogenica è costituito, idealmente, del 88% di grassi, il 10% di proteine, e il 2% di carboidrati [11]. Vale a dire, è assurdamente alto contenuto di grassi. Sembra molto più ragionevole puntare a qualcosa come il 50% di grassi, 30% di proteine e il 20% di carboidrati, in modo da pro-attivamente la difesa contro il morbo di Alzheimer.

Consiglio vivamente un recente libro scritto dal neurochirurgo pediatrico, Larry McCleary, MD, chiamato Il Trust programma del cervello [33]. Questo libro fornisce una ricchezza di informazioni affascinante del cervello, così come raccomandazioni specifiche di modi per migliorare la funzione cognitiva e scongiurare poi il morbo di Alzheimer. Ancor più significativo, si raccomanda una dieta che è ad alto contenuto di grassi e colesterolo animali, tra cui l'abbondanza di pesce, frutti di mare, carne e uova. Si raccomanda, inoltre,

noci di cocco, mandorle, avocado e formaggio, tutti gli alimenti che contengono una notevole quantità di grasso, incoraggiando nel contempo la prevenzione di "carboidrati vuoti." La sua conoscenza su questo tema nasce dalla suo interesse per aiutare i suoi giovani pazienti guariscono più rapidamente dopo un trauma cerebrale.

La nostra nazione è attualmente sé preparando per un attacco di Alzheimer, in un momento in cui i baby boomer stanno avvicinando il pensionamento, e il nostro sistema sanitario è già in crisi di aumento dei costi e la contrazione dei fondi. Non possiamo permetterci l'alto costo della cura per la popolazione gonfiore dei malati di Alzheimer che le nostre pratiche attuali di dieta povera di grassi e in continua espansione l'utilizzo di statine stanno promuovendo.

Appendice

In questa appendice, includo il pieno astratto di due documenti che sono rilevanti per la teoria presentata qui. Il primo è il riassunto di riferimento [19] in [46], che è di riferimento [44] qui [si veda la sezione statine sopra per il contesto]:

Astratto, "epidemiologici e prove cliniche prova circa un ruolo preventivo per le statine nella malattia di Alzheimer:"

"Questo articolo passa in rassegna dati empirici epidemiologici e clinici sul fatto che l'uso di statine riduce il rischio di malattia di Alzheimer (AD). Le informazioni disponibili sono venute in tre ondate. I, i rapporti di osservazione per lo più trasversali iniziali hannosuggerito che le statine potrebbero prevenire la demenza. Avanti, due ampi studi clinici con cognitivo aggiuntivo studi non hannomostrato alcun beneficio e non ha fatto la terza ondata, ancora una volta con gli studi osservazionali. Questi ultimi erano prevalentemente longitudinale, e hanno criticato i primi studi per non adeguatamente affrontare confondimento da indicazione (ad esempio che i pazienti con demenza verrebbe negata statine). Più di recente, i nuovi dati dello studio canadese della Salute e invecchiamento hanno prodotto un risultato misto. Mentre considerazioni metodologiche sono chiaramente importanti per capire il motivo per cui i rapporti sono così variabile, ci potrebbe anche essere merito di distinguere tra statine , in base alle loro presunte - e variabili - meccanismi di azione nella prevenzione della demenza, prima di concludere che le relazioni iniziali sono del tutto artefatti. Eppure, i primi rapporti sembrano aver sopravvalutato il grado di protezione, in modo che se non ci sono effetti importanti realizzabili con le statine specifici, più che un ruolo modesto per le statine nella prevenzione dC sembra improbabile ". Il secondo estratto è preso da riferimento [28], sul "ipotesi alternativa" che beta-amiloide è protettivo piuttosto dannosa per il morbo di Alzheimer, cioè, che è una "risposta protettiva insulto neuronale:"

Astratto, "beta-amiloide nella malattia di Alzheimer: il nulla contro le ipotesi alternative:"

"Per quasi 20 anni, l'obiettivo primario per i ricercatori che studiano la malattia di Alzheimer è stata centrata sulla beta-amiloide, tale che l'ipotesi cascata amiloide è diventato il" ipotesi nulla ". In effetti, beta-amiloide è, per l'attuale definizione della malattia , un giocatore obbligato in fisiopatologia, è tossico

per i neuroni in vitro, e, forse più convincente, è aumentata di tutte le influenze genetiche umane sulla malattia. Pertanto, il targeting beta-amiloide è al centro di notevole interesse di base e terapeutico. Tuttavia, un gruppo sempre più marcato di investigatori stanno arrivando ad una "ipotesi alternativa" affermando che beta-amiloide, mentre certamente coinvolto nella malattia, non è un evento di avvio, ma piuttosto è secondaria ad altri eventi patogeni. Inoltre e forse più in contrasto con il pensiero corrente, l'ipotesi alternativa propone che il ruolo di beta-amiloide non è come un presagio di morte, ma piuttosto una risposta protettiva di insulto neuronale. Per determinare quale ipotesi si riferisce più alla malattia di Alzheimer richiede una visione più ampia della patogenesi della malattia e è discusso qui. "

