

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Nutrição**

**Rosana De Filippi**

**GENÔMICA NUTRICIONAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

**São Paulo**

**2023**

**Rosana De Filippi**

**GENÔMICA NUTRICIONAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação em Nutrição do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Professora Dra. Priscila Sala Kobal, como requisito parcial para obtenção do título de Nutricionista.

**São Paulo**

**2023**

**Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo**

Filippi, Rosana De

Genômica nutricional na doença de Alzheimer / Rosana De Filippi. --  
São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.  
48 p.

Orientação de Priscila Sala Kobal.

Trabalho de Conclusão de Curso de Nutrição (Graduação), Centro  
Universitário São Camilo, 2023.

1. Ciências da nutrição 2. Doença de Alzheimer 3. Epigenômica 4.  
Genes 5. Genômica I. Kobal, Priscila Sala II. Centro Universitário São  
Camilo III. Título

CDD: 613.2

**Rosana De Filippi**

**GENÔMICA NUTRICIONAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

**São Paulo, 14 de novembro de 2023.**

*Priscila Sala Kobal*

---

**Professor Orientador (Priscila Sala Kobal)**

*Beatriz de Azevedo Muner Ferreira*

---

**Professor Examinador (Beatriz de Azevedo Muner Ferreira)**

## DEDICATÓRIA

À minha filha Beatrice, luz do meu viver.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Professora Doutora Priscila Sala Kobal, pelos ensinamentos, atenção, confiança e apoio contínuo na realização deste estudo, minha admiração.

À minha família, por me motivar a romper ciclos e buscar novos caminhos, meu afeto.

Aos meus queridos avós (in memoriam), que foram exemplos de acolhimento e perseverança, minha eterna saudade.

Ao meu marido, que sempre me incentivou e cultivou meus sonhos, pela sua alegria, dedicação e carinho, meu coração.

Ao meu anjinho Benjamin, por estar sempre ao meu lado, meu carinho.

Em especial, à minha filha, por todo seu amor, minha vida.

## RESUMO

**Introdução:** O envelhecimento é um processo biológico que cursa com alterações estruturais e funcionais do organismo, que podem estar associadas ao desenvolvimento de doenças crônicas e transtornos neurodegenerativos. Dentre as doenças relacionadas ao envelhecimento, a doença de Alzheimer (DA) esporádica ou de início tardio é uma condição multifatorial, associada a fatores genéticos e ao estilo de vida. Com o desenvolvimento das ciências ômicas, a genômica nutricional busca ampliar o conhecimento para estratégias preventivas da DA. **Justificativa:** Com o crescimento expressivo da população idosa e da perspectiva de vida, é fundamental o desenvolvimento de estudos que possam contribuir para a redução de risco para DA e promoção do envelhecimento saudável. **Objetivo:** Apresentar uma revisão bibliográfica sobre o estudo da genômica nutricional na DA, abrangendo as características da patologia, componentes genéticos, mecanismos epigenéticos, e, possíveis ações dos nutrientes, compostos bioativos na expressão de genes relacionados. **Metodologia:** Revisão narrativa com a base de dados *National Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (Scielo). Utilizou-se os descritores “Alzheimer” associado com “Genômica”, “Epigenética”, “Gene”, “Nutrição”, “Alimento”, “Dieta” e “Compostos Bioativos”, usando o operador booleano “AND”, incluindo estudos experimentais *in vivo* e *in vitro*, ensaios clínicos, meta-análises, e revisões sistemáticas. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre 2013 e 2023, no idioma inglês e textos completos que estejam em consonância com o objeto. Os demais assuntos entraram no critério de exclusão. **Resultados:** Foram encontrados 97 estudos dentro dos critérios de inclusão. Os estudos mostraram que patogênese da DA apresenta alta associação com a regulação da proteína precursora do peptídeo beta-amilóide (A $\beta$ ). Dentre os genes estudados, o principal fator de risco genético estabelecido se encontra no gene apolipoproteína E (APOE), com função relacionada principalmente ao metabolismo lipídico. Na regulação da expressão gênica, os estudos demonstram que intervenções nutricionais baseadas nas Dietas Mediterrânea e MIND (Dieta Mediterrânea-DASH para o atraso Neurodegenerativo), baseadas no consumo de antioxidantes, ácidos graxos monoinsaturados, poli-insaturados, e compostos bioativos dos alimentos (CBA), podem contribuir para a biogênese mitocondrial, controle do metabolismo de glicose, melhora do perfil lipídico, entre outros mecanismos associados à neuroproteção. O resveratrol, as catequinas, a quercetina e a curcumina apresentam potencial efeito terapêutico, contribuindo para a redução de risco de transtornos neurocognitivos. **Conclusão:** A genômica nutricional constitui um importante instrumento para o atendimento clínico preditivo, personalizado e para o estabelecimento de estratégias preventivas. Entretanto, ainda é necessário estudos clínicos para se estabelecer os mecanismos moleculares dos nutrientes e CBA na modulação da expressão gênica, e, que apresentem significância para a prescrição dietética e a suplementação na prevenção e tratamento da DA. Assim, ainda que em desenvolvimento, a genômica nutricional constitui um importante instrumento para o atendimento clínico personalizado. Frente aos desafios epidemiológicos apresentados, possibilita a ampliação de conhecimentos para a promoção do envelhecimento saudável e redução dos transtornos neurocognitivos.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; genômica nutricional; epigenética; nutrigenômica; nutrigenética; genes; nutrição; dieta Mediterrânea; dieta MIND.

## ABSTRACT

**Introduction:** Aging is a biological process that involves structural and functional changes in the body, that may be associated with the development of chronic diseases and neurodegenerative disorders. Aging is a biological process that involves structural and functional changes in the body, which may be associated with the development of chronic diseases and neurodegenerative disorders. Among the diseases related to aging, the Alzheimer's disease (AD), being sporadic or of late onset is a multifactorial condition, associated with genetic and lifestyle factors. With the development of omics sciences, nutritional genomics seeks to expand knowledge about AD prevention strategies. **Justification:** With the significant growth of the elderly population and life perspective, it is essential to develop studies that can contribute on reducing the risk of AD and promoting healthy aging. **Objective:** Present a literature review from the study of nutritional genomics in AD, covering the characteristics of the pathology, genetic components, epigenetic mechanisms, and possible actions of nutrients, bioactive compounds in the expression of related genes. **Methodology:** Narrative literature review with the National Library of Medicine (PubMed) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases. The descriptors "Alzheimer" associated with "Genomics", "Epigenetics", "Gene", "Food", "Diet", "Nutrition" and "Bioactive Compounds" were used, with help from the Boolean operator "AND", including experimental studies *in vivo* and *in vitro*, clinical trials, meta-analyses, and systematic reviews. The inclusion criteria were: articles published between 2013 and 2023, in the English language and complete texts that are in line with the objective. The remaining subjects met the exclusion criteria. **Results:** 97 studies were found within the inclusion criteria. Studies have shown that the AD pathogenesis is highly associated with the regulation of the beta-amyloid peptide (A $\beta$ ) precursor protein. Among the genes studied, the main established genetic risk factor is found in the apolipoprotein E (APOE) gene, with a function mainly related to lipid metabolism. In the regulation of gene expression, studies demonstrate that nutritional interventions based on a Mediterranean and MIND Diets (Mediterranean Diet-DASH for Neurodegenerative Delay), which consist on the consumption of mainly antioxidants, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids, and bioactive food compounds (BFC), can contribute to mitochondrial biogenesis, control of glucose metabolism, improvement of the lipid profile, and among other mechanisms associated with neuroprotection. Resveratrol, catechins, quercetin and curcumin have potential therapeutic effects, that contribute on reducing the risk of neurocognitive disorders. **Conclusion:** Nutritional genomics is an important tool for predictive and personalized care and for establishing preventive strategies. However, clinical studies are still necessary to establish the molecular mechanisms of nutrients and BFC in modulating gene expression, and that are significant for dietary prescription and supplementation in prevention and treatment of DA. That being so, although still under development, nutritional genomics consists on an important tool for personalized clinical care.

Faced with the epidemiological challenges presented, it enables the expansion of knowledge to promote healthy aging and reduce neurocognitive disorders.

**Keywords:** Alzheimer's disease; nutritional genomics; epigenetics; nutrigenomics; nutrigenetics; gene; nutrition; Mediterranean diet; MIND diet.



## LISTA DE ABREVIATURAS

A $\beta$	Peptídeo beta-amilóide
AChE	Enzima acetilcolinesterase
APOE	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora do amiloide
Arg	Arginina
ATP	Adenosina trifosfato
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
BHE	Barreira hematoencefálica
CBA	Composto bioativo do alimento
Cys	Cisteína
DA	Doença de Alzheimer
DASH	Abordagem dietética para parar a hipertensão
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DHA	Ácido docosahexaenoico
DM3	Diabetes tipo 3
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EPA	Ácido eicosapentaenoico
EROS	Espécies reativas de oxigênio
EGCG	Epigallocatequina-3-galato
FINGER	Intervenção Geriátrica para Prevenir Déficit Cognitivo e Incapacidade
GWAS	Estudo de associação ampla do genoma
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL-1	Interleucina-1

IL-6	Interleucina-6
LDL	Lipoproteínas de alta densidade
MIND	Dieta Mediterrânea-DASH para o atraso Neurodegenerativo
MUFA	Ácidos graxos monoinsaturados
NF- $\kappa$ B	Fator de transcrição nuclear $\kappa$ B
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PSEN1	Pré-senilina 1
PSEN2	Pré-senilina 2
PubMed	<i>National Library of Medicine</i>
PUFA	Ácidos graxos poli-insaturados
RNA	Ácido ribonucleico
Scielo	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SIRT 1	Enzimas desacetilases sirtuínas
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
VLDL	Lipoproteínas de densidade muito baixa
w-3	Ácidos graxos ômega-3
w-6	Ácidos graxos ômega-6

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVO .....</b>	<b>16</b>
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>17</b>
<b>4 CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER .....</b>	<b>18</b>
<b>5 COMPONENTES GENÉTICOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER .....</b>	<b>22</b>
<b>6 MECANISMOS EPIGENÉTICOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER .....</b>	<b>26</b>
<b>7 NUTRIGENÔMICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER .....</b>	<b>30</b>
<b>8 CONCLUSÃO .....</b>	<b>38</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>39</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O processo de transição demográfica, em âmbito mundial, aponta para mudanças na distribuição da população, com níveis crescentes da população idosa. Segundo a Organização das Nações Unidas (ONU), são consideradas pessoas idosas os indivíduos na faixa etária de 60 anos ou mais, nos países em desenvolvimento, como no Brasil, e, de 65 anos ou mais, nos países desenvolvidos (World Health Organization, 2021).

Em 2022, a população global atingiu 8,0 bilhões de pessoas, sendo que a parcela da população idosa representa 9,64%, com expectativa de vida média global de 72,8 anos (United Nations, 2022).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2050 a proporção da população mundial na faixa etária de 60 anos ou mais será de 22% (World Health Organization, 2021).

O Brasil é considerado um dos países com maiores taxas percentuais de população idosa. Projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) apontam para 15,6% em 2023 e 28,4% em 2050 (IBGE, 2020).

O envelhecimento é caracterizado pela diminuição gradual da capacidade adaptativa do organismo, e impacta em alterações estruturais e funcionais (Cominetti, 2017).

À nível molecular, o envelhecimento é um processo biológico que cursa com alterações no genoma, como as alterações epigenéticas, disfunção mitocondrial e senescência celular, mecanismos que promovem uma inflamação crônica sistêmica de baixo grau, que determinam a ativação do fenótipo de células pró-inflamatórias, denominado *inflammaging* (Kosyрева *et al*, 2022).

