

## Feil ernæring hovedårsak til DEMIENS

Innen konvensjonell medisin forskes det på mulige sammenhenger mellom demens og genetiske faktorer. Blant annet legges stor vekt på at forekomsten av ApoE4-genet kan øke risikoen for å utvikle demens.<sup>1</sup> Ifølge forfatteren er betydningen av denne faktoren sterkt overdrevet, og i likhet med andre forskere<sup>2</sup> legger han mer vekt på kostholdet.<sup>3</sup>

TEKST **PATRICK HOLFORD**

OVERSATT/TILRETTELAGT **DAG VILJEN POLESZYNSKI**

Da Hippokrates levde for omkring 2 400 år siden, fikk gudene skylden for sykdommer. Han godtok ikke det og utforsket årsakene til sykdom og anbefalte å «la din mat være din medisin». I dag får genfeil skylda for mange sykdommer fordi kunnskap om gener og deres effekter har utviklet seg enormt de siste tiårene. Gener er koder eller instruksjoner for å sette sammen proteiner, for eksempel for å lage et enzym, et hormon eller et biomolekyl som kolesterol eller fosfolipider.

Ta Alzheimers, som står for to tredjedeler av demens, som eksempel. Bare tre gener kan forårsake Alzheimers (APP, PSEN1, PSEN2), og disse står for betydelig mindre enn ett av hundre tilfeller av Alzheimers.<sup>4</sup>

Det finnes imidlertid 76 andre gener<sup>5</sup> som ser ut til å gi en svært liten økt risiko. Samlet antyder estimater at 75–85 prosent av risikoen for å bli dement kan forklares ved å kombinere disse til en samlet genetisk risikoskåre.<sup>6</sup> Den største enkeltfaktoren er tilstedeværelsen av ApoE4-varianten av ApoE-genet, som omtrent én av fem personer har. Den anses å bidra med 4–6 prosent av den absolutte risikoen for Alzheimers sykdom.<sup>7,8</sup>

Dette genet blir ofte overdrevet som risikofaktor. Hvis en person har ApoE4-genet og ikke endrer noe, har de omtrent 20 prosent større risiko for å utvikle Alzheimers senere i livet enn dem alle som ikke har dette genet. En slik «relativ



risiko» betyr v ikke at en med ApoE4-genet har 20 prosent risiko for å utvikle Alzheimers. Hvis en person uten ApoE4-genet i en viss alder kan ha 5 prosent risiko for å utvikle Alzheimers, kan en med ApoE4-genet ha 6 prosent risiko. Det betyr at deres relative risiko har økt med 20 prosent, men i absolutte tall er risikoen bare én prosent høyere.

Å forutsi risiko og faktisk redusere den med endringer i kosthold og livsstil er to forskjellige ting. Den antatte risikoen for Alzheimers ved å ha et lavt inntak av sjømat og/eller omega-3-fettsyrer er 22 prosent. Tilsvarende risiko får man ved et lavt inntak av B-vitaminer, som resulterer i et høyt homocysteinnivå i blodet. Røyking gir en liknende risiko.<sup>9</sup>

Andre store risikofaktorer er en inaktiv livsstil og lavt utdanningsnivå. Legg til prediktive gener, og tilsynelatende risiko øker til godt over 100 prosent, delvis fordi faktorene overlapper.

Den eneste metoden for å finne ut hvor mye man faktisk kan redusere en persons risiko, er enten å gjennomføre 'observasjonsstudier' som ser på for eksempel røykere versus ikke-røykere, eller personer med et godt kontra dårlig kosthold, og se hvor mange som utvikler demens. Enda bedre er det å endre noe, for eksempel å se på hva som skjer når en person slutter å røyke, tar tilskudd av omega-3-oljer eller homocysteinsenkende B-vitaminer.

Den største genetiske risikofaktoren for å utvikle Alzheimers sykdom er tilstedeværelsen av ApoE4-varianten av ApoE-genet. Det har omtrent én av fem personer. Dette genet blir ofte overdrevet som risikofaktor. Selv om man har en genvariant som ApoE4, fungerer den mer som en dimmebryter og kan «overuttrykkes» eller «nedreguleres», skrues opp eller dimmes ned, av livsstilsfaktorer og kosthold.



