

CZY CZERWONE WINO I ZDROWY STYL ŻYCIA CHRONIĄ PRZED DEMENCJĄ?

prof. dr hab. med. Władysław Sinkiewicz

Akademia Kujawsko-Pomorska

e-mail: w.sinkiewicz@akp.bydgoszcz.pl, <https://orcid.org/0000-0001-9390-7258>

Streszczenie: W społeczeństwach wysoko uprzemysłowionych obserwujemy stały wzrost oczekiwanej długości życia, co wynika zarówno z rozwoju nowoczesnej medycyny, jak i popularyzacji prozdrowotnego stylu życia. Niestety, przedłużanie wieku niesie ze sobą wzrastającą liczbę problemów zdrowotnych. Z chorób cywilizacyjnych, których obawiamy się najbardziej w starości jest otępienie umysłowe, które występuje w dwóch postaciach - jako choroba Alzheimera (50-75% przypadków otępienia) oraz jako demencja pochodzenia naczyniowego. W krajach rozwiniętych częstość występowania demencji zwiększa się z wiekiem: od około 1% u osób w wieku 60-64 lat, do ponad 40% u pacjentów w wieku 80 lat i powyżej. Wieloletnie badania prospektywne pozwoliły wyodrębnić istotne dla rozwoju otępienia czynniki ryzyka, do których, poza wiekiem należą: płeć żeńska, niski poziom wykształcenia, obciążenie chorobami układu sercowo naczyniowego oraz nosicielstwo genotypu APOE4.

Jak na razie, medycyna nie dysponuje skutecznym leczeniem przyczynowym. Chorobie można przynajmniej częściowo zapobiegać, gdyż sprzyjają jej te same czynniki, które zwiększają ryzyko zawału serca lub udaru mózgu, a więc nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, wysoki poziom cholesterolu i glukozy we krwi oraz nadwaga i otyłość. Z większości dużych badań populacyjnych i metaanaliz wynika, że ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i centralnego układu nerwowego u osób pijących umiarkowane ilości alkoholu, jest niższe, jeżeli wśród spożywanych trunków dominuje wino, zwłaszcza czerwone. Obok rodzaju alkoholu, kolejnym istotnym czynnikiem decydującym o skutkach zdrowotnych dla mózgu jest wzorzec konsumpcji, czyli jak często i w jakich ilościach alkohol jest spożywany. Polifenole zawarte w winie poza właściwościami antyoksydacyjnymi i przeciwzapalnymi, zwiększają zawartość tlenu azotu w komórkach śródbłonna naczyniowego i obniżają syntezę endoteliny-1, przeciwdziałając w ten sposób rozwojowi miażdżycy istotnej w rozwoju demencji naczyniowej, jak również choroby Alzheimera. Zawarte w winie polifenole wpływają także pozytywnie na ekspresję genów i kodowanych przez nie białek mózgu. Na chorobę Alzheimera rzadziej chorują osoby z wyższym wykształceniem i aktywne intelektualnie, nastawione na różnorodność bodźców umysłowych i emocjonalnych, aktywne społecznie i fizycznie oraz preferujące wino spośród trunków alkoholowych.

Słowa kluczowe: czerwone wino, alkohol, demencja, choroba Alzheimera, polifenole.