Estas alterações podem estar associadas à processos inflamatórios e ao desenvolvimento de doenças crônicas e neurodegenerativas (Cominetti, 2017).

Neste contexto, os transtornos neurocognitivos estão associados às principais causas de incapacidade e dependência na pessoa idosa. São caracterizados pela presença de declínio cognitivo, comprometendo a perspectiva de envelhecimento

saudável, a qualidade de vida das pessoas que vivem com a doença, bem como familiares e a sociedade, com impactos físicos, psicológicos, sociais e econômicos (World Health Organization, 2023).

Atualmente, à nível global, mais de 55 milhões de pessoas idosas apresentam transtornos neurocognitivos, e, estima-se um crescimento importante nos próximos anos, com projeção de 152 milhões em 2050 (Livingston *et al*, 2020; World Health Organization, 2021).

No Brasil, estima-se 1,7 milhão de idosos com transtornos neurocognitivos, indicando prevalência de 1.036/100.000 habitantes. Em 2050, estima-se 6 milhões de brasileiros com doença de Alzheimer (DA) (Melo *et al*, 2020; Schilling *et al*, 2022).

Segundo a OMS, 47 milhões de pessoas apresentam DA, condição que impacta na perspectiva de uma longevidade saudável, e que representa 60 a 80% de todos os transtornos neurodegenerativos (Knopman, 2022; Livingston *et al*, 2020; Nagaraj *et al*, 2019).

Estes dados reportam a DA como uma prioridade global de saúde pública, de modo que a redução de risco para o comprometimento cognitivo e a promoção do envelhecimento saudável é considerado um elemento-chave para a prevenção das doenças neurodegenerativas (Lisko *et al*, 2021; Rosenberg *et al*, 2020; World Health Organization, 2023).

A DA é uma doença multifatorial, com contribuição genética, associada com fatores de risco não modificáveis, como a idade e história familiar, fatores de risco ambientais e fatores evitáveis, relacionados ao estilo de vida e ao desenvolvimento de condições patológicas como obesidade, diabetes, hipertensão, dislipidemia, doença cardiovascular (Kivipelto *et al*, 2018; Knopman, 2022; Livingston *et al*, 2020; Ngandu *et al*, 2015).

Indicadores clínicos e neuropatológicos da DA foram identificados no início do século XX por Alois Alzheimer (Long; Holtzman, 2019, Ryu *et al*, 2019).

Apresenta característica heterogênea e associada à comorbidades, com uma fase latente pré-clínica de até 30 anos, seguido de manifestações, progressivas,

cognitivas e neuropsiquiátricas (Berkowitz *et al*, 2022; Godos *et al*, 2020; Kivipelto *et al*, 2018; Lord; Cruchaga, 2017; Song *et al*, 2022).

Considerando as limitações na compreensão dos mecanismos envolvidos na patogênese dos transtornos neurocognitivos, e, na disponibilidade de fármacos direcionados para o controle dos sintomas, o desenvolvimento de estratégias voltadas à prevenção da DA pode contribuir para a longevidade saudável (Carmona; Michan, 2016; Franceschi *et al*, 2018, Godos *et al*, 2020).

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), instituído pela *American Psychiatric Association* (2023, p. 667), “a demência está incorporada à entidade recém-nomeada transtorno neurocognitivo”. Assim, a denominação “transtornos neurocognitivos”, adotada neste trabalho, está incorporada ao termo “demência”, que vem sendo renomeado, apesar de ainda mantido, por ser um termo habitual.

Os transtornos neurocognitivos caracterizam-se pela presença de declínio cognitivo a partir de um nível de funcionamento estabelecido ao longo da vida, em que a cognição prejudicada não estava presente anteriormente. Têm etiologia atribuída à processos de neurodegeneração, como na DA, corpos de Lewy, encefalopatia traumática crônica, ou à processos metabólicos, decorrente de insuficiência renal, doença pulmonar crônica, doença cardíaca congestiva (American Psychiatric Association, 2023).

Dentre as doenças relacionadas ao envelhecimento, a DA é a principal condição associada aos transtornos neurodegenerativos (Kivipelto *et al*, 2018; Livingston *et al*, 2020; Ryu *et al*, 2019; Wieckowska-Gacek *et al*, 2021; World Health Organization, 2023).

Neste contexto, as ciências ômicas, por meio da genômica, metabolômica, metagenômica, entre outros, visa ampliar a análise do estado de saúde dos indivíduos, predisposições genéticas e riscos associados às disfunções funcionais, bem como promover condutas individualizadas para a prevenção e/ou tratamento (Bush *et al*, 2019; Di Renzo *et al*, 2019; Ferguson *et al*, 2016; Nacis *et al*, 2022).

No âmbito da genômica nutricional, sua aplicação busca compreender como as variações genéticas podem impactar na síntese proteica e, assim, no metabolismo, e

de que forma a alimentação interage com esses sistemas, pela interação genes-nutrientes. Compreende os conceitos de epigenética e nutrigenômica (Corella; Ordovás, 2018; Hermsdorff; Bressan, 2019).

A epigenética aborda as alterações na regulação da expressão da atividade de um gene sem que ocorra alteração na estrutura genética. Estas alterações, por meio de mecanismos específicos, são moduladas por fatores relacionados ao estilo de vida, como a dieta, a prática de atividade física e a exposição à poluentes e toxinas (Hermsdorff; Bressan, 2019; Janssens, 2019).

Na DA, os mecanismos epigenéticos desempenham um papel regulador central em proteínas relacionadas à plasticidade neuronal e neuroproteção (Janssens *et al*, 2019; Nayak, *et al*, 2022).

A nutrigenômica estuda as interações de componentes dietéticos e genoma. Assim, como os nutrientes e compostos bioativos interferem na expressão dos genes (Hermsdorff; Bressan, 2019).

Neste contexto, este estudo aborda a genômica nutricional na DA e busca compreender como os alimentos funcionais e compostos bioativos podem contribuir para a prevenção da neurodegeneração e do desenvolvimento da DA.

## 2 OBJETIVO

### 2.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem como objetivo geral apresentar uma revisão bibliográfica sobre o estudo da genômica nutricional na doença de Alzheimer.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar as características da doença de Alzheimer;
- Descrever componentes genéticos e possíveis mecanismos epigenéticos na doença de Alzheimer;
- Identificar possíveis ações dos nutrientes e compostos bioativos na prevenção da doença de Alzheimer e compreender como eles podem modular os genes, através da nutrigenômica.



### 3 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa, utilizando a base de dados *National Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (Scielo). Para a busca de artigos científicos relacionados ao tema genômica nutricional e doença de Alzheimer, utilizou-se os descritores “Alzheimer” associado com “Gene”, “Epigenética”, “Genômica”, “Alimento”, “Dieta”, “Nutrição” e “Compostos Bioativos”, usando o operador booleano “AND”, incluindo estudos experimentais *in vivo* e *in vitro*, ensaios clínicos, meta-análises e revisões sistemática. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre 2013 e 2023, no idioma inglês e textos completos que estejam em consonância com o objeto. Os demais assuntos entraram no critério de exclusão.

#### 4 CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Foram selecionados 97 estudos para essa revisão, de acordo com os critérios de inclusão/exclusão previamente apresentados.

A DA compreende um processo de neurodegeneração, com alteração funcional progressiva dos sistemas neurais. É caracterizado pela redução gradual da plasticidade neural, que consiste na capacidade adaptativa de estabelecer nova rede neural, de mudar sua função em resposta a estímulos intrínsecos ou extrínsecos, comprometendo a capacidade de aprendizagem, cognição e recuperação, causando alterações na memória, linguagem e comportamento (Nagaraj *et al*, 2019, Nayak *et al*, 2022).

Pode ser classificada em DA de início precoce, uma forma genética autossômica dominante, que pode ocasionar os primeiros sintomas na faixa etária dos 30 anos, e, de início tardio ou esporádica, uma condição multifatorial, que acomete pessoas acima de 65 anos (Schilling *et al*, 2022; World Health Organization, 2021).

A DA de início tardio tem como principal fator de risco não modificável a idade. Ainda, envolve fatores de risco potencialmente modificáveis, incluindo fatores do estilo de vida (Barbera *et al*, 2023; Kivipelto *et al*, 2018; Lord; Cruchaga, 2014).

No processo de envelhecimento, alterações celulares podem impactar na redução da biodisponibilidade e absorção de nutrientes, ruptura da homeostase celular, instabilidade genômica e encurtamento dos telômeros (Dhakai *et al*, 2019).

Estudos em relação à etiologia das principais doenças neurodegenerativas apontam alterações na dinâmica mitocondrial, que envolve a sinalização intracelular, produção de espécies reativas de oxigênio e apoptose neuronal (Goyal; Ali; Singh, 2021; Silva *et al*, 2014).

A partir do conceito de expossoma, que representa a soma das exposições externas e internas e repostas biológicas relacionadas, ao longo da vida, a senescência celular cursa com disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e inflamação (Ding *et al*, 2022; Kosyreva *et al*, 2022).

Considerando que o tecido cerebral tem a característica de ser muito suscetível ao estresse oxidativo, visto que há alto consumo de oxigênio, alto teor de ácidos

graxos peroxidáveis, menor capacidade regenerativa e, em função da barreira hematoencefálica, menor disponibilidade de compostos antioxidantes, o exposoma pode contribuir para a patogênese de doenças relacionadas ao envelhecimento, como os transtornos neurocognitivos (Dhaka *et al*, 2019; Ding *et al*, 2022; Franceschi *et al*, 2018; Rege *et al*, 2014).

Dentre os transtornos neurocognitivos, a DA apresenta a maior incidência e prevalência (Knopman, 2022; Livingston *et al*, 2020; Ryu *et al*, 2019; Wieckowska-Gacek *et al*, 2021).

Frequentemente, a DA de início tardio tem como sintoma inicial a falha em aprender e em recordar novas informações, condição clínica denominada amnésia anterógrada (Knopman, 2022). Na DA de início precoce esta condição clínica está presente em aproximadamente 25% dos casos (Prince *et al*, 2015).

O quadro clínico compreende sintomas de início gradual, história de piora da cognição, e presença de déficits cognitivos compatível com transtorno amnésico, mais frequente, ou, com transtorno cognitivo não amnésico, menos frequente, como afasia, transtorno visuoespacial ou transtorno de comportamento/disexecutivo (Knopman, 2022).

A patogênese é associada à fatores genéticos e ambientais que promovem neuroinflamação, desencadeada por alteração na clivagem da proteína precursora do peptídeo beta-amilóide (A $\beta$ ), ativação microglial, ativação do inflamassoma NLRP3 e liberação de mediadores inflamatórios (Schilling *et al*, 2022).

A neuroinflamação apresenta como componentes a ativação de mediadores inflamatórios no cérebro, como o fator de transcrição nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e espécies reativas de oxigênio (EROs) (Afsar *et al*, 2023; Schilling *et al*, 2022).

Assim, no contexto fisiopatológico, esta alteração cursa com a formação de oligômeros e agregados de peptídeos beta-amilóides, denominados placas beta-amilóides, e, depósitos intracelulares de proteína tau hiperfosforilada, denominados de emaranhados neurofibrilares intraneurais (Figura 1) (Engelhardt; Gomes, 2015; Martín-Peña; Tansey, 2023; Nagaraj, 2019; Seo *et al*, 2023).

**Figura 1 - Desenhos de preparações histológicas de emaranhados intraneuronais para demonstrar o início da doença (A), estágio avançado (B) e o estágio terminal (C), apresentados por Alois Alzheimer, em 1911.**



Fonte: Engelhardt e Gomes, 2015.