Uttrykket og de skadelige effektene av ApoE4-genet ser ut til å være nedregulert hvis man spiser en diett med lav glykemisk belastning eller en mer ketogen diett med spesifikke matvalg i tidligere tiders middelhavsstil, inkludert fet fisk, grønnsaker i korsblomstfamilien (blomkål, brokkoli, rosenkål, grønnkål), olivenolje og lavt alkoholforbruk.

## Kan ApoE4 modifieres med ortomolekylær medisin?

Alle disse såkalte Alzheimergenene, med unntak av de som kan forårsake sykdommen, kan bare utøve effekter via ikke-genetiske mekanismer. Disse mekanismene kan ofte endres med en persons ernæring, som har den mest direkte innflytelsen. Med andre ord er genvarianter verken aktive eller inaktive. Selv om du har en genvariant som ApoE4, fungerer den mer som en dimmebryter og kan «overuttrykkes» eller «nedreguleres», skrus opp eller dimmes ned. Det er derfor omtrent halvparten av kvinner

med BRCA-genet<sup>10</sup> utvikler brystkreft og halvparten ikke. Miljøet som genet utsettes for, utgjør hele forskjellen.

Uttrykket og de skadelige effektene av ApoE4-genet ser ut til å være nedregulert hvis man spiser en diett med lav glykemisk belastning (GL) eller en mer ketogen diett med spesifikke matvalg i (tidligere tiders, red. anm.) middelhavsstil, inkludert fet fisk, grønnsaker i korsblomstfamilien (blomkål, brokkoli, rosenkål, grønnkål), olivenolje og lavt alkoholforbruk. Det er meget gode holdepunkter for at seks næringsstoffer kan nedregulere

ApoE4: omega-3-fettsyra DHA, B-vitaminer (B2, B6, B12 og folat), vitamin D3 og K2, quercetin og resveratrol.<sup>11</sup>

En slik tilnærming for å modifisere effekten av nedarvede gener med individualisert ernæring, er et grunnleggende premiss innen ortomolekylær medisin, noen ganger kalt personlig, presisjons- eller optimalernæring.

### Eksempler på redusert risiko

I en fersk kinesisk studie deltok 29 072 personer, hvorav 20 prosent hadde ApoE4-genet.<sup>12</sup> Hver deltaker fikk vurdert kosthold og livsstil i en 10-årsperiode for å se hvem som ville eller ikke ville utvikle kognitiv tilbakegang eller demens.

Studien viste at hvorvidt en person hadde ApoE4 «Alzheimergenet», ikke spilte noen rolle for den positive reduksjonen i risiko som kunne oppnås ved enkle kostholds- og livstilsendringer. «Disse resultatene gir grunn til optimisme, da de antyder at selv om genetisk risiko ikke kan modifiseres, er en kombinasjon av sunnere livstilsfaktorer assosiert med en langsommere hukommelsesnedgang, uavhengig av den genetiske risikoen,» skrev studieforfatterne.

Et sunt kosthold var det viktigste forebyggende tiltaket, etterfulgt av en aktiv livsstil, ens intellektuelle liv og fysisk aktivitet, med sosiale forhold som neste viktige trinn. Et sunt kosthold var omtrent dobbelt så viktig som trening for å forutsi kognitiv nedgang. De med et sunt kosthold hadde omtrent sju ganger mindre sannsynlighet for å ha aldersrelatert kognitiv svikt eller demens enn de med et «gjennomsnittlig» kosthold og omtrent ni ganger mindre sannsynlighet for å utvikle demens enn de med et ugunstig kosthold.

Vurderingen av et sunt kosthold var basert på inntak av fisk, egg, frukt, grønnsaker, belgfrukter, nøtter og te og andre matvarer som er kjent for å forutsi lavere risiko.