Riferimenti

- [1] H. Akiyama, S. Barger, S. Barnum, B. Bradt, J. Bauer, GM Cole, NR Cooper, P. Eikelenboom, M. Emmerling, BL Fiebich, CE Finch, S. Frautschy, WS Griffin, H. Hampel, M. Hull, G. Landreth, L. Lue, R. Mrazek, IR Mackenzie, PL McGeer, MK O'Banion, J. Pachter, G. Pasinetti, C. Plata-Salamán, J. Rogers, R. Rydel, Y. Shen, W. Streit, R. Strohmeyer, I. Tooyama, FL Van Muiswinkel, R. Veerhuis, D. Walker, S. Webster, B. Wegrzyniak, G. Wenk, e T. Wyss-Coray, "L'infiammazione e la malattia di Alzheimer". *Neurobiol Aging* (2000) Maggio-Giugno; 21 (3): 383-421,
- [2] Associazione Alzheimer, "Malattia fatti e cifre di Alzheimer", *il morbo di Alzheimer e la demenza* (2009) vol. 5, Issue 3.
- [3] KJ Anstey, DM Lipnicki e LF Low "colesterolo come fattore di rischio per la demenza e declino cognitivo: una revisione sistematica degli studi prospettici con meta-analisi" *Am J Psychiatry Geriatr* (2008) maggio, Vol. 16, No. 5, pp. 343-54.
- [4] G. Arendash, A. Cox, T. Mori, J. Cracchiolo, K. Hensley, J. Roberts secondo, "trattamento di ossigeno innesca deficit cognitivo nei topi transgenici di Alzheimer" *Neuroreport*. (2009) Giugno 18
- [5] BJ Balin, CS Little, CJ Hammond, DM Appelt, JA Whittum-Hudson, HC Gerard, AP Hudson, "Chlamydia pneumoniae e l'eziologia della malattia ad esordio tardivo di Alzheimer." *J. Alz. Dis.* (2008) vol. 13, pp 371-380..
- [6] G. Bartzokis, MD; PH Lu, Psy, DH Geschwind, MD, N. Edwards, MA, J. Mintz, PhD, e JL Cummings, MD, "Apolipoproteina E genotipo e Age-Related Mielina Ripartizione in individui sani: implicazioni per declino cognitivo e demenza," *Arch Gen Psychiatry* (2006) vol. 63, pp. 63-72.
- [7] N. Bernoud, L. Fenart, C. BÄ© nistant, JF Pageaux, MP Dehouck, P. Molière, M. Lagarde, R. Cecchelli, d, e J. Lecerf, "Gli astrociti sono i principali responsabili per l'arricchimento in acidi grassi polinsaturi nelle cellule endoteliali barriera emato-encefalica in vitro" *Journal of Lipid Research* (1998) settembre, vol. 39, pp. 1816-1824.
- [8] MS Brown e JL Goldstein, "un percorso mediato dal recettore per il colesterolo omeostasi," Nobel Lecture, 9 dicembre 1985.
- [9] N. Cartier, C. Sevin, A. Benraiss, P. DeDeyn, D. Bonnin, MT Vanier, M. Philippe, V. Gieselmann e P. Aubourg, "Consegna AAV5-mediata di Human Aryl solfatasi A (harsa) Previene Sufatide bagagli e neuropatologica Fenotipo a leucodistrofia metacromatica (MLD) Mouse, " *Molecular Therapy* (2005) 11, S166-S167; doi: 10.1016 / j.yimthe.2005.06.431
- [10] J. Chavarro, WC Willett, e PJ Skerrett, la dieta di fertilità ., (2008) McGraw Hill
- [11] LC Costantini, LJ Barr, JL Vogel e ST Henderson, "ipometabolismo come target terapeutico nella malattia di Alzheimer" *BMC Neurosci* (2008) vol. 9, Suppl. 2, S16. doi: 10,1186 / 1471-2202-9-S2-S16