Esta constituição potencializa respostas inflamatórias, estresse oxidativo e dano mitocondrial, condições associadas à neurodegeneração límbica e isocortical (Knopman, 2022; Wieckowska-Gacek, 2021).

O peptídeo endógeno A $\beta$  é um componente central no desenvolvimento de placas senis. Esse peptídeo, que compreende de 39 a 42 aminoácidos, reduz a metilação do DNA na região promotora do gene da neprilisina, responsável pelo metabolismo do peptídeo A $\beta$ . Nas células neuronais, a elevação da concentração de peptídeo A $\beta$  pode reduzir a captação de cisteína, e, assim, a diminuição nos níveis de glutatona intracelular (Campbell, 2017; Canário *et al*, 2022; Knopman, 2022).

Em relação à proteína tau, quando disfuncional, induz autoagregação, com a formação de emaranhados neurofibrilares (Campbell, 2017; Knopman, 2022).

Deste modo, a agregação do peptídeo A $\beta$  e a deposição patológica de proteína tau estão associadas à disfunção sináptica, hipometabolismo cerebral, perda da plasticidade neuronal e neuroinflamação, constituindo um quadro de declínio cognitivo progressivo (Campbell, 2017; Canário *et al*, 2022; Martín-Peña; Nagaraj, 2019; Seo *et al*, 2023; Tansey, 2023).

Outros fatores, como o comprometimento da barreira hematoencefálica, têm sido associados com a progressão da DA. Com o envelhecimento, ocorre uma

diminuição na estabilidade e integridade desta estrutura, que atua no transporte de nutrientes, eliminação de metabólitos, e, como barreira para substâncias tóxicas e componentes do sistema imunológico (Afsar *et al*, 2023).

Estudos *in vivo*, com duração de 4 meses de dieta rica em açúcar e ácidos graxos saturados foi associado à disfunção metabólica, com uma elevação significativa, de 2 vezes, nos níveis de amiloide no hipocampo. Em paralelo, este padrão alimentar implicou em alterações metabólicas sistêmicas, como a inflamação sistêmica de baixo grau relacionada à obesidade e síndrome metabólica, que levaram ao comprometimento da barreira hematoencefálica (BHE) e neuroinflamação, e, redução da neuroplasticidade (Ho *et al*, 2004 apud Wieckowska-Gacek *et al*, 2021).

Comprometimento na permeabilidade da BHE implicam no fluxo de colesterol plasmático ao cérebro, repercutindo em alterações vasculares e na exacerbação da resposta neuroinflamatória (Loera-Valencia *et al*, 2019; Wieckowska-Gacek *et al*, 2021).

O cérebro é um órgão que demanda energia e consome 20% da produção de glicose, depende da produção efetiva de ATP via glicólise, ciclo do ácido tricarboxílico e fosforilação oxidativa. Assim, alterações no metabolismo de glicose refletem em hipometabolismo cerebral (Barati *et al*, 2022; Ryu *et al*, 2019; Song *et al*, 2022; Stanley; Macauley; Holtzman, 2016).

Deste modo, a resistência à insulina periférica altera a sinalização da insulina no cérebro, atuando na modulação de A $\beta$  e na fosforilação da proteína tau, levando à disfunção sináptica e ao comprometimento cognitivo, condição denominada de diabetes tipo 3 (DM3) (Pereira *et al*, 2021; Rorbach-Dolata; Piwowar, 2019).

Estudos de associação entre diabetes e risco para transtornos neurocognitivos, totalizando 89.708 indivíduos com diabetes em comparação com um grupo controle, acompanhados por 2 a 30 anos, apontaram um risco aumentado de 56% para o desenvolvimento de DA (Gudala *et al*, 2013).

## 5 COMPONENTES GENÉTICOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER

A identificação de susceptibilidade para determinadas alterações fisiológicas e risco para o desenvolvimento de doenças é possível a partir de técnicas genéticas de sequenciamento do genoma humano, por meio de variações nas bases nitrogenadas que constituem os genes, denominadas de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs – *Single Nucleotide Polymorphisms*). Assim, o sequenciamento genético possibilita a identificação de alteração nas bases nitrogenadas, condição que altera a sequência e a função de uma proteína (Shen, Jia, 2016).

Na DA, considerando que o componente genético é poligênico, considera a associação de SNPs e escores de risco (Kim, 2018; Lambert *et al*, 2023).

A patogênese da DA de início precoce decorre de formas autossômicas dominantes. Os mecanismos são associados a mutações patogênicas bem estabelecidas nos genes da proteína precursora do amiloide (gene APP), pré-senilina 1 (gene PSEN1), pré-senilina 2 (gene PSEN2) (Escott-Price *et al*, 2017; Kim, 2018; Lambert *et al*, 2023; Schilling *et al*, 2022).

Na DA de início tardio a herança dominante é rara. O fator genético está associado à associação ampla do genoma (GWAS – *Genomic-Wide Association Study*), que compreende a interação de um conjunto de SNPs de suscetibilidade risco genéticos que podem estar envolvidos na patogênese da doença (Lambert *et al*, 2023; Shen, Jia, 2016).

O componente genético considera a associação de SNPs em genes de suscetibilidade em diferentes vias biológicas relacionadas à doença. Assim, genes envolvidos na clivagem da proteína precursora do peptídeo A $\beta$ , na hiperfosforilação da proteína tau, no metabolismo da glutatona, na inflamação, e, em outras vias associadas, conferem um risco poligênico (Escott-Price *et al*, 2017; Kim *et al*, 2020; Vacher *et al*, 2022; Lambert *et al*, 2023).

Nos estudos GWAS, identificou-se fatores genéticos associados a uma suscetibilidade aumentada para desenvolver a DA. Nestes estudos, realizados a partir de 2007, genes e vias de susceptibilidade foram associados aos processos fisiopatológicos da DA (Quadro 1) (Jansen *et al*, 2019; Robinson; Lee; Hane, 2017; Schwartzentruber *et al*, 2021).

**Quadro 1 - Genes associados à fisiopatologia da DA por estudos GWAS.**

<b>Gene</b>	<b>Associação Fisiopatológica</b>
ABI3	Envolvido no sistema neuroimune
ABCA7	Metabolismo lipídico; regulação na metilação do DNA
ADAM10	Processamento da proteína precursora amilóide
APOE	Metabolismo lipídico, depuração do peptídeo A $\beta$ ; aumento da deposição de amilóide cortical
ATXN1	Produção do peptídeo A $\beta$
BIN1	Produção e degradação do peptídeo A $\beta$ ; sinalização celular; regulação na metilação do DNA
CALM 1	Regulação de neurotransmissores
CASS4	Atua na via da proteína precursora do peptídeo A $\beta$ (A $\beta$ PP) e na via tau
CD2AP	Sinalização celular
CD33	Inibe absorção microglial do peptídeo A $\beta$ ; degradação do peptídeo A $\beta$
CLU	Depuração do peptídeo A $\beta$
CR1	Depuração do peptídeo A $\beta$
EPHA1	Sinalização celular
FCER1G	Regulador microglial
FERMT2	Via tau. Importante mediador da angiogênese.
GAB2	Influência na fosforilação da tau e modula a produção de A $\beta$ pela ligação da proteína 2 ligada ao receptor do fator de crescimento (GRB2) que se liga à APP e às presenilinas
HLA-B	Função imune
HLA-DRB1	Função imune e inflamação
HS3ST1	Captação celular de tau
INPPD5	Função imune e inflamação
MEF2C	Função imune e inflamação
MS4A6A	Sinalização celular
MS4A4E	Sinalização celular
MTHFR	Regulação na metilação do DNA, na conversão da metionina em S-adenosilmetionina. Síntese de fosfatidolcolina
SLC24A4	Regulação na metilação do DNA
PICALM	Produção e degradação do peptídeo A $\beta$ ; sinalização celular

Gene	Associação Fisiopatológica
PLCG2	Envolvido no sistema neuroimune
PTK2B	Codifica a proteína tirosina quinase 2 $\beta$ , intermediária entre receptores ou neurotransmissores ativados por neuropeptídeos que aumentam o fluxo de cálcio e sinais que regulam a atividade neuronal. Participa no processo central de formação da memória.
RIN3	Interage na via endocítica inicial
SOD1	Aumento de espécies reativas de oxigênio
SORL1	Via da proteína precursora do peptídeo A $\beta$ (A $\beta$ PP) Regulação na metilação do DNA
TREM2	Envolvido no sistema neuroimune.

Elaborado pela autora. Adaptado de: Jansen *et al*, 2019; Lambert *et al*, 2013; Robinson; Lee; Hane, 2017; Schwartzenuber *et al*, 2021.

Dentre os genes associados nos estudos, encontra-se alta associação com a regulação do peptídeo A $\beta$ , importante componente na patogênese da doença. Tendo que a síntese do peptídeo A $\beta$  é dependente do processamento pela enzima de clivagem A $\beta$ PP 1, polimorfismos envolvidos nesta via podem aumentar a produção ou resultar em agregação acelerada do peptídeo A $\beta$  (Robinson; Lee; Hane, 2017).

Cabe destacar, entretanto, que o principal fator de risco genético estabelecido se encontra no gene apolipoproteína E (APOE), que confere maior risco para várias condições neurodegenerativas (Butterfield; Mattson, 2020; Liu *et al*, 2013; Martens *et al*, 2022; Schork; Elman, 2023; Seo *et al*, 2023; Vacher, M. *et al*, 2022;).

A apolipoproteína E (ApoE) é uma proteína constituída por 299 aminoácidos, que é expressa e secretada em vários tecidos, com funções relacionadas principalmente ao metabolismo lipídico (Huang; Mahley, 2014).

A ApoE atua como principal ligante para receptores de lipoproteína, com papel na redistribuição de triglicerídeos e colesterol em diferentes tecidos. Apresenta funções vitais ao cérebro, como o transporte intercelular e metabolismo de lipídios cerebrais e o efluxo do peptídeo A $\beta$  (Berkowitz *et al*, 2022; Butterfield; Mattson, 2020; Mahley, 2016; Schilling *et al*, 2022; Sun; Wang; Huang, 2023).

O gene da ApoE, presente no cromossomo 19, apresenta 3 isoformas, codificadas pelos alelos  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 4 que constituem configurações proteicas específicas.



As isoformas diferem de acordo com a base estrutural dada pelo aminoácido cisteína (Cys) ou arginina (Arg), no *locus* 112 e 158 do gene. O alelo  $\epsilon 2$  possui cisteína em ambos os sítios (Cys 112, Cys 158),  $\epsilon 3$  possui cisteína no locus 112 e arginina no locus 158 (Cys112, Arg 158), e,  $\epsilon 4$  possui arginina em ambos os sítios (Arg 112, Arg 158) (Mahley, 2016).

Nos testes genéticos, a análise da APOE compreende as variantes genéticas no rs7412 e rs429358. Esta combinação constitui um haplótipo APOE, que representa maior ou menor susceptibilidade de risco para neurodegeneração, haja vista que apresentam especificidades distintas na função mitocondrial, regulação do transporte lipídico cerebral, metabolismo glicídico, sinalização neuronal e neuroinflamação (LIU *et al*, 2013).

Estas conformações estruturais atuam na afinidade dos diferentes tipos de moléculas com as lipoproteínas. A presença do alelo  $\epsilon 4$  aumenta a afinidade por lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL – *very low density lipoprotein*), reduz a captação e promove o acúmulo de lipoproteínas de alta densidade (LDL – *high density lipoprotein*) (Huang; Mahley, 2014).

Ainda, o alelo APOE  $\epsilon 4$  é associado com metabolismo cerebral de glicose reduzido, cursando com hipometabolismo cerebral e disfunção sináptica (Ryu *et al*, 2019; Stanley; Macauley; Holtzman, 2016).