Demencja problem cywilizacyjny i społeczny XXI wieku

W społeczeństwach wysoko uprzemysłowionych obserwuje się stały wzrost oczekiwanej długości życia, co wynika zarówno z rozwoju nowoczesnej medycyny, jak i popularyzacji prozdrowotnego stylu życia. Niestety, przedłużanie wieku niesie ze sobą wzrastającą liczbę problemów zdrowotnych. Z chorób cywilizacyjnych, których obawiamy się najbardziej w starości jest otępienie umysłowe, które występuje w dwóch postaciach - jako choroba Alzheimera (AD) (50-75% przypadków otępienia) oraz jako demencja pochodzenia naczyniowego (VaD). W krajach rozwiniętych częstość występowania demencji zwiększa się z wiekiem: od około 1% u osób w wieku 60-64 lat, do ponad 40% u pacjentów w wieku 80 lat i powyżej. Ocenia się, że na świecie choruje na chorobę Alzheimera ok. 50 mln osób, w Polsce liczbę osób z otępieniem ocenia się na 300-500 tys. Ze względu na starzenie się społeczeństw w krajach uprzemysłowionych zakłada się, że liczba chorych do roku 2050 ulegnie potrojeniu¹. Wieloletnie badania prospektywne pozwoliły wyodrębnić istotne dla rozwoju otępienia czynniki ryzyka, do których, poza wiekiem należą: płeć żeńska, niski poziom wykształcenia, obciążenie chorobami układu sercowo naczyniowego oraz nosicielstwo genotypu APOE4, które zwiększa ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera czterokrotnie. Istotnym elementem obciążającym jest chroniczne, ciężkie nadużywanie alkoholu, zwłaszcza w młodym i średnim wieku zwiększające podwójnie ryzyko uszkodzenia centralnego układu nerwowego².

Pocieszające jest, że chorobie Alzheimera można, przynajmniej częściowo, zapobiegać. Z obserwacji wynika, że AD występuje rzadziej u osób przyjmujących leki obniżające poziom cholesterolu, leki przeciwnadciśnieniowe i niesterydowe leki przeciwzapalne (NSAIDs). Badania kliniczne nad zastosowaniem NSAIDs u pacjentów z AD nie potwierdziły jednak, by preparaty z tej grupy przyczyniały się do poprawy funkcji poznawczych³.

W dużych badaniach populacyjnych potwierdzono istotną rolę czynników związanych ze stylem życia, w tym ćwiczeń intelektualnych, fizycznych oraz diety. Częstość występowania AD jest niższa w społeczeństwach stosujących dietę śródziemnomorską, bogatą w ryby, owoce, warzywa, oliwę z oliwek i wino⁴. Meta-analiza badań obejmujących łącznie ponad 1,5 miliona uczestników wykazała, że ze stosowaniem takiej diety wiąże się około 13% spadek ryzyka demencji⁵. Natomiast wyniki badań interwencyjnych przeprowadzonych wśród osób starszych zamieszkających w Nowym Jorku sugerują, że

- 1 GBD DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390: 1260-1344.
- 2 G. Livingston, A. Sommerlad, V. Orgeta et al. *Dementia prevention, intervention and care*, *Lancet*, 2017; 390: 2673-27343.
- 3 ADAPT research group, *Cognitive function over time in the Alzheimer disease Anti inflammatory prevention trial (ADAPT)*, *Arch. Neurology*. 2008;65:896-905.
- 4 N. Scarmeas, J.A. Luchsinger, N. Schupf, A.M. Brickman, S. Cosentino, M.X. Tang, Y. Stern. *Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease*, *JAMA*, 2009; 302(6):627-37; N. Scarmeas, Y. Stern, R. Mayeux, J.J. Manly, N. Schupf, J.A. Luchsinger, *Mediterranean diet and mild cognitive impairment*, *Arch Neurol*. 2009;66(2):216-25.
- 5 F. Sofi, F. Cesari, R. Abbate, G.F. Gensini, A. Casini. *Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis*. *BMJ*. 2008;11;337.

dieta śródziemnomorska odpowiada za 40% spadek ryzyka AD i zmniejszenie ryzyka zgonu pacjentów z tą chorobą o około 35%⁶. W badaniu kohortowym Three-City Cohort Study, obejmującym 8 085 Francuzów w wieku 65 lat i powyżej, w trakcie 4-letniego okresu obserwacji odnotowano, że regularne spożywanie owoców i warzyw, ryb oraz olejów bogatych w kwasy tłuszczowe omega-3 zmniejszało ryzyko demencji, w tym AD, o 38-54%⁷. Również w dużym badaniu kohortowym PAQUID, przeprowadzonym wśród mieszkańców południowo-zachodniej Francji, spożywanie raz w tygodniu ryb i owoców morza skutkowało istotnym spadkiem ryzyka względnego demencji [RR] 0,66⁸.

