

## PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 15 de fevereiro de 2023

### A maior parte da demência é causada pela dieta, não pelos genes

#### O exagero de ApoE4

por Patrick Holford

OMNS (15 de fevereiro de 2023) Nos dias de Hipócrates, as doenças eram atribuídas aos deuses. Ele não engoliu isso e explorou as causas da doença dizendo 'deixe o alimento ser o seu remédio'. Hoje em dia, muitas doenças estão sendo atribuídas aos genes - porque o conhecimento sobre os genes e seus efeitos avançou tremendamente nas últimas décadas. Genes são o código, ou instruções, para montar proteínas, por exemplo, para fazer uma enzima, um hormônio ou um bioquímico como colesterol ou fosfolípidios.

Tomemos como exemplo o mal de Alzheimer, responsável por dois terços da demência. Existem apenas três genes que podem causar Alzheimer (APP, PSEN1, PSEN2), e estes representam consideravelmente menos de um em cem casos de Alzheimer. [\[1\]](#)

Existem, no entanto, 76 outros genes [\[2\]](#) que parecem conferir um risco adicional muito pequeno. Tomadas em conjunto, as estimativas sugerem que 75-85% do risco pode ser explicado combinando-as em uma pontuação de risco poligênico. [\[3\]](#) O maior preditor é a presença da variante ApoE4 do gene ApoE, transportada por cerca de uma em cada cinco pessoas. Considera-se que contribui com 4 a 6% do risco absoluto para a doença de Alzheimer. [\[4,5\]](#)

Isso geralmente é exagerado como um fator de risco porque, se uma pessoa tem o gene ApoE4 e não muda nada, ela tem uma chance 20% maior de desenvolver Alzheimer mais tarde na vida do que alguém que não tem. Isso é chamado de 'risco relativo'. Isso não significa, no entanto, que alguém com o gene ApoE4 tenha 20% de chance de desenvolver Alzheimer. Isso ocorre porque, por exemplo, uma pessoa sem o gene ApoE4 em uma certa idade pode ter 5% de chance de desenvolver Alzheimer, enquanto alguém com o gene ApoE4 pode ter 6% de chance, então seu risco aumentou, em neste exemplo, 20%. Em termos absolutos, o risco seria apenas 1% maior.

Prever o risco e realmente reduzi-lo com modificações na dieta e no estilo de vida são duas coisas diferentes. O risco preditivo para a doença de Alzheimer de ter uma baixa ingestão de frutos do mar e/ou gorduras ômega-3 é de 22%, assim como ter uma baixa ingestão de vitaminas do complexo B, resultando em um alto nível de homocisteína no sangue. Fumar confere um risco semelhante. [\[6\]](#) Outros grandes fatores de risco são um estilo de vida inativo e baixo nível de educação. Adicione genes preditivos e o risco aparente aumenta bem mais de 100%, em parte porque há sobreposição.

Mas a única maneira de descobrir o quanto você pode realmente reduzir o risco de uma pessoa é conduzir estudos "observacionais" analisando, por exemplo, fumantes versus não fumantes, ou pessoas com uma dieta boa versus uma dieta ruim, e ver quantos desenvolvem demência. Melhor ainda é mudar alguma coisa, como observar o que acontece quando uma pessoa para de fumar, ou suplementos de óleos de peixe ômega-3 ou vitaminas do complexo B que reduzem a homocisteína.

## **Modificando ApoE4 com medicina ortomolecular**

Todos esses chamados genes de Alzheimer, com exceção dos causadores, só podem exercer efeitos por meio de mecanismos não genéticos e esses mecanismos são frequentemente suscetíveis a modificações com a nutrição de uma pessoa tendo a influência mais direta. Em outras palavras, as variantes genéticas presentes não são ativas nem inativas. Mesmo se você tiver uma variante de gene como ApoE4, é mais como um interruptor dimmer e pode ser 'expresso demais' ou 'regulado para baixo', aumentado ou diminuído. É por isso que aproximadamente metade das mulheres com o gene BRCA desenvolve câncer de mama e metade não. O ambiente ao qual o gene é exposto faz toda a diferença.

A expressão e os efeitos nocivos do gene ApoE4 parecem ser regulados negativamente pela ingestão de uma dieta de baixa carga glicêmica (GL) ou uma dieta mais cetogênica com escolhas alimentares específicas de estilo mediterrâneo, incluindo peixes gordurosos, vegetais crucíferos, azeite de oliva e baixo consumo de álcool. Seis nutrientes suplementares têm evidências razoavelmente boas de regulação negativa do ApoE4. Estes são ômega-3 DHA, vitaminas B (B2, B6, B12 e folato), vitaminas D3 e K2, quercitina e resveratrol. [7] Essa abordagem para modificar os efeitos dos genes que herdamos com nutrição personalizada é um princípio fundamental da medicina ortomolecular, às vezes chamada de nutrição personalizada, precisa ou ideal.