Estudos realizados na década de 1990 estabeleceram a associação altamente significativa da apolipoproteína E com as condições patogênicas relacionadas ao envelhecimento e ao declínio cognitivo, haja vista que o alelo APOE  $\epsilon 4$  confere um aumento de risco aproximado de 3 a 12 vezes, conforme as isoformas, heterozigose ou homozigose. Em estudos subsequentes, este padrão de risco aumento em portadores do alelo  $\epsilon 4$  foi consolidado. (Kim, 2018; Lambert *et al*, 2023; Ryu *et al*, 2019; Schilling *et al*, 2022; Seo *et al*, 2023).

Adicionalmente, outros genes, atuam em vias inflamatórias e oxidativas, associados ao risco de susceptibilidade e/ou progressão da DA: ADH1B, GWA, HESX1, CLNK, CYP1A2, HS3ST1, ZCWPW1, CNTNAP2, ECHDC3, KAT8, SCIMP, SUZ12P1, entre outros (Barati *et al*, 2022; Jansen *et al*, 2019; Lambert *et al*, 2013; Robinson; Lee; Hane, 2017; Schwartzentruber *et al*, 2021).

## 6 MECANISMOS EPIGENÉTICOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER

No processo de envelhecimento humano, a estrutura e a função das células neuronais são reduzidas. Ocorre o encurtamento dos telômeros, redução na absorção de nutrientes, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, redução no reparo do DNA e alterações na homeostase de proteínas, condições que podem evoluir para o desenvolvimento de doenças (Silva *et al*, 2014; Wang *et al*, 2022).

Neste processo, mecanismos epigenéticos modulam a expressão gênica, controlando processos celulares que podem contribuir para a manutenção da saúde e prevenção de doenças. Promovem a regulação do genoma, do “relógio biológico”, termo proposto por Horvath (2013) (Hermsdorff; Bressan, 2019).

Esta modulação é orientada por mecanismos de regulação estrutural da cromatina, transcricionais, onde nutrientes, hormônios, entre outros, transmitem estímulos celulares, que inibem ou ativam a transcrição gênica e pós-transcricionais, onde moléculas específicas inibem ou ativam a síntese proteica (Berson *et al*, 2018).

Estes mecanismos são regulados por padrões no estilo de vida, dado por fatores externos, que influenciam o estado metabólico e são capazes de modular a atividade de proteínas e a expressão gênica, sem que haja alterações nos pares de bases nitrogenadas do DNA (Barati *et al*, 2022).

Os mecanismos epigenéticos, como a metilação e desmetilação do DNA, acetilação e desacetilação de proteínas, modificação de histonas, RNAs não codificantes e atividades de microRNAs, têm implicações significativas no processo de envelhecimento. Estão associados com alterações da cromatina, com níveis elevados de metilação e reduzidos de acetilação de histonas, que geram impacto na transcrição do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), e, assim, no desempenho cognitivo (Berson *et al*, 2018).

Estes mecanismos atuam em processos moleculares, como na regulação de estresse, infecções e toxinas. Visto que são mecanismos chave para o organismo, reações ineficazes podem contribuir para o desenvolvimento de doenças, como as doenças neurodegenerativas (An *et al*, 2019).

Na DA, modulam vias neuroquímicas, associadas à estrutura e função cerebral, e desempenham um papel regulador central em proteínas relacionadas à plasticidade neuronal (Barati *et al*, 2022; Corrêa *et al*, 2020; Ferguson *et al*, 2016; Janssens *et al*, 2019; Nayak, *et al*, 2022).

Considerando as especificidades da DA, os mecanismos epigenéticos atuam na regulação da neuroinflamação e neurodegeneração (Goyal; Ali; Singh, 2021; Martín-Peña; Tansey, 2023; Pickersgill *et al*, 2022; Seo *et al*, 2023).

Nestes mecanismos, os fatores relacionados ao estilo de vida, como o padrão da dieta, sono, estresse, socialização e exposição às toxinas, atuam de modo dinâmico, como uma rede de conexões, e desempenham um papel importante no controle da expressão gênica, para a função e preservação do cérebro, bem como para a instalação e progressão de uma condição patológica (Barati *et al*, 2022; Bressan, 2019; Hermsdorff; Rao *et al*, 2023).

Na presença de estímulos ambientais contínuos o sistema imunológico pode levar à ativação crônica de diferentes vias de sinalização inflamatória e perda de mecanismos regulatórios da inflamação, promovendo uma inflamação crônica, sistêmica e de baixa intensidade, incluindo o hipotálamo, área comprometida no início da DA (Silva *et al*, 2014).

Dentre os fatores modificáveis, o Relatório de 2020 da *Comissão Lancet* estabeleceu 12 fatores que apresentam um impacto significativo no desenvolvimento dos transtornos cognitivos, que podem atuar nos mecanismos epigenéticos envolvidos na DA. Estes fatores de risco, associados com aproximadamente 40% dos transtornos cognitivos, são: menor educação/escolaridade, hipertensão, deficiência auditiva, tabagismo, obesidade, depressão, inatividade física, diabetes, baixa interação social, consumo excessivo de álcool, traumatismo cranioencefálico e poluição do ar (Kivipelto *et al*, 2018; Livingston *et al*, 2020).

A análise destes fatores reforça como a modulação epigenética, por meio da alimentação, tem um importante papel na homeostase e na determinação de suscetibilidade ao desenvolvimento de disfunções, como no desenvolvimento de doenças neurológicas (Cominetti; Rogero; Horst, 2017; Wieckowska-Gacek, 2021).

Estudos apontam o impacto dos padrões alimentares ao longo de todos os ciclos da vida. Desde o período pré-gestacional, por mecanismos de *imprinting* e programação metabólica, bem como por meio de mecanismos epigenéticos ao longo da vida, por meio de vias de sinalização e transcrição, para a saúde cerebral ou para processos degenerativos (Cominetti; Rogero; Horst, 2017; Rao *et al*, 2023).

A alimentação pode fornecer substratos e cofatores necessários que são capazes de atuar na regulação dos mecanismos epigenéticos. O excesso ou a deficiência de nutrientes, como folato, cobalamina, metionina e colina podem afetar as metilações do DNA e das histonas, alterando a concentração de metabólitos e atividade das proteínas, podendo aumentar o risco de neurodegeneração (Hermsdorff; Bressan, 2019).

Condições metabólicas associadas ao padrão alimentar, como obesidade, resistência à insulina, diabetes, estão associadas à modulação epigenética na expressão de proteínas envolvidas na desintoxicação e nas respostas ao estresse, interferindo no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (Ryu *et al*, 2019; Rao *et al*, 2023).

O Estudo Finlandês de Intervenção Geriátrica para Prevenir Déficit Cognitivo e Incapacidade, denominado FINGER (*Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*), ensaio clínico randomizado controlado, demonstrou que o padrão alimentar, assim como a atividade física, treinamento cognitivo, monitoramento de risco vascular e/ou metabólico e integração social, constituem fatores modificáveis do estilo de vida, que podem impactar no declínio cognitivo (Kivipelto *et al*, 2013; Kivipelto *et al*, 2018; Ngandu *et al*, 2015).

Na análise de seguimento do Estudo FINGER, por 2 anos, Ngandu *et al* (2015), tendo como critério de inclusão indivíduos com idade entre 60 e 77 anos, com risco cardiovascular e de transtorno cognitivo, identificaram a eficácia de intervenções na dieta, atividade física, treinamento cognitivo e controle da saúde cardiovascular na prevenção ou atraso do comprometimento cognitivo. Houve uma performance 25% superior no teste neuropsicológico no grupo intervenção em relação ao grupo controle, e significativo efeito na função e processamento cognitivo.

Estudos em modelos animais demonstraram que estratégias associadas aos processos epigenéticos, como a regulação do ciclo circadiano, a restrição calórica em relação ao metabolismo, o uso de compostos bioativos dos alimentos (CBA) na ativação das enzimas desacetilases sirtuínas (SIRT 1), vias moleculares que regulam o envelhecimento, podem ser benéficas para a redução de riscos relacionados ao envelhecimento (Sawda; Moussa; Turner, 2017; Wang *et al*, 2022).

## 7 NUTRIGENÔMICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

A nutrigenômica, é a ciência que estuda como os alimentos atuam a nível molecular, em diferentes vias metabólicas. Visa ampliar o conhecimento de como os nutrientes e CBA modulam a expressão gênica, e, assim, atuam na redução ou aumento de riscos associados ao desenvolvimento de doenças (Cominetti, Rogero, Horst, 2017).

Estudos de associação dos alimentos e da função cognitiva sugerem uma relação direta entre dieta, neuroproteção e neuroplasticidade, considerando o potencial para promover biogênese mitocondrial e a produção de BDNF (Barati *et al*, 2022; Moris, 2016; Pickersgill *et al*, 2022; Solfrizzi *et al*, 2017).

A promoção da biogênese mitocondrial desempenha um papel fundamental para a produção de energia celular, adenosina trifosfato (ATP), fosforilação oxidativa, regulação de espécies reativas de oxigênio e defesa antioxidante, conferindo proteção para doenças e redução de danos associados ao processo de envelhecimento (Lanzillotta *et al*, 2019).

Em paralelo, o BDNF é uma neurotrofina responsável por promover neuroproteção e neuroregeneração, atuando no crescimento neuronal e diferenciação no sistema nervoso, aumentando a sinalização sináptica, com importante papel na manutenção da plasticidade, essencial para os processos de aprendizagem e memória, cognição e comportamento, condições associadas com a manutenção da saúde cerebral (Gao *et al*, 2022).

Neste contexto, a alimentação constitui um potencial alvo terapêutico para a prevenção ou redução de danos associados ao envelhecimento, como os transtornos neurodegenerativos. Na literatura, os estudos apontam relação entre o papel protetor da Dieta Mediterrânea e da Dieta MIND (*Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*, Dieta Mediterrânea-DASH para o atraso Neurodegenerativo) na redução de riscos para DA (Barati *et al*, 2022).

O padrão de dieta denominado “Dieta Mediterrânea” é originado de estudos em populações centenárias de países da costa do mar Mediterrâneo, que tem como característica populacional a baixa incidência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e neurodegenerativas. É constituída por vegetais, castanhas, sementes,

cereais integrais, azeite de oliva extravirgem, consumo moderado de peixes, frutos do mar, lácteos, consumo limitado de carne vermelha e leite, e baixo em alimentos ultraprocessados (Barati *et al*, 2022).

O padrão de dieta denominado Dieta MIND incorpora elementos das Dietas Mediterrânea e DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*; Abordagem dietética para parar a hipertensão). Foi desenvolvida para um estudo de coorte, denominado *Rush Memory and Aging Project*, iniciado em 1997, em uma amostra de pessoas idosa. A dieta foi estruturada com base nos resultados das dietas Mediterrânea e DASH, nos alimentos e nutrientes que se mostraram significativos para a saúde cognitiva, distribuídos 10 grupos de alimentos saudáveis para o cérebro e 5 grupos de alimentos não saudáveis, priorizando o consumo de frutas vermelhas, vegetais de folhas verdes escuras, alimentos ricos em compostos bioativos e antioxidantes, e, pelo consumo de peixe, azeite e castanhas. (Morris *et al*, 2015).

Morris *et al* (2015) analisaram que a proteção cognitiva na dieta MIND foi estatisticamente significativa em comparação com os resultados obtidos com as dietas Mediterrânea e DASH.

Berendsen *et al* (2018), em um estudo de coorte prospectivo de base populacional, *Nurse's Health Study*, em 16.058 mulheres com idade  $\geq 70$  anos, no período de 6 anos, associaram a adesão a longo prazo à dieta MIND à um melhor escore de memória verbal.