Wykazano również, że regularny codzienny dodatek do 100 ml wina, 10 gramów czekolady i 200 ml herbaty, zwłaszcza zielonej, poprawiał funkcje poznawcze u poddanych analizie 2031 mieszkańców Norwegii w wieku 70-74 lat⁹.

Czy wzorzec konsumpcji alkoholu ma znaczenie w profilaktyce demencji?

Aktualnie uważa się, że ryzyko rozwoju chorób układu krążenia u osób pijących umiarkowane ilości alkoholu jest niższe, jeśli wśród spożywanych trunków dominuje wino, a nie piwo¹⁰. Również ryzyko zgonu, szczególnie z powodu choroby wieńcowej, jest niższe wśród osób, które preferują wino, a nie piwo czy napoje spirytusowe¹¹. Nie wiadomo jednak, czy za wspomniany spadek ryzyka odpowiadają specyficzne składniki wina, czy też wzorzec jego konsumpcji lub charakterystyki pijących je osób. W wielu badaniach populacyjnych wykazano, że osoby pijące wino cechują się zdrowszym stylem życia niż konsumenci piwa czy napojów spirytusowych. Do konsumentów wina częściej należą kobiety, osoby z wykształceniem wyższym, niepalące i pijące umiarkowane ilości alkoholu¹². W przypadku demencji wino wydaje się zmniejszać ryzyko zachorowania bardziej niż piwo czy napoje spirytusowe¹³.

Obok rodzaju alkoholu, kolejnym istotnym czynnikiem decydującym o jego

- 6 N. Scarmeas, J.A. Luchsinger, R. Mayeux, Y. Stern, *Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality*, Neurology, 2007;69(11):1084-93.
- 7 P. Barberger-Gateau, C. Raffaitin, L. Letenneur, *Dietary patterns and risk of dementia: The Three-City Cohort Study*, Neurology, 2008;69:1921-1930.
- 8 S. Larrieu, L. Letenneur, C. Helmer, J.F. Dartigues, P. Barberger-Gateau, *Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort*, J Nutr Health Aging, 2004;8(3):150-4.
- 9 E. Nurk, H. Refsum, C.A. Drevon, G.S. Tell, H.A. Nygaard, K. Engedal, A.D. Smith, *Intake of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance*, J. Nutr. 2009;139(1):120-7.
- 10 ADAPT research group, *Cognitive function over time in the Alzheimer disease Anti inflammatory prevention trial (ADAPT)*, Arch. Neurology, 2008;65:896-905.
- 11 A. Di Castelnuovo, S. Costanzo, V. Bagnardi, M.B. Donati, L. Iacoviello, G. de Gaetano, *Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies*, Arch Intern Med, 2006;166(22):2437-45.
- 12 M. Bobak, M. Marmot, *Wine and heart disease: a statistical approach*, In: M. Sandler, M. Pinder, editors. *Wine. A Scientific Exploration*, London: Taylor and Francis, 2003. p. 92-107.
- 13 T. Truelsen, D. Thudium, M. Grønbaek, *Copenhagen City Heart Study. Amount and type of alcohol and risk of dementia: the Copenhagen City Heart Study*, Neurology, 2002;59(9):1313-19; R. Peters, J. Peters, J. Warner, N. Beckett, C. Bulpitt, *Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review Age Ageing*, 2008;37(5):505-12; L. Letenneur, *Moderate alcohol consumption and risk of developing dementia in the elderly: the contribution of prospective studies*, Ann Epidemiol. 2007;17:S43-S45.