- [12] V. Demarin, SS Podobnik, D. Storga-Tomic e G. Kay, "Trattamento della malattia di Alzheimer con stabilizzato nicotinamide adenina dinucleotide orale: Uno studio randomizzato, in doppio-blind studio " *Druga Exp Clin Res.* (2004) vol. 30, No. 1, pp. 27-33.
- [13] RB DeMattos, RP Brendza, JE Heuser, M.Kierson, JR Cirrito, J. Fryer, PM Sullivan, AM Fagan, X. Han e DM Holtzman, "Purificazione e caratterizzazione di astrociti-secreto apolipoproteina E e J-contenenti lipoproteine da wild-type e topi transgenici apoE umani ", *Neurochem Int.* (2001) Nov-Dec; 39 (5-6): 415-25. doi:. 10.1016 / S0197-0186 (01) 00049-3
- [14] M. Dezfulian, MA ShokrgozarA, S. Sardari, K. Parivar e G. Javadi, "? Can fagi causare la malattia di Alzheimer" *Med Ipotesi* (2008)novembre ; 71 (5): 651-6.
- [15] BA Golomb, MD, Ph.D., "statine effetti avversi: implicazioni per gli anziani," *Geriatric tempi* (2004) maggio / giugno, vol. V, Issue 3
- [16] WR Grant, Ph.D., "Ha vitamina D riducono il rischio di demenza?" *Journal of Alzheimer* (2009) maggio, vol.17, n ° 1, pp 151-9..
- [17] Dr. Duane Graveline, Lipitor: Ladro di memoria, statine e la guerra sbagliata su Colesterolo. . (2004) www.buybooksontheweb.com
- [18] X. Han, "I potenziali meccanismi che contribuiscono a sulfatide esaurimento nella fase più precoce clinicamente riconoscibile dellamalattia di Alzheimer: un racconto di lipidomica fucile," *J Neurochem* (2007) di novembre, vol. 103, Suppl. 1. pp. 171-179. doi:. 10.1111 / j.1471-4159.2007.04708.x
- [19] X. Han, H. Cheng, JD Fryer, AM Fagan e DM Holtzman, "Ruolo Romanzo per Apolipoproteina E nel Sistema Nervoso Centrale: Modulazione di sulfatidi Content " *Journal of Biological Chemistry* , 7 Marzo 2003, vol. 278, pp. 8043-8051, DOI 10,1074 / jbc.M212340200.
- [20] K. Heininger, "Un'ipotesi unificante di malattia. IV. Causalità di Alzheimer e la sequenza di eventi," *Rev Neurosci.* (2000) vol. . 11, Spec No, pp.213-328
- [21] ST Henderson, "corpi chetonici come terapeutico per la malattia di Alzheimer", *NeuroTherapeutics* , (2008) luglio, 5 (3): 470-80, doi: 10.1016 / j.nurt.2008.05.004
- [22] S. Holmberg, A. Thelin e E.-L. Stiernstr Nvm, "scelte alimentari e malattia coronarica: una popolazione in base studio di coorte di uomini Rurale svedese con 12 anni di follow-up," *Int. J. Environ. Res. Salute pubblica*(2009) vol. 6, pp 2626-2638,.
- [23] K. Honjo, R. van Reekum, e NP Verhoeff, "malattie e infezioni di Alzheimer: ? non agenti infettivi contribuiscono alla progressione della malattia di Alzheimer" . *Alzheimer Dement* (2009) luglio; 5 (4):. 348-60
- [24] SM Innis e RA Dyer, "sintesi cerebrale astrociti di acido docosaesaenoico da acidi grassi n-3 è limitata a l'allungamento di acido docosapentaenoico," (2002) settembre *Journal of Lipid Research* , Vol. 43, pp. 1529-1536.
- [25] L. Jeng, AV Yamshchikov, SE Judd, HM Blumberg, GS Martin, TR Ziegler e V. Tangpricha, "Alterazioni di vitamina D Stato e livelli di peptide anti-microbiche nei pazienti in Unità di Terapia Intensiva con sepsi, " *Journal of Translational Medicine* "(2009) Vol. 7, No. 28.
- [26] J. Kountouras, M. Boziki, E. Gavalas, C. Zavos, G. Deretzi, N. Grigoriadis , M. Tsolaki, D. Chatzopoulos, P. Katsinelos, D. Tzilves, A. Zabouri, I. Michailidou, "Aumento cerebrospinale anticorpo fluido *Helicobacter pylori* nella malattia di Alzheimer," *Int J Neurosci.* (2009) 119 (6): 765 -77.
- [27] J. Kountouras, M. Boziki, E. Gavalas, C. Zavos, N. Grigoriadis, G. Deretzi, D. Tzilves, P. Katsinelos, M. Tsolaki, D. Chatzopoulos, e I. Venizelos "Eradicazione dell'*Helicobacter pylori* può essere utile nel trattamento della malattia di Alzheimer", *J Neurol.* (2009) maggio; 256 (5): 758-67 Epub 2009 febbraio 25..