Adjibade *et al* (2019), em um estudo de coorte prospectivo, *NutriNet-Sante*, de relação entre o padrão alimentar proposto pela dieta MIND e queixas de memória, em 6.011 indivíduos idosos, analisaram que houve uma associação dos participantes com idade  $\geq 70$  anos entre a adesão à dieta MIND e a prevenção ou retardo da dificuldade cognitiva.

Crom *et al* (2022), um estudo de coorte prospectivo, em 8.236 participantes com idade  $\geq 45$  anos, no período médio de 15,6 anos, selecionados a partir do Estudo de Rotterdam, concluíram que a melhor adesão à dieta MIND foi associada a um menor risco de transtornos cognitivos nos primeiros anos de acompanhamento.

Barnes *et al* (2023), em um estudo randomizado e controlado, em 604 indivíduos idosos sem comprometimento cognitivo e com histórico familiar de

demência, no período de 3 anos, verificaram melhor desempenho nos testes de pontuação global e de domínio cognitivo no grupo com dieta MIND em relação ao controle.

Ainda, os estudos apontam que intervenções nutricionais baseadas nas Dietas Mediterrânea e MIND, baseadas no consumo de ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados, e, antioxidantes, podem contribuir para o controle do metabolismo de glicose, melhorando o perfil lipídico e a redução da síntese de peptídeo A $\beta$  (Barati *et al*, 2022; Solfrizzi *et al*, 2017).

Nestes padrões alimentares, tem-se a integração de nutrientes e CBA presentes nas frutas, verduras e legumes, e, pelo consumo de peixe, azeite e castanhas, alta ingestão de ácidos graxos monoinsaturados (MUFA) e ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) (Rao *et al*, 2023; Solfrizzi *et al*, 2017).

Os MUFA constituem a família ômega-9. Dentre as fontes alimentares, destaca-se o azeite de oliva e as castanhas. Os PUFA constituem as famílias dos ácidos graxos ômega-6 (w-6) e dos ácidos graxos ômega-3 (w-3). Os w-3 abrangem o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), que, particularmente, apresentam atividades neuroprotetoras (Pimentel; Elias; Philippi, 2019; Rao *et al*, 2023; Solfrizzi *et al*, 2017).

Borsini *et al* (2021), em um estudo *in vitro*, em linhagem de células do hipocampo humano, identificaram que o uso de w-3, em um contexto de inflamação, preveniu a redução da neurogênese, evidenciando a importância do EPA/DHA como estratégia terapêutica potencial.

Apesar destes padrões de dieta serem benéficos à nível populacional, o desenvolvimento da genômica possibilita a identificação das vias metabólicas e da ação dos nutrientes e compostos bioativos, o que contribui para a modulação de SNPs em genes específicos associados às condições neurodegenerativas, como a DA (Cominetti, 2019).

Com base neste conceito, estudos em modelos experimentais, em relação à ingestão de fibras e ao perfil lipídico, demonstram impacto adicional na regulação do perfil lipídico e neuroproteção frente às variações genéticas em APOE (Barati *et al*, 2022; Yanckello *et al*, 2022).



Alinhado ao padrão alimentar, que desempenha um papel central na manutenção da saúde, nutrientes e CBA apresentam propriedades específicas na regulação de vias moleculares e fisiológicas associadas à saúde cerebral, apresentam efeito direto ao longo da vida, como, por exemplo, regulando mecanismos epigenéticos específicos, além das suas propriedades antioxidantes que atuam na modulação do estresse oxidativo, controle de componentes pró-inflamatórios, aumento da plasticidade neuronal e neuroproteção (Barati *et al*, 2022; Rege *et al*, 2014; Solfrizzi *et al*, 2017).

Estudos voltados à função cognitiva apontam a importância de micronutrientes, como as vitaminas A, C, E, D, complexo B, e minerais, como selênio, magnésio, zinco, iodo e ferro, na estrutura e função dos sistemas cognitivos. Sinergicamente, estão associados à redução de radicais livres plasmáticos, contribuindo para a função endotelial; redução da peroxidação lipídica, contribuindo para a preservação das membranas celulares; e, inibição, reparo e prevenção de danos secundários ao estresse oxidativo (Parletta; Milte; Meyer, 2013).

Vitaminas B6 (piridoxina), B9 (folato) e B12 (cobalamina) são essenciais para a síntese de S-adenosil-metionina, envolvida na metilação do DNA. Deficiência nos níveis destas vitaminas podem aumentar a concentração sanguínea de homocisteína, um importante biomarcador de estresse oxidativo, condição atribuída ao processo de neurodegeneração (An *et al*, 2019).

Wang *et al* (2022), em um estudo de meta-análise com 46.175 participantes (abrangendo 25 ensaios clínicos randomizados, 20 estudos de coorte e 50 estudos transversais), analisaram que as vitaminas do complexo B podem beneficiar a função cognitiva. Na população sem transtorno neurocognitivo, as vitaminas do complexo B retardou o declínio cognitivo, enquanto níveis baixos de folato e altos de homocisteína foram associados a riscos mais altos de DA.

An *et al* (2019), em um estudo de coorte prospectivo, em 2.533 indivíduos com idade entre 50 e 70 anos, acompanhados por um período médio de 2,3 anos, selecionados a partir do Estudo de coorte “*Effects and Mechanism Investigation of Cholesterol and Oxysterol on Alzheimer’s disease*” (EMCOA) identificaram relação entre a ingestão alimentar adequada de piridoxina, folato e cobalamina com melhor reserva cognitiva. Ainda, observaram associação entre a deficiência destas vitaminas

com o aumento de homocisteína e hipermetilação de genes relacionados às vias de sinalização redox nos neurônios.

Em relação aos compostos fenólicos, desempenham ações neuroprotetoras e neuromoduladoras, atuam na inibição em fatores de transcrição pró-inflamatórios e na ativação de fatores antioxidantes e anti-inflamatórios (ISLAM *et al*, 2022; SOLANKI *et al*, 2015). Dentre os compostos fenólicos associados à modulação da expressão gênica, estudos apontam que o resveratrol, as catequinas, a quercetina e a curcumina apresentam potencial para a redução de riscos pela ação em vias relacionadas ao envelhecimento e desenvolvimento da DA (Quadro 2) (Bane; Cole, 2015; Cominetti, 2019; Reddy *et al*, 2018).

**Quadro 2 – Principais compostos bioativos associados à neuroproteção.**

<b>Composto Bioativo</b>	<b>Fonte</b>	<b>Via Metabólica</b>	<b>Ação Estabelecida</b>
Resveratrol	Uvas, mirtilos, framboesas, amoras; amêndoas	Modula expressão das SIRT 1; Inibe NF- $\kappa$ B; Ativa AMPK	Síntese de BDNF; Biogênese mitocondrial
Catequina	Chá verde, chá preto, feijão, maçã, pera, grãos de cacau, frutas vermelhas, uva	Inibe a expressão do NF- $\kappa$ B; Inibe acetilcolinesterase	Ação anti-inflamatória
Quercetina	Alcaparras, maçã, brócolis, alho-poró, cebola, couve, tomate frutas vermelhas, nozes, mel, chá verde, chá preto	Ativa complexo proteassomo; Reduz a peroxidação lipídica	Confere proteção contra o estresse oxidativo
Curcumina	Cúrcuma longa	Inibe a expressão do NF- $\kappa$ B	Ação anti-inflamatória

Elaborado pela autora. Adaptado de: Bane; Cole, 2015; Cominetti, 2019; Pimentel; Elias; Philippi, 2019; Reddy *et al*, 2018.

Os flavonóides são capazes de atravessar a BHE, podendo ser benéficos na prevenção de doenças neurodegenerativas (Khan *et al*, 2020).

O resveratrol é um composto fenólico encontrado principalmente em uvas, frutas vermelhas e amêndoas (Pimentel; Elias; Philippi, 2019).

Seu mecanismo de ação ocorre em vias de defesa antioxidante, na redução da inflamação via inibição do NF-KB, ativação da AMPK, promovendo a melhora da biogênese e função mitocondrial, através da ativação de SIRT 1, que são moduladoras da resistência ao estresse oxidativo cerebral (Braidy *et al*, 2016; Flannery; Trushina, 2019).

Em estudos *in vivo* e *in vitro* o resveratrol foi associado com efeitos neuroprotetores, atuando em vias de depuração de peptídeos A $\beta$  e na síntese do BDNF (Rege *et al*, 2014).

Sawda; Moussa; Turner (2017) em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, concluído com 104 indivíduos com DA leve a moderada, conduzido por um período de 52 semanas, verificaram que a suplementação do resveratrol atenuou o declínio funcional, com respostas na modulação imune.

As catequinas são compostos fenólicos, pertencente à classe dos flavonoides e do subgrupo flavonóis. Dentre os alimentos fontes (quadro 2), é encontrada principalmente no chá verde (10-80 mg/ 100ml), no cacau em pó (126-539 mg/ 100g), no feijão (5-55 mg/100g), no chá preto (6-50 mg/ 100ml) no morango (2-20 mg/ 100g) e na uva (2-17,5 mg/ 100g) (Pimentel; Elias; Philippi, 2019).

Ide *et al* (2018) pontuaram o papel das catequinas para a proteção da neurodegeneração. A partir de uma revisão sistemática, apontaram propriedades quelantes de íons metálicos como cobre e ferro, reduzindo radicais livres, bem como o acúmulo de metais pesados no cérebro.

Haque *et al* (2008 apud Ide *et al*, 2018) em um estudo *in vivo*, com a administração de catequinas de chá verde padronizado à 0,5%, por 26 semanas, verificou que houve a redução de 20% dos níveis de peróxido lipídico e radicais livres no grupo de intervenção em relação ao grupo controle.

Lee *et al* (2013), em um estudo *in vivo*, analisando a resposta inflamatória frente à administração de catequinas do chá verde (*Camellia sinensis*), na estrutura química epigallocatequina-3-galato (EGCG), por 3 semanas, demonstraram a ação da catequina na inibição de citocinas e proteínas inflamatórias na neuroinflamação induzida pela inflamação sistêmica e na amiloidogênese.

Noguchi-Shinohara *et al* (2014), em um estudo clínico longitudinal, prospectivo com 723 indivíduos com idade de 60 anos ou mais, acompanhado por 5 anos, demonstraram que o consumo diário de chá verde está significativamente associado à melhor função cognitiva, por meio de exames psicológicos e neurológicos. Este estudo integrou o Projeto Nakajima, que foi um estudo de coorte de base populacional que analisou o estilo de vida e a prevalência de demência em pessoas idosas japonesas.

Shen *et al* (2015), em um estudo clínico transversal multicêntrico, realizado com 9.375 indivíduos de 60 anos ou mais, apontaram correlação entre o consumo de 4 ou mais xícaras/dia de chá preto e menor prevalência de comprometimento cognitivo.

A quercetina é um composto fenólico, pertencente à classe dos flavonoides e do subgrupo flavona. Representa o principal flavonoide presente na dieta. Dentre os alimentos fontes (quadro 2), é encontrada em alimentos como alcaparras, maçã, frutas vermelhas, brócolis, alho-poró, cebola, couve, tomate, nozes, mel, chá verde, chá preto (Pimentel; Elias; Philippi, 2019).

Li *et al* (2016), analisaram estudos *in vitro* e *in vivo* sobre os mecanismos da quercetina na inflamação e na imunidade. Os autores analisaram que, *in vitro*, reduziu a indução de cascata inflamatórias mediadas por TNF- $\alpha$ . Em células humanas, houve correlação na inibição do citocinas inflamatórias (como IL-6, IL-12).