Mas o que acontece com o risco se uma pessoa já está fazendo essas coisas? Um bom exemplo disso é um estudo recente na China, envolvendo 29.072 pessoas, das quais 20% tinham o gene ApoE4. [8] Cada participante teve sua dieta e estilo de vida avaliados durante o período de 10 anos do estudo para ver quem iria ou não desenvolver declínio cognitivo ou demência.

O estudo mostrou que o fato de uma pessoa ter ou não o ApoE4 'gene de Alzheimer' não fez diferença para a redução positiva no risco alcançável por dieta simples e mudanças no estilo de vida. “Esses resultados fornecem uma perspectiva otimista, pois sugerem que, embora o risco genético não seja modificável, uma combinação de fatores de estilo de vida mais saudáveis está associada a uma taxa mais lenta de declínio da memória, independentemente do risco genético”, escreveram os autores do estudo.

Comer uma dieta saudável foi o passo de prevenção mais importante, seguido por um estilo de vida ativo, com a vida intelectual, depois a atividade física e as interações sociais sendo os próximos passos mais importantes. Comer uma dieta saudável foi cerca de duas vezes mais importante que o exercício na previsão do declínio cognitivo. Aqueles com uma dieta saudável eram cerca de sete vezes menos propensos a ter declínio cognitivo relacionado à idade ou demência do que aqueles com uma dieta “normal” e cerca de nove vezes menos propensos a desenvolver demência do que aqueles com uma dieta desfavorável.

A avaliação de uma dieta saudável baseou-se na ingestão de peixe, ovos, frutas, vegetais, legumes, nozes e chá, entre outros alimentos conhecidos por predizer menor risco.

## **Vitaminas B modificam metilação de genes ligados à demência**

Outros genes relacionados ao Alzheimer afetam um processo chamado metilação. A metilação saudável depende da ingestão adequada de vitamina B, principalmente B6, B12 e folato. Herdando uma variante de um gene de metilação chave, o MTHFR 677TT aumenta o risco de Alzheimer. [9-11] Cerca de uma em cada três pessoas tem essa variante do gene. Afeta o risco ao aumentar a homocisteína, um aminoácido tóxico que danifica o cérebro e os vasos sanguíneos. Ter um nível elevado de homocisteína aumenta o risco de disfunção cerebrovascular em 17 vezes. [12]

Como a metilação é necessária para produzir fosfolípidios, bioquímicos essenciais para o cérebro também encontrados em ovos e peixes, ter uma dieta pobre nesse aspecto gera mais demanda de metilação e, conseqüentemente, maior necessidade de vitaminas do complexo B.

Em um estudo controlado por placebo em idosos com comprometimento cognitivo leve, cerca de um terço dos participantes tinha a variante MTHFR que aumenta o risco de Alzheimer. Mas a suplementação com vitaminas do complexo B efetivamente reduziu a homocisteína em ambos com e sem esse gene de 'Alzheimer'. O suplemento de vitamina B quase interrompeu o declínio da memória e diminuiu a taxa de encolhimento do cérebro em 52%, [13,14] reduzindo o encolhimento das áreas de Alzheimer do cérebro em 9 vezes. [15] Se uma pessoa tinha ou não esse gene de 'Alzheimer' não fazia diferença para o efeito benéfico das vitaminas do complexo B.

Aqueles com níveis sanguíneos adequados de ômega-3 tiveram ainda menos encolhimento do cérebro - 73% menos do que o grupo placebo. [16-17] Dois outros estudos encontraram maior proteção, seja dando vitaminas B para aqueles com ingestão adequada de ômega-3, [18] ou suplementando ômega-3 para aqueles com níveis mais baixos de homocisteína [19], confirmando ainda mais que você precisa de ambos Vitaminas B e gorduras ômega-3 para manter os neurônios saudáveis - um exemplo de sinergia - independentemente dos genes. Se uma pessoa tinha ou não a variante MTHFR não fazia diferença significativa.

Muitas vezes, os genes são responsabilizados como condutores de doenças, embora (com exceção de raros genes causadores) os principais condutores sejam o que você coloca na boca ou como você vive sua vida - ambos os fatores sob nosso controle. Por exemplo, o teste genético de DNA pode causar pânico quando um indivíduo é informado de que possui uma dúzia ou mais de variantes genéticas. Enfatizar demais a importância dos genes desencoraja as pessoas a prevenirem suas próprias doenças, melhorando a dieta e o estilo de vida.