- [28] HG Lee, X. Zhu, RJ Castellani, A. Nunomura, G. Perry, e MA Smith, "beta-amiloide nella malattia di Alzheimer: il nulla contro le ipotesi alternative" . *J Pharmacol Exp Ther* (2007) di giugno, vol. 321 No. 3, pp. 823-9. doi:. 10,3390 / ijerph6102626
- [29] J. Marcus, S. Honigbaum, S. Shroff, K. Honke, J. Rosenbluth e JL Dupree, "sulfatide è essenziale per il mantenimento della mielina del SNC e della struttura degli assoni," *Glia* (2006), Vol. 53, pp. 372-381.
- [30] RT Matthews, L. Yang, S. Browne, M. Baik e MF Beal, "amministrazione Coenzima Q10 aumenta cervello concentrazioni mitocondrialeed esercita effetti neuroprotettivi", *Proc Natl Acad Sci US A.* (1998) 21 luglio, vol.95, n ° 15, pp.8892-7.
- [31] D. Lutjohann e K. von Bergmann, "24S-idrossicolesterolo: un marcatore di metabolismo del colesterolo del cervello" *Pharmacopsychiatry* (2003) 10 gennaio Vol. 36 Suppl 2, pp S102-6, DOI:... 10,1055 / s-2003-43053
- [32] JC McCann e BN Ames, "? C'è convincente biologico o comportamentale prove che collegano la carenza di vitamina D di disfunzione cerebrale", (2008) *FASEB J.* vol. 22, pp. 982-1.001. doi:. 10,1096 / fj.07-9326rev
- [33] Larry McCleary, MD, del Programma di cervelli (2007) settembre, *Penguin Group .*, New York, New York
- [34] B. McGuinness et al, "Statine per la prevenzione della demenza," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2009) No. 2.
- [35] MM Mielke, PP Zandi, M. Sjögren, et al. "Alti livelli di colesterolo totale nella vita in ritardo associato ad un ridotto rischio di demenza," *Neurology* (2005) vol. 64, pp. 1689-1695.
- [36] SA Moore, "polinsaturi acidi grassi sintesi e il rilascio da parte delle cellule di derivazione cerebrale in vitro," *Journal of Neuroscience Molecolare* (2001), vol. 16, pp. 195ff.
- [37] D. Mozaffarian, EB Rimm, DM Herrington, "i grassi alimentari, carboidrati, e la progressione dell'aterosclerosi coronarica nelle donne in postmenopausa", *Am J Clin Nutr* (2004) vol. 80, pp. 1175-1184.
- [38] M. Mulder, R. Ravid, DF Swaab, ER de Kloet, ED Haasdijk, J. Julk, JJ van der Boom e LM Havekes, "i livelli di colesterolo, fosfolipidi ridotto, e Gli acidi grassi nel liquido cerebrospinale dei pazienti con malattia di Alzheimer non sono correlati alla apolipoproteina E4, " *Alzheimer Dis Assoc Disord.* (1998) Set, vol. 12, No. 3, pp. 198-203.
- [39] IL Notkola, R. Sulkava, J. Pekkanen, T. Erkinjuntti, C. Ehnholm, P. Kivinen, J. Tuomilehto, e A. Nissinen, "Serum totale colesterolo, apolipoproteina E epsilon 4 allele, e la malattia di Alzheimer ", *Neuroepidemiologia*(1998) vol. 17, No. 1, pp 14-20..
- [40] FW Pfriederger, "Outsourcing nel cervello: Do neuroni dipendono consegna colesterolo dagli astrociti?»,*BioEssays* (2003) vol. 25 Issue 1, pp.72-78.
- [41] A. Phivilay, C. Julien, C. Tremblay, L. Berthiaume, P. Julien, Y. Giguère e F. Calon, "il consumo alimentare di alta di grassi trans acidi diminuisce acido docosaesaenoico cervello, ma non altera beta-amiloide e tau patologie nel modello 3xTg-AD della malattia di Alzheimer. " *Neuroscience* (2009) 3 marzo, vol. 159, No. 1, pp. 296-307. Epub 2008 Dec 14.
- [42] MA Reger, ST Henderson, C. Hale, B. Cholerton, LD Baker, GS Watson, K. Hyde, D. Chapman e S. Craft, "Effetti della beta-idrossibutirrato sulla cognizione in memoria adulti -impaired, " *Neurobiologia di invecchiare*(2004) vol. 25, No. 3, marzo, pp. 311-314,
- [43] R. Ringseis, C. Dathe, A. Muschick, C. Brandsch e K. Eder, "nutriente Fisiologia, Metabolismo e nutrienti di sostanze nutritive Interazioni ossidato Fat