Khan *et al* (2020), observaram em estudos *in vitro* e *in vivo* que a quercetina apresenta efeitos neuroprotetores, reduzindo a toxicidade celular neuronal secundária de estresse oxidativo, por meio da regulação de citocinas pró-inflamatórias, como NF- $\kappa$ B, e, da inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE) prevenindo a degradação de acetilcolina, diminuindo a produção do peptídeo A $\beta$ .

Cui *et al* (2022), apresentaram o papel da quercetina, como agonista das SIRT 1, ativando mecanismos que regulam a senescência celular. A partir da correlação da SIRT1 na sinalização de vias relacionadas ao envelhecimento, analisaram que a quercetina exerce efeitos neuroprotetores, como a inibição do estresse oxidativo, redução de respostas inflamatórias e restauração da disfunção mitocondrial.

A curcumina é um composto fenólico encontrado na cúrcuma (Pimentel; Elias; Philippi, 2019).

Estudo *in vivo* demonstraram que a curcumina atravessa a BHE, reduzindo impactos associados ao processo de envelhecimento (Reddy *et al*, 2018).

Seu mecanismo de ação compreende a inibição da agregação do A $\beta$ , proteção em relação à toxicidade do peptídeo, e, desagregação dos depósitos amiloides (Doroszkiewicz *et al*, 2023).

Rainey-Smith *et al* (2016), em um estudo randomizado, controlado duplo-cego, em 96 indivíduos com idade entre 40 e 90 anos com ausência de alterações significativas na função cognitiva geral, indicada pelo escore *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), demonstrou um efeito positivo da suplementação de curcumina por 12 meses.

Small *et al* (2018), em um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, em 40 indivíduos sem transtorno cognitivo, com idade entre 51 e 84 anos, acompanhados por 18 meses, analisaram que o uso de curcumina pode levar à melhora da memória e atenção. No estudo, exames de neuroimagem demonstraram associação entre a suplementação de curcumina e diminuição nos depósitos cerebrais do peptídeo A $\beta$ .

Na literatura, apesar de uma série de estudos apresentarem benefícios por meio de intervenções nutricionais, para a prevenção ou diminuição do risco da DA, pontua-se possíveis limitações, por fatores como biodisponibilidade, biotransformação e sinergismo com outros fatores dietéticos e terapêuticos (Cominetti, 2019; Islam *et al*, 2022; Reddy *et al*, 2018).

## 8 CONCLUSÃO

Com base na literatura, o padrão alimentar constitui um dos mais importantes fatores modificáveis do estilo de vida para a prevenção de doenças crônicas e neurodegenerativas.

Os nutrientes e CBA são considerados potenciais alvos terapêuticos para a prevenção de transtornos neurocognitivos, como a DA. Entretanto, ainda é necessário estudos clínicos para se estabelecer os mecanismos moleculares dos nutrientes e CBA na modulação da expressão gênica, e, que apresentem significância para a prescrição dietética e a suplementação na prevenção e tratamento da DA.

Assim, ainda que em desenvolvimento, a genômica nutricional constitui um importante instrumento para o atendimento clínico personalizado. Frente aos desafios epidemiológicos apresentados, possibilita a ampliação de conhecimentos para a promoção do envelhecimento saudável e redução dos transtornos neurocognitivos.

## REFERÊNCIAS

- AFSAR, A. *et al.* Recent development in the understanding of molecular and cellular mechanisms underlying the etiopathogenesis of Alzheimer's disease. **Int J Mol Sci**, [s.l.], 2023, v. 24, n. 8. Apr, 2023. DOI: 10.3390/ijms24087258. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37108421/>. Acesso em: 15 jul. 2023.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5-TR**. 5. ed. Texto revisado. Porto Alegre: Artmed, 2023. 1037p. *E-book*. Disponível em: <https://pergamum.saocamilosp.br/pergamum/biblioteca/index.php>. Acesso em: 04 fev 2023.
- AN, Y. *et al.* Dietary intakes and biomarker patterns of folate, vitamin B6, and vitamin B12 can be associated with cognitive impairment by hypermethylation of redox-related genes NUDT15 and TXNRD1. **Clin Epigenetics**, [s.l.], 2019, v. 12. Oct, 2019. DOI: 10.1186/s13148-019-0741-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601260/>. Acesso em: 22 jul. 2023.
- BANE, T. J.; COLE, C. Prevention of Alzheimer disease: the roles of nutrition and primary care. **Nurse Pract**, [s.l.], 2015, v. 40, n. 5, p. 30-35. May, 2015. DOI:10.1097/01.NPR.0000463782.57968.c2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25839697/>. Acesso em: 09 set. 2023.
- BAPTISTA, P.; ANDRADE, J. P. Adult hippocampal neurogenesis: regulation and possible functional and clinical correlates. **Front Neuroanat**, [s.l.], 2018, v. 12. Jun, 2018. DOI: 10.3389/fnana.2018.00044. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922131/>. Acesso em: 17 dez. 2022.
- BARATI, S. *et al.* Relationship between Nutrition, Lifestyle, and Neurodegenerative Disease: Lessons from *ADH1B*, *CYP1A2* and *MTHFR*. **Genes**, [s.l.], 2022, v. 13, n. 8, p. 1498. Aug. 2022. DOI: 10.3390/genes13081498. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36011409/>. Acesso em: 10 jun. 2023.
- BARBERA, M. *et al.* Multimodal precision prevention – a new Direction in Alzheimer's disease. **J Prev Alzheimer Dis**, [s.l.], 2023, v. 10, n. 4, p. 718-728. 2023. DOI: 10.14283/jpad.2023.114. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37874092/>. Acesso em: 24 out. 2023.
- BERKOWITZ, C. L. *et al.* Clinical Application of APOE in Alzheimer's Prevention: A Precision Medicine Approach. **J Prev Alzheimers Dis**, [s.l.], 2018, v. 5, n. 4, p. 245-252. 2018. DOI: 10.14283/jpad.2018.35. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30298183/>. Acesso em 17 jun. 2023.
- BORSINI, A. *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect Against inflammation through production of LOX and CYP450 lipid mediators: relevance for major depression and for human hippocampal neurogenesis. **Mol Psychiatry**, [s.l.], 2021, v. 26, n. 11, p. 6773-6788. Nov, 2021. DOI: 10.1038/s41380-021-01160-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34131267/>. Acesso em: 17 set. 2023.
- BUTTERFIELD, D. A.; MATTSON, M. P. Apolipoprotein E and oxidative stress in brain with relevance to Alzheimer's disease. **Neurobiol Dis**, [s.l.], 2020, v. 138. May, 2020. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.104795. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32036033/>. Acesso em: 04 fev. 2023.

CAMPBELL, D. J. Long-term neprilysin inhibition – implications for ARNIs. **Nat Rev Cardiol**, [s.l.], 2017, n. 14, v. 3, p. 71-186. Mar, 2017. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.200. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27974807/>. Acesso em: 04 fev. 2023.

CANÁRIO, N. *et al.* Dual PET-fMRI reveals a link between neuroinflammation, amyloid binding and compensatory task-related brain activity in Alzheimer's disease. **Commun Biol**, [s.l.], 2022, n. 5, v. 1. Aug. 2022. DOI: 10.1038/s42003-022-03761-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35948611/>. Acesso em: 04 fev. 2023.

CHEN, H. *et al.* Effects of folic acid and vitamin B12 supplementation on cognitive impairment and inflammation in patients with Alzheimer's disease: a randomized, single-blinded, placebo-controlled trial. **J Prev Alzheimers Dis**, [s.l.], 2021, n. 8, v. 3, p. 249-256. 2021. DOI: 10.14283/jpad.2021.22. Acesso em: 01 set. 2023

CHOURAKI, V.; SESHADRI, S. Genetics of Alzheimer's disease. **Adv Genet**, [s.l.], 2014, n. 87, p. 245-249. 2014. DOI: doi: 10.1016/B978-0-12-800149-3.00005-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25311924/>. Acesso em: 21 jan. 2023.

COMINETTI, M. R. Bases biológicas e moleculares do envelhecimento. *In*: COMINETTI, C; ROGERO, M. M.; HORST, M. A. (org.). **Genômica nutricional: dos fundamentos à nutrição molecular**. Barueri, SP: Manole, 2017. p. 457-471.

COMINETTI, C.; ROGERO, M. M.; HORST, M. A. Fundamentos da nutrigenômica. *In*: COMINETTI, C; ROGERO, M.M.; HORST, M. A. (org.). **Genômica nutricional: dos fundamentos à nutrição molecular**. Barueri, SP: Manole, 2017. p. 33-40.

CORELLA, D.; ORDOVÁS, J. M. The role of omics in precision nutrition: strengths and weaknesses. **Nutrición Hospitalaria**, [s.l.], 2018, v. 35, n. 4, p. 10-18. Jun, 2018. DOI: 10.20960/nh.2119. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30070116/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

CUI, Z. *et al.* Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases: SIRT1 as a potential mechanism. **Front Immunol**, [s.l.], 2022, v. 13. Jul. 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.943321. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35935939/>. Acesso em: 17 set. 2023.

DEHGHANI, R.; RAHMANI, F.; REZAEI, N. MicroRNA in Alzheimer's disease revisited: implications for major neuropathological mechanisms. **Rev Neurosci**, [s.l.], 2018, v. 29, n. 2, p. 161-182. Feb, 2018. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0042. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941357/>. Acesso em: 28 jan. 2023.

DHAKAL, S. *et al.* Dietary polyphenols: a multifactorial strategy to target Alzheimer's disease. **Int J Mol Sci**, [s.l.], 2019, n. 20, v. 20. Oct, 2019. DOI: 10.3390/ijms20205090. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31615073/>. Acesso em: 07 jan. 2023.

DING, E. *et al.* A review on the application of the exposome paradigma to unveil the environmental determinants of age-related diseases. **Human Genomics**, [s.l.], 2022, n. 16, v. 1. Nov, 2022. DOI: 10.1186/s40246-022-00428-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36348440/>. Acesso em: 07 jan. 2023.

DOROSZKIEWICZ, J. *et al.* Molecular aspects of a diet as a new pathway in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Int J Mol Sci**, [s.l.], 2023, v. 24, n. 13. Jun. 2023. DOI: 10.3390/ijms241310751. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37445928/#full-view-affiliation-1>. Acesso em: 22 jul. 2023.



ENGELHARDT, E.; GOMES, M. Alzheimer's 100th anniversary of death and his contribution to a better understanding of Senile dementia. **Arq Neuropsiquiatr**, [s.l.], 2015, v. 73, n. 2, p. 159-162. Feb, 2015. DOI: 10.1590/0004-282X20140207. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25742587/>. Acesso em: 14 jan. 2023.

ESCOTT-PRICE, V. *et al.* Polygenic score prediction captures nearly all common genetic risk for Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging**, [s.l.], 2017, v. 49. Jan, 2017. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595457/>. Acesso em: 17 jun. 2023.

FRANCESCHI, C. *et al.* Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. **Nat Rev Endocrinol**, [s.l.] 2018, v. 14, n. 10, p. 576-590. Oct, 2018. DOI: 10.1038/s41574-018-0059-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30046148/>. Acesso em: 07 jan. 2023.

GAO, L. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. **Transl Neurodegener**, [s.l.], 2022, v. 11, n. 1. Jan, 2022. DOI: 10.1186/s40035-022-00279-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35090576/>. Acesso em: 07 set. 2023.

GODOS, J. *et al.* Diet and mental health: review of the recente updates on molecular mechanisms. **Antioxidants**, [s.l.], 2020, v. 9, n. 4. Apr, 2020. DOI: 10.3390/antiox9040346. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340112/>. Acesso em: 07 jan. 2023.