*(Patrick Holford, BSc, DipION, FBANT, NTCRP é amplamente publicado e membro do Hall da Fama da Medicina Ortomolecular. Ele é diretor da campanha sem fins lucrativos "Alzheimer é evitável" [foodforthebrain.org] com sede no Reino Unido ).*

## Referências

1. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. (2010) Genética da doença de Alzheimer. J Geriatr Psychiatry Neurol. 23:213-227. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21045163>
2. Bellenguez C, Küçük F, Jansen IE, et al. (2022) Novos insights sobre a etiologia genética da doença de Alzheimer e demências relacionadas. Nat Genet. 54:412-436. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35379992>

3. Escott-Price V, Myers AJ, Huentelman M, Hardy J. (2017) Análise do escore de risco poligênico da doença de Alzheimer patologicamente confirmada. *Ana Neurol.* 82:311-314. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28727176>
4. Heininger K (2000), Uma hipótese unificadora da doença de Alzheimer. III. Fatores de risco. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 15:1-70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12404343>
5. Ridge PG, Mukherjee S, Crane PK, Kauwe JSK, (2013) Doença de Alzheimer: analisando a hereditariedade ausente. *PLoS One.* 8(11): e79771. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24244562>
6. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, et al. (2014) Estudos epidemiológicos de fatores modificáveis associados à cognição e demência: revisão sistemática e metanálise. *BMC Saúde Pública.* 14:643. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24962204>
7. Norwitz NG, Saif N, Ariza IE, Isaacson RS (2021) Precision Nutrition for Alzheimer's Prevention in ApoE4 Carriers. *Nutrients* 13:1362. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921683>
8. Jia J, Zhao T, Liu Z et al. (2023) Associação entre estilo de vida saudável e declínio da memória em adultos mais velhos: estudo de coorte prospectivo de 10 anos, baseado na população. *BMJ* 380:e072691. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36696990>
9. Morris AA, Kožich V, Santra S, et al. (2017) Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da deficiência de cistationina beta-sintase. *J Herdar Metab Dis.* 40:49-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27778219>
10. Bouguerra K, Tazir M, Melouli H, Khelil M. (2022) Os polimorfismos genéticos da metilenotetrahidrofolato redutase C677T e A1298C e homocisteína plasmática na doença de Alzheimer em uma população argelina. *Int J Neurosci.* 29:1-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36580407>
11. Zuin M, Cervellati C, Trentini A, et al. (2021) Metilenotetrahidrofolato redutase polimorfismo C667T e suscetibilidade à doença de Alzheimer de início tardio na população italiana. *Minerva Med.* 112:365-371. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32700867>
12. Teng Z, Feng J, Liu R, et al. (2022) A doença cerebral de pequenos vasos medeia a associação entre homocisteína e função cognitiva. *Frente. Envelhecimento Neurosci.* 14:868777. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35912072>
13. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. (2010) A redução da homocisteína pelas vitaminas B diminui a taxa de atrofia cerebral acelerada no comprometimento cognitivo leve: um estudo controlado randomizado. *PLoS One.* 5(9):e12244. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20838622>
14. Smith AD, Refsum H. (2016) Homocisteína, vitaminas B e comprometimento cognitivo. *Annu Rev Nutr.* 36: 211-239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27431367>
15. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, et al. (2013) Prevenção da atrofia da substância cinzenta relacionada à doença de Alzheimer por tratamento com vitamina B. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:9523-9528. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23690582>
16. Jernerén F, Elshorbagy AK, Oulhaj A, et al. (2015) Atrofia cerebral em idosos com deficiência cognitiva: a importância dos ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa e o status da vitamina B em um estudo controlado randomizado. *Am J Clin Nutr.* 102:215-221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25877495>
17. Oulhaj A, Jernerén F, Refsum H, et al. (2016) O status do ácido graxo ômega-3 aumenta a prevenção do declínio cognitivo pelas vitaminas B no comprometimento cognitivo leve. *Doença de Alzheimer J.* 50:547-557. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26757190>
18. van Soest, APM, van de Rest, O., Witkamp, RF et al. (2022) O status de DHA influencia os efeitos da suplementação de vitamina B no envelhecimento cognitivo: uma análise post-hoc do ensaio B-proof. *Eur J Nutr.* 61:3731-3739. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35704085>
19. Jernerén F, Cederholm T, Refsum H, et al. (2019) O status da homocisteína modifica o efeito do tratamento dos ácidos graxos ômega-3 na cognição em um ensaio clínico randomizado na

doença de Alzheimer leve a moderada: o estudo OmegAD. Doença de Alzheimer J. 69:189-197. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958356>

### **Medicina Nutricional é Medicina Ortomolecular**

A medicina ortomolecular usa terapia nutricional segura e eficaz para combater doenças. Para mais informações: <http://www.orthomolecular.org>