**B-vitaminer modifiserer metylering av gener knyttet til demens**  
Andre alzheimerrelaterte gener påvirker en prosess som kalles metylering. Optimal metylering avhenger av et

tilstrekkelig B-vitamininntak, først og fremst B6, B12 og folat. En arvelig variant av et nøkkelmetyleringsgen (MTHFR 677TT) øker risikoen for Alzheimers.<sup>13,14,15</sup> Omtrent én av tre personer har denne genvarianten. Den påvirker risikoen ved å øke produksjonen av homocystein, en giftig aminosyre som skader hjernen og blodårene. Et økt homocysteinnivå øker risikoen for hjerneslag 17 ganger.<sup>16</sup>

Metylering er nødvendig for å lage fosfolipider, en gruppe molekyler som er essensielle for hjernen og også finnes i egg og fisk. Derfor bidrar et dårlig kosthold til økt behov for metylering og følgelig større behov for B-vitaminer.

I en placebokontrollert studie av eldre med mild kognitiv svikt hadde omtrent en tredel av deltakerne en variant av metyleringsgenet som øker risikoen for Alzheimers. Tilskudd med B-vitaminer reduserte likevel effektivt homocystein både hos de med og de uten dette «alzheimergenet». Tilskudd av B-vitaminer stanset nesten helt ytterligere hukommelsesnedgang og reduserte frekvensen av hjernesvinn med 52 prosent<sup>17,18</sup> og av alzheimerområder i hjernen ni ganger.<sup>19</sup> Hvorvidt en person hadde eller ikke hadde dette alzheimergenet, spilte ingen rolle for på den gunstige effekten av B-vitaminene.



### Om forfatteren

Patrick Holford (f. 1958) fra London tok en bachelor i eksperimentell psykologi ved Universitetet i York i 1979.<sup>24</sup> I 1984 stiftet han Institutt for optimal ernæring (ION) for å undervise i ernæring og behandling av depresjon, schizofreni, AD/HD og spiseforstyrrelser. I 1995 tildelte styret i ION ham et æresdiplom i ernæringsterapi. Han trakk seg som direktør i 1998 og ble medstifter av Mat for hjernen (Food for the Brain Foundation) og var direktør for Brain Bio Centre, som fremmer ernæringsterapi mot mentale lidelser. Han er æresmedlem av Britisk forening for livsstil og ernæring (BANT), medlem av Rådet for ernæringsterapi (BNTC) og Rådet for komplementær og naturlig helsetjeneste (CNHC).

Siden 1997 har Holford utgitt 45 bøker som er oversatt til mer enn 30 språk.<sup>25</sup> I 2014 ble han valgt til "Orthomolecular medicine Hall of fame", opprettet i 2004 av ISOM for å hedre pionerer innen ortomolekylær medisin.<sup>26</sup> *Helsemagasinet* publiserte sist en artikkel av Holford i nr. 1/2022. Nettside: <https://www.patrickholford.com/about>; e-post: [pat@holdford.com](mailto:pat@holdford.com)

De med nok omega-3-fettsyrer i blodet hadde enda mindre hjernesvinn – 73 prosent mindre enn placebogruppa.<sup>20,21</sup> To andre studier har funnet stor beskyttelse enten ved å gi B-vitaminer til de med tilstrekkelig omega-3-inntak,<sup>22</sup> eller ved å gi omega-3-fettsyrer til de med lavere homocysteinnivå.<sup>23</sup> Dette bekreftet ytterligere at man både trenger B-vitaminer og omega-3-fettsyrer for å holde nervecellene i hjernen sunne – et eksempel på synergi – uavhengig av ens gener. Hvorvidt en person hadde eller ikke hadde MTHFR-varianten, utgjorde ingen signifikant forskjell.

## Konklusjoner

Altfor ofte blir gener klandret som drivere for sykdom, selv om (unntatt sjeldne årsaksgener) de primære driverne er hva du putter i munnen eller hvordan du lever – begge faktorer som er under vår kontroll.

For eksempel kan DNA-testing forårsake panikk hvis en person blir informert om at de har et dusin eller flere «ugunstige» genvarianter. Ved å overdrive betydningen av gener blir folk demotivert til å forebygge sin egen sykdom ved å forbedre kostholdet og livsstilen.