GOYAL, D.; ALI, S. A.; SINGH, R. K. Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on Alzheimer's disease. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, [s.l.], 2021, v. 106. Mar, 2021. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110112. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32949638/>. Acesso em: 11 fev. 2023.

GUDALA, K. *et al.* Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. **J Diabetes Investig**, [s.l.], 2013, v. 4, n. 6, p. 640-650. Nov, 2013. DOI: 10.1111/jdi.12087. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24843720/>. Acesso em: 13 set. 2023.

HAQUE, A. M. *et al.* Green tea catechins prevent cognitive deficits caused by A $\beta$ -40 in rats. **J Nutr Biochem**, [s.l.], 2008, v. 19, n. 9, p. 619-626. Sep, 2008. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2007.08.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18280729/>. Acesso em: 22 jul. 2023.

HO, L. *et al.* Diet-induced insulin resistance promotes amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. **FASEB J**, [s.l.], 2004, v. 18, n. 7, p. 902-904. May, 2004. DOI: 10.1096/fj.03-0978fje. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15033922/>. Acesso em: 15 jul. 2023.

HORST, M. A.; CARVALHO, A.C.; VETTORE, A. L. Fundamentos da epigenética e nutrição. In: COMINETTI, C; ROGERO, M.M.; HORST, M. A. (org.). **Genômica nutricional**: dos fundamentos à nutrição molecular. Barueri, SP: Manole, 2017. p. 55-72.

HUANG, Y.; MAHLEY, R. W. Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology and Alzheimer's diseases. **Neurobiol Dis**, [s.l.], 2014, v. 72, p. 3-12. Dec, 2014. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.08.025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25173806/>. Acesso: 15 jul. 2023.

IDE, K. *et al.* Effects of tea catechins on Alzheimer's disease: recent updates and perspectives. **Molecules**, [s.l.], 2018, v. 23, n. 9, p. 2357. Sep, 2018. DOI: 10.3390/molecules23092357. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30223480/>. Acesso: 16 set. 2023.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Projeções da população: Brasil e unidades da federação: revisão 2020**. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>. Acesso em: 23 jun. 2023.

ISLAM, F. *et al.* Bioactive compounds and their derivatives: an insight into prospective phytotherapeutic approach Against Alzheimer's disease. **Oxid Med Cell Longev**, [s.l.], 2022. Apr, 2022. DOI: 10.1155/2022/5100904. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35450410/>. Acesso em: 22 jul. 2023.

JANSEN, I. E. *et al.* Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. **Nat Genet**, [s.l.], 2019, v. 51, n. 3, p. 404-413. Mar, 2019. DOI: 10.1038/s41588-018-0311-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617256/>. Acesso em: 24 jun. 2023.

JANSSENS, Y. *et al.* Peptides as epigenetic modulators: therapeutic implications. **Clin Epigenetics**, [s.l.], 2019, n. 11, v. 1. Jul, 2019. DOI: 10.1186/s13148-019-0700-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31300053/>. Acesso em: 14 jan. 2023.

KHAN, H. *et al.* Neuroprotective effects of quercetin in Alzheimer's disease. **Biomolecules**, [s.l.], 2019, v. 10, n. 1. Dec, 2019. DOI: 10.3390/biom10010059. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31905923/>. Acesso em: 07 set. 2023.

KIANI, A. K. *et al.* Polymorphisms, diet and nutrigenomics. **J Prev Med Hyg** [s.l.], 2022, v. 63, n. 2, p. 125-141. Oct, 2022. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2754. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36479483/>. Acesso em: 01 abr. 2023.

KIM, J. H. Genetics of Alzheimer's Disease. **Dement Neurocogn Disord**, [s.l.], 2018, v. 17, n. 4, p. 131-136. Dec, 2018. DOI: 10.12779/dnd.2018.17.4.131. Disponível em: <https://doi.org/10.12779/dnd.2018.17.4.131>. Acesso em: 10 jun. 2023.

KIVIPERTO, M. *et al.* The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. **Alzheimers Dement**, [s.l.], 2013, v. 9, n. 6, p. 657-665. Nov, 2013. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.09.012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23332672/>. Acesso em: 10 jun. 2023.

KIVIPERTO, M. *et al.* World Wide Fingers will advance dementia prevention. **Lancet Neurol**, [s.l.], 2018, v. 17, n. 17. Jan, 2018. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30431-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29263003/>. Acesso em: 10 jun. 2023.

KNOPMAN, D. S. Déficit cognitivo e demência. In: GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. **Goldman Cecil Medicina**. 26. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022, p. 2606-2617.

KOCK, G.; SPAMPINATO, D. Alzheimer disease and neuroplasticity. **Handb Clin Neurol**, [s.l.], 2022, v. 184, p. 473-479. 2022. DOI: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00027-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35034755/>. Acesso em: 17 dez. 2022.

- KOSYREVA, A. M. *et al.* Alzheimer's Disease and Inflammaging. **Brain Sci**, [s.l.], 2022, v. 12, n. 9, p. 1237. Sep, 2022. DOI: 10.3390/brainsci12091237. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36138973/>. Acesso em: 03 jun. 2023.
- KUNKLE, B. W. *et al.* Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A $\beta$ , tau, immunity and lipid processing. **Nat Genet**, [s.l.], 2019, v. 5, n. 3, p. 414-430. Mar, 2019. DOI: 10.1038/s41588-019-0358-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30820047/>. Acesso em: 24 jun. 2023.
- LAMBERT, J. C. *et al.* Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. **Nat Genet**, [s.l.], 2013, v. 45, n. 12, p. 1452-1458. Dec, 2013. DOI: 10.1038/ng.2802. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24162737/>. Acesso em: 24 jun. 2023.
- LANZILLOTTA, C. *et al.* Targeting mitochondria in Alzheimer disease: rationale and perspectives. **CNS Drugs**, [s.l.], 2019, v. 33, n. 10, p. 957-969. Oct, 2019. DOI: 10.1007/s40263-019-00658-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31410665/>. Acesso em: 07 set. 2023.
- LEE, Y. J. *et al.* Epigallocatechin-3-gallate prevents systemic inflammation-induced memory deficiency and amyloidogenesis via its anti-neuroinflammatory properties. **J Nutr Biochem**, [s.l.], 2013, v. 24, n.1, p. 298-30. Jan, 2013. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2012.06.011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22959056/>. Acesso em: 16 set. 2023.
- LI, L. *et al.* A gene-environment interplay between omega-3 supplementation and APOE  $\epsilon$ 4 provides insights for Alzheimer's disease precise prevention amongst high-genetic-risk population. **Eur J Neurol**, [s.l.], 2022, v. 29, n. 2, p. 422-431. Feb, 2022. DOI: 10.1111/ene.15160. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34710256/>. Acesso em: 17 jun. 2023.
- LI, Y. *et al.* Quercetin, inflammation and immunity. **Nutrients**, [s.l.], 2016, v. 8, n. 3, p. 167. Mar, 2016. DOI: 10.3390/nu8030167. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26999194/>. Acesso em: 17 set. 2023.
- LISKO, I. *et al.* How can dementia and disability be prevented in older adults: Where are we today and Where are we going? **J Intern Med**, [s.l.], 2021, v. 289, n. 6, p. 807-830. Jun, 2021. DOI: 10.1111/joim.13227. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33314384/>. 15 abr. 2023.
- LIU, C. C. *et al.* Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. **Nat Rev Neurol**, [s.l.], 2013, v. 9, n. 2, p. 106-118. Jan, 2013. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.263. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23296339/>. Acesso em: 24 jun. 2023.
- LIVINGSTON, G. *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **Lancet**, [s.l.], 2020, v. 396, p. 413-446. Aug, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738937/>. Acesso em: 25 mar. 2023.
- LOERA-VALENCIA, R. *et al.* Alterations in cholesterol metabolism as a risk factor for developing Alzheimer's disease: Potential novel targets for treatment. **J Steroid Biochem Mol Biol**, [s.l.], 2019, v. 190, p. 104-114. Jun, 2019. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30878503/>. Acesso em: 13 set. 2023.

LONG, J. M.; HOLTZMAN, D. M. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. **Cell**, [s.l.], 2019, v. 179, n. 2, p. 312-339. Oct, 2019. DOI: 10.1016/j.cell.2019.09.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31564456/>. Acesso em: 01 abr. 2023.

LORD, J.; CRUCHAGA, C. The epigenetic landscape of Alzheimer's disease. **Nat Neurosci**, [s.l.], 2014, v. 17, n. 9, p. 1138-1140. Sep, 2014. DOI: 10.1038/nn.3792. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25157507/>. Acesso: 15 abr. 2023.

MARTENS, Y. A. *et al.* ApoE Cascade Hypothesis in the pathogenesis of Alzheimer's disease and related dementias. **Neuron**, [s.l.], 2022, n. 110, v. 8, p. 1304-1317. Apr, 2022. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.03.004. Disponível em: 10.1016/j.neuron.2022.03.004. Acesso em: 04 fev. 2023.

MARTÍNS-PEÑA, A., TANSEY, M.G. The Alzheimer's risk gene APOE modulates the gut-brain axis. **Nature**, [s.l.], 2023, v. 614, n. 7949, p. 629-630. Feb, 2023. DOI: 10.1038/d41586-023-00261-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36747101/>. Acesso em: 22 abr. 2023.

MELO, S. C. *et al.* Dementias in Brazil: increasing burden in the 2000-2016 period. Estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. **Arq Neuropsiquiatr**, [s.l.], 2020, n. 78, n. 12, p. 762-771. Dec, 2020. DOI: 10.1590/0004-282X20200059. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33295419/>. Acesso em: 17 dez. 2022.

MILLER, K.; FEUCHT, W.; SCHMID, M. Bioactive compounds of strawberry and blueberry and their potential health effects based on human intervention studies: a brief overview. **Nutrients**, [s.l.], 2019, n. 11, v. 7. Jul, 2019. DOI: 10.3390/nu11071510. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31269727/>. Acesso em: 08 jul. 2023.

MONTEIRO, J. P.; KUSSMANN, M.; KAPUT, J. The genomics of micronutrient requirements. **Genes Nutr**, [s.l.], 2015, n. 10, n. 4, p. 466. Jul, 2015. DOI: 10.1007/s12263-015-0466-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981693/>. Acesso em: 01 abr. 2023.

MORRIS, M. C. *et al.* MIND diet slows cognitive decline with aging. **Alzheimers Dement**, [s.l.], 2015, n. 11, v. 9, p. 1015-1022. Sep, 2015. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.04.011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26086182/>. Acesso em: 10 jun. 2023.

MORRIS, M. C. *et al.* MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement**, [s.l.], 2015, n. 11, v. 9, p. 1007-1014. Sep, 2015. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.11.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25681666/>. Acesso em: 10 jun. 2023.

MORRIS, M. C. Nutrition and risk of dementia: overview and methodological issues. **Ann N Y Acad Sci**, [s.l.], 2016, n. 1367, v. 1, p. 31-37. Mar, 2016. DOI: 10.1111/nyas.13047. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27116239/>. Acesso em: 27 maio 2023.

MORRILL, S. J.; GIBAS, K. J. Ketogenic diet rescues cognition in ApoE4+ patient with mild Alzheimer's disease: A case study. **Diabetes Metab Syndr**, [s.l.], 2019, v. 13, n. 2, p. 1187-1191. Mar-Apr, 2019. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.01.035. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336463/>. Acesso em: 07 jan. 2023.

NAGARAJ, S. *et al.* MicroRNA diagnostic panel for Alzheimer's disease and epigenetic trade-off between neurodegeneration and cancer. **Ageing Res Rev**, [s.l.], 2019, n. 49, p.125-143. Jan, 2019. DOI: 10.1016/j.arr.2018.10.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391753/>. Acesso em: 21 jan. 2023.