- Riduce latte triacilglicerolo Concentrazioni Inibendo genica della lipoproteina lipasi e grassi acidi trasportatori nella ghiandola mammaria di Ratti, " *American Society for Nutrition J. Nutr.* (2007) settembre, vol. 137, pp. 2056-2061.
- [44] K. Rockwood ", epidemiologici e prove cliniche prova circa un ruolo preventivo per le statine nella malattia di Alzheimer." *Acta Neurol Scand Suppl.* (2006) vol. 185, pp. 71-7.
- [45] G. Saher, B. Brugger, C. Lappe-Siefke W. Mobius, R. Tozawa, MC Wehr, F. Wieland, S. Ishibashi, e KA Nave, "High livello di colesterolo è essenziale per la crescita della membrana mielinica. » *Nat Neurosci* (2005) Aprile, vol. 8, No. 4, pp. 468-75. Epub 2005 Mar 27.
- [46] A. Salomone, M. Kivipelto, B. Wolozin, J. Zhou, e RA Whitmer, "Midlife siero di colesterolo e aumento del rischio di Alzheimer e demenza vascolare Tre decenni più tardi," *Demenza e geriatrici Disturbi Cognitivi* (2009) vol. 28, pp 75-80, DOI:. 10:. 1159/000231980
- [47] M. Simons, MD, P. Keller, PhD, J. Dichgans, MD e JB Schulz, MD, "Colesterolo e malattia di Alzheimer: C'è un link? " *Neurology* (2001) vol. .. 57, pp 1089-1093
- [48] LL Smith, "Un'altra ipotesi colesterolo: il colesterolo come antiossidante," *libero Radic Biol Med.* (1991) vol.11, No. 1, pp. 47-61.
- insulina [49] E. Steen, BM Terry, EJ Rivera, JL Cannon, TR Neely, R. Tavares, XJ Xu, JR bacchette, e SM de la Monte "deteriorate e espressione del fattore di crescita insulino-simile e meccanismi di segnalazione nella malattia di Alzheimer - è questo il diabete di tipo 3 "? *Journal of Alzheimer di Alzheimer* (2005) vol. 7, Numero 1, pp. 63-80.
- [50] J. Tong, PP Borbat, JH Freed e YK Shin, "Un meccanismo di forbici per la stimolazione di SNARE mediata miscelazione lipidi da colesterolo," *PNAS* (2009) 31 marzo Vol . 106, No. 13, pp. 5141-5146.
- [51] MC Vohl, TA-M. Neville, R. Kumarathasan, S. Braschi, e DL Sparks, "A Novel lecitina-colesterolo aciltransferasi attività antiossidante previene la formazione di Ossidato lipidi durante Lipoprotein ossidazione," *Biochimica* (1999) vol. 38 No. 19, pp. 5976-5981. DOI:. 10.1021 / bi982258w
- [52] M. Waldman, MD ,, 9 ° Conferenza internazionale sul morbo di Alzheimer e il morbo di Parkinson . (2009) astratta 90 presentate 12-13 Marzo
- [53] R. West, MA, M. Schnaider Beeri, Ph.D., J. Schmeidler, Ph.D., CM Hannigan, BS, G. Angelo, MS, HT Grossman, MD, C. Rosendorff, MD, Ph.D., e JM Silverman, Ph.D., "Meglio di memoria funzionamento associato ad elevati di colesterolo totale e LDL nei soggetti molto anziani, senza l'allele APOE4," *Am J Psychiatry Geriatr*(2008) Settembre; Vol.16, No. 9, pp. 781-785. doi:. 10,1097 / JGP.0b013e3181812790
- [54] AWE Weverling-Rijnsburger, GJ Blu, AM Lagaay, DL Knook, AE Meinders e RGJ Westendorp, "colesterolo totale e del rischio di mortalità nel più antico vecchio," *The Lancet* , (1997) Vol. 350, n 9085, pp. 1119-1123,
- [55] RF Wilson, JF Barletta e JG Tyburski "ipocolesterolemia in sepsi e critico malati o feriti i pazienti" *Critical Care* (2003), vol. 7, pp. 413-414.
- [56] S.-C. Zhang e S. Fedoroff, "Interazioni Neuron-microglia in vitro," *Acta Neuropathol* (1996) vol. 91, pp. 385-395.