## Kilder:

- Siensky G, Naryan P, Bonner JM mfl. APOE4 disrupts intracellular lipid homeostasis in human iPSC-derived glia. *Science Translational Medicine* 2021; 13: 1–27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33658354/>
- Mysterud I. Håp ved demens og Alzheimers sykdom. Oslo: Lille Måne AS, 2018.
- Holford P. Most dementia is driven by diet, not genes. The ApoE4 exaggeration. *OMNS* 15.2.2023. <http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v19n11.shtml>
- Bekris LM, Yu CE, Bird TD mfl. Genetics of Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry Neurology* 2010; 23: 213–27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21045163>
- Bellenguez C, Küçük F, Jansen IE mfl. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Natural Genetics* 2022; 54: 412–36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Escott-Price V, Myers AJ, Huentelman M mfl. Polygenic risk score analysis of pathologically confirmed Alzheimer disease. *Annals of Neurology* 2017; 82: 311–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28727176>
- Heininger K. A unifying hypothesis of Alzheimer's disease. III. Risk factors. *Human Psychopharmacology* 2000; 15: 1–70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12404343>
- Ridge PG, Mukherjee S, Crane PK mfl. Alzheimer's Disease: Analyzing the missing heritability. *PLoS One* 2013; 8 (11): e79771. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24244562>
- Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA mfl. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2014; 14: 643. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24962204>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24962204>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24962204>
- Norwitz NG, Saif N, Ariza IE mfl. Precision Nutrition for Alzheimer's Prevention in ApoE4 Carriers. *Nutrients* 2021; 13: 1362. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921683>
- Jia J, Zhao T, Liu Z mfl. Association between healthy lifestyle and memory decline in older adults: 10-year, population based, prospective cohort study. *BMJ* 2003; 380: e072691. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36696990>
- Morris AA, Kožich V, Santra S mfl. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Diseases* 2017; 40:49–74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27778219>
- Bouguerra K, Tazir M, Melouli H mfl. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C genetic polymorphisms and plasma homocysteine in Alzheimer's disease in an Algerian population. *International Journal of Neuroscience* 2022; 29: 1–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36580407>
- Zuin M, Cervellati C, Trentini A mfl. Methylenetetrahydrofolate reductase C667T polymorphism and susceptibility to late-onset Alzheimer's disease in the Italian population. *Minerva Medicine* 2001; 112: 365–71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32700867>
- Teng Z, Feng J, Liu R mfl. Cerebral small vessel disease mediates the association between homocysteine and cognitive function. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2022; 14: 868777. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35912072>
- Smith AD, Smith SM, de Jager CA mfl. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5 (9): e12244. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20838622>
- Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B vitamins, and cognitive impairment. *Annual Review of Nutrition* 2016; 36: 211–39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27431367>
- Douaud G, Refsum H, de Jager CA mfl. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proceedings of National Academy of Science USA* 2013; 110: 9523–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23690582>
- Jernerén F, Elshorbagy AK, Oulhaj A mfl. Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain omega-3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 2015; 102: 215–21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25877495>
- Oulhaj A, Jernerén F, Refsum Hmfl. Omega-3 fatty acid status enhances the prevention of cognitive decline by B vitamins in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015; 50: 547–57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26757190>
- van Soest APM, van de Rest O, Witkamp RF mfl. DHA status influences effects of B-vitamin supplementation on cognitive ageing: a post-hoc analysis of the B-proof trial. *European Journal of Nutrition* 2022; 61: 3731–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35704085>
- Jernerén F, Cederholm T, Refsum H mfl. Homocysteine Status Modifies the Treatment Effect of Omega-3 Fatty Acids on Cognition in a Randomized Clinical Trial in Mild to Moderate Alzheimer's Disease: The OmegAD Study. *Journal of Alzheimer's Disease* 2019; 69: 189–97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958356>
- <http://www.dcsceience.net/patrick-holford-cv.pdf>
- <https://www.patrickholford.com/books/>
- <https://isom.ca/hall-of-fame/>