NGANDU, T. *et al.* A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. **Lancet**, [s.l.], 2015, v. 385, p. 1155-2263. Jun, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771249/>. Acesso em: 01 abr. 2023.

NATIONAL INSTITUTE ON AGING. **Strategic Directions for Research, 2020-2025**. 2020. Disponível em: <https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/2020-05/nia-strategic-directions-2020-2025.pdf>. Acesso em: 17 dez. 2022.

NOGUCHI-SHINOHARA, M. *et al.* Consumption of green tea, but not black tea or coffee, is associated with reduced risk of cognitive decline. **PLoS One**, [s.l.], 2014, v. 9, n. 5. May, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0096013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24828424/>. Acesso em: 16 set. 2023.

NAYAK, M. *et al.* Epigenetic signature in neural plasticity: the Journey so far and Journey ahead. **Heliyon**, [s.l.], 2022, n. 8, v. 12. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e12292. Dec, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36590572/>. Acesso em: 07 jan. 2023.

PARLETTA, N.; MILTE, C. M.; MEYER, B. J. Nutritional modulation of cognitive function and mental health, **J Nutr Biochem**, [s.l.], 2013, n. 24, v. 5, p. 725-743. May, 2013. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.01.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23517914/>. Acesso em: 05 ago. 2023.

PASSERI, E. *et al.* Alzheimer's Disease: treatment strategies and their limitations. **Int J Mol Sci**, [s.l.], 2022, n. 23, v. 22. Nov, 2022. DOI: 10.3390/ijms232213954. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36430432/>. Acesso em: 25 mar. 2023.

PEREIRA, J. D. *et al.* Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: a systematic review of proteomic studies. **J Neurochem**, [s.l.], 2021, n. 156, v. 6, p. 753-776. Mar, 2021. DOI: 10.1111/jnc.15166. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32909269/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

PICKERSGILL, J. W. *et al.* The combined influences of exercise, diet and sleep on neuroplasticity. **Front Psychol**, [s.l.], 2022, v. 13. Apr, 2022. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.831819. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35558719/>. Acesso em: 17 dez. 2022.

PIMENTEL, C. V. M. B.; ELIAS, M. F.; PHILIPPI, S. T. (org). **Alimentos funcionais e compostos bioativos**. 1. ed. Barueri: Manole, 2019. 893p.

RAINEY-SMITH, S. R. *et al.* Curcumin and cognition: a randomised, placebo-controlled, double-blind study of community-dwelling older adults. **Br J Nutr**, [s.l.], 2016, v. 115, n. 12, p. 2106-2113. Jun, 2016. DOI: 10.1017/S0007114516001203. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27102361/>. Acesso em: 01 jul. 2023.

RAO, R. V. *et al.* Rationale for a Multi-Factorial Approach for the Reversal of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease and MCI: A Review. **Int J Mol Sci**, [s.l.], 2023, v. 24, n. 2, p. 1659. Jan, 2023. DOI: 10.3390/ijms24021659. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36675177/>. Acesso em: 10 jun. 2023.

REDDY, P. H. *et al.* Protective effects of indian spice curcumin Against amyloid beta in Alzheimer's disease. **J. Alzheimers Dis**, [s.l.], 2018, n. 61, v. 3, p. 843-866. Jan, 2018.

DOI: 10.3233/JAD-170512. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29332042/>. Acesso em: 22 jul. 2023.

REGE, S. D. *et al.* Neuroprotective effects of resveratrol in Alzheimer disease pathology. **Front Aging Neurosci**, [s.l.], 2014, v. 11, n. 6, p. 218. Sep, 2014. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00218. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25309423/>. Acesso em: 22 abr. 2023.

ROBINSON, M.; LEE, B. Y.; HANE, F. T. Recent progress in Alzheimer's research, part 2: genetics and epidemiology. **J. Alzheimers Dis**, [s.l.], 2017, v. 57, n. 2, p.317-330. Mar, 2017. DOI: 10.3233/JAD-161149. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28211812/>. Acesso em: 15 jul. 2023.

RORBACH-DOLATA, A.; PIWOWAR, A. Neurometabolic evidence supporting the hypothesis of increase incidence of type 3 diabetes mellitus in the 21st century. **Biomed Res Int**, [s.l.], 2019, v. 1435276. Jul, 2019. DOI: 10.1155/2019/1435276. Acesso em: 13 set. 2023.

ROSENBERG, A. *et al.* Multidomain interventions to prevent cognitive impairment, Alzheimer's disease, and dementia: from FINGER to Word-Wide FINGERS. **J Prev Alzheimers Dis**, [s.l.], 2020, v. 7, n. 1, p. 29-36. Jan, 2020. DOI: 10.14283/jpad.2019.41. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010923/>. Acesso em 15 abr. 2023.

RYU, J. C. *et al.* Consequences of metabolic disruption in Alzheimer's disease pathology. **Neurotherapeutics**, [s.l.], 2019, v. 16, n. 3, p. 600-610. Jul, 2019. DOI: 10.1007/s13311-019-00755-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31270743/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

SAMIERI, C. *et al.* Personalized nutrition for dementia prevention. **Alzheimers Dement**, [s.l.], 2022, v. 18, n. 7, p. 1424-1437. Jul, 2022. DOI: 10.1002/alz.12486. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34757699/>. Acesso em: 17 dez. 2022.

SCHILLING, L. P. *et al.* Diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Dement Neuropsychol**, [s.l.], 2022, n. 16, p. 25-39. Nov, 2022. DOI: 10.1590/1980-5764-DN-2022-S102PT. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36533157/>. Acesso em: 17 dez. 2022.

SCHORK, N. J.; ELMAN, J. A. Pathway-specific polygenic risk scores correlate with clinical status and Alzheimer's-related biomarkers. **Res Sq**, [s.l.], Mar, 2023. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2583037/v1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36909609/>. Acesso em: 24 jun. 2023.

SCHWARTZENTRUBER, J. *et al.* Genome-wide meta-analysis, fine-mapping and integrative prioritization implicate new Alzheimer's disease risk genes. **Nat Genet**, [s.l.], 2021, v. 53, n. 3, p. 392-402. Mar, 2021. DOI: 10.1038/s41588-020-00776-w. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33589840/>. Acesso em 15 jul. 2023.

SEO, D. *et al.* ApoE isoform – and microbiota – dependente progression of neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. **Science**, [s.l.], 2023, v. 379, n. 6628. Jan, 2023. DOI: 10.1126/science.add1236. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36634180/>. Acesso em: 04 fev. 2023.

SETO, M. *et al.* Protective genes and pathways in Alzheimer's disease: moving towards precision interventions. **Mol Neurodegener**, [s.l.], 2021, v. 16, n. 1. Apr, 2021. DOI:

10.1186/s13024-021-00452-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33926499/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

SHEN, L.; JIA, J. An overview of genome-wide association studies in Alzheimer's disease. **Neurosci Bull**, [s.l.], 2016, v. 32, n. 2, p. 183-190. Apr, 2016. DOI: 10.1007/s12264-016-0011-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810783/>. Acesso em: 24 jun. 2023.

SHEN, W. *et al.* Tea consumption and cognitive impairment: a cross-sectional study among chinese elderly. **PLoS One**, [s.l.], 2015, v. 10, n. 9. Sep, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0137781. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26359663/>. Acesso em: 16 set. 2023.

SILVA, A. R. T. *et al.* Repair of oxidative DNA damage, cell-cycle regulation and neuronal death may influence the clinical manifestation of Alzheimer's disease. **PloS One**, [s.l.], 2014, v. 9, n. 6. Jun, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0099897. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936870/>. Acesso em: 22 abr. 2023.

SOLANKI, I. *et al.* Flavonoid-based therapies in the early management of neurodegenerative diseases. **Adv. Nutr**, [s.l.], 2015, v. 6, n.1, p. 64-72. Jan, 2015. DOI: 10.3945/an.114.007500. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25593144/>. Acesso em: 07 set. 2023.

SOLFRIZZZI, V. *et al.* Relationships of dietary patterns, foods, and micro and macronutrients with Alzheimer's disease and late-life cognitive disorders: a systematic review. **J Alzheimers Dis**, [s.l.], 2017, v. 59, n. 3, p. 815-849. Jul, 2017. DOI: 10.3233/JAD-170248. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697569/>. Acesso em: 08 jul. 2023.

SONG, Y. *et al.* Targeted mitochondrial epigenetics: a new Direction in Alzheimer's disease treatment. **Int J Mol Sci**, [s.l.], 2022, v. 23, n. 17. Aug, 2022. DOI: 10.3390/ijms23179703. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36077101/>. Acesso em: 10 jun. 2023.

STANLEY, M.; MACAULEY, S. L.; HOLTZMAN, D. M. Changes in insulin and insulin signaling in Alzheimer's disease: cause ou consequence? **J Exp Med**, [s.l.], 2016, v. 213, n. 8, p. 1375-1385. Jul, 2016. DOI: 10.1084/jem.20160493. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27432942/>. Acesso em: 10 jun. 2023

STEPHEN, R. **The finnish geriatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability** (FINGER): Findings from the structural brain MRI sub-study. Kuopio: University of Eastern Finland. Dissertations in Health Sciences. 2020, 158p.

SUN, Y.Y.; WANG, Z.; HUANG, H. C. Roles of ApoE4 on the Pathogenesis in Alzheimer's Disease and the Potential Therapeutic Approaches. **Cell Mol Neurobiol**, [s.l.], 2023, v. 43, n. 7, p. 3115-3136. May, 2023. DOI: 10.1007/s10571-023-01365-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37227619/>. Acesso em: 24 jun. 2023.

SMALL, G. W. *et al.* Memory and brain amyloid and tau effects of a bioavailable form of curcumin in non-demented adults: a double-blind, placebo-controlled 18-month trial. **Am J Geriatr Psychiatry**, [s.l.], 2018, v. 26, n. 3, p. 266-277. Mar, 2018. DOI: 10.1016/j.jagp.2017.10.010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246725/>. Acesso em: 01 jul. 2023.

UNITED NATIONS. **World Population Prospects 2022**: summary of results. New York: Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2022. Disponível em: <https://www.un.org/development/desa/pd/content/World-Population-Prospects-2022>. Acesso em: 10 dez. 2022.

VACHER, M. *et al.* Assessment of a polygenic hazard score for the onset of pre-clinical Alzheimer's disease. **BMC Genomics**, [s.l.], 2022, v. 23, n. 1. May, 2022. DOI: 10.1186/s12864-022-08617-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35619096/>. Acesso em: 03 jun. 2023.

WIECKOWSKA-GACEK, A. *et al.* Western Diet Induces Impairment of Liver-Brain Axis Accelerating Neuroinflammation and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. **Ageing Res Rev**, [s.l.], 2021, v. 70. Sep, 2021. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101397. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34214643/>. Acesso em: 14 jul. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on the public health response to dementia**. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344701/9789240033245-eng.pdf>. Acesso em: 01 abr. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Ageing and Health. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. Acesso em 04 fev. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dementia. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em: 11 fev. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The global dementia observatory. Disponível em: <https://globaldementia.org/en>. Acesso em: 11 fev. 2023.

YANCKELLO, L. M. *et al.* Apolipoprotein E genotype-dependent nutrigenetic effects to prebiotic inulin for modulating systemic metabolism and neuroprotection in mice via gut-brain axis. **Nutr Neurosci**, [s.l.], 2022, v. 25, n. 8, p. 1669-1679. Aug, 2022. DOI: 10.1080/1028415X.2021.1889452. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33666538/>. Acesso em: 07 set. 2023.