skutkach zdrowotnych jest wzorzec konsumpcji, czyli jak często i w jakich ilościach jest spożywany alkohol, zwłaszcza że pojęcia niskiej, umiarkowanej i nadmiernej konsumpcji tego trunku często mają charakter niezbyt ściśle określony. Istotnym problemem w badaniach epidemiologicznych okazuje się również uśrednienie wielkości spożycia alkoholu: czy średnia konsumpcja osoby wypijającej jedną porcję alkoholu każdego dnia będzie taka sama, jak uczestnika spożywającego siedem porcji w ciągu jednego dnia tygodnia i powstrzymującego się od picia w pozostałe? Jest to o tyle ważne pytanie, gdyż skutki zdrowotne obu wzorców konsumpcji są diametralnie różne. W wielu badaniach wykazano, że dla ujawnienia korzystnych efektów alkoholu istotne jest jego codzienne spożycie. Mukamal i wsp. dowiedli, że u mężczyzn z chorobą niedokrwienną serca (CHD) najniższe ryzyko zawału mięśnia sercowego występuje przy spożywaniu alkoholu 3-4 razy w tygodniu, a w profilaktyce udaru niedokrwiennego najbardziej korzystnym napojem jest czerwone wino¹⁴. Z drugiej strony wiadomo, że ciągłe picie podwaja ryzyko zgonu z powodu zawału mięśnia sercowego¹⁵. Wydaje się, że podobna prawidłowość dotyczy demencji, gdyż w badaniu fińskich bliźniąt, ciągłe picie o różnym nasileniu zwiększało wyższe ryzyko AD od 3 do 10 razy¹⁶.

W większości badań populacyjnych picie umiarkowane definiuje się jako codzienne spożywanie dwóch standardowych porcji alkoholu, gdyż po przekroczeniu tej granicy stwierdza się często występowanie niekorzystnych skutków zdrowotnych¹⁷. Zwykle za niską i umiarkowaną konsumpcję uznaje się spożycie do trzech standardowych porcji alkoholu dziennie, przy czym granica ta zmienia się indywidualnie, w zależności od płci, wieku czy wzorców kulturowych. Istnieje też tendencja do obniżania granic picia bezpiecznego dla kobiet. Wreszcie, wiele osób, szczególnie nadużywających alkoholu, podaje nieprawdziwe dane na temat swojej konsumpcji, zaniżając w ten sposób populacyjny próg picia szkodliwego. W większości badań przeprowadzonych od czasu, kiedy ponad czterdzieści lat temu po raz pierwszy wykazano istnienie tego typu związku, zależność pomiędzy spożyciem wina a umieralnością z powodu chorób układu krążenia przyjmuje na wykresie kształt litery J¹⁸. Ryzyko zgonu wśród abstynentów i osób nadużywających alkoholu jest wyższe, niż wśród pijących alkohol sporadycznie lub z umiarkowaną częstotliwością.

Zawartość alkoholu w standardowych porcjach trzech głównych typów napojów alkoholowych jest podobna i wynosi około 15 ml lub 12,5 g czystego etanolu.

-
- 14 K.J. Mukamal, M.K. Jensen, M. Grønbaek, M.J. Stampfer, J.E. Manson, T. Pischon, E.B. Rimm. *Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men*, Circulation, 2005;112(10):1406-13; K.J. Mukamal, A. Ascherio, M.A. Mittleman, K.M. Conigrave, C.A. Camargo Jr., I. Kawachi, M.J. Stampfer, W.C. Willett, E.B. Rimm, *Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage*, Ann Intern Med. 2005;142(1):11-9.
 - 15 K.J. Mukamal, M. Maclure, J.E. Muller, M.A. Mittleman, *Binge drinking and mortality after acute myocardial infarction*, Circulation, 2005;112(25):3839-45.
 - 16 T. Järvenpää, J.O. Rinne, M. Koskenvuo, I. Räihä, J. Kaprio, *Binge drinking in midlife and dementia risk*, Epidemiology, 2005;16(6):766-71.
 - 17 A.L. Klatsky, *Wine, alcohol and cardiovascular disease*, In: M. Sandler, M. Pinder, editors. *Wine. A Scientific Exploration*. London: Taylor and Francis; 2003. p108-139.
 - 18 A.S. St Leger, A.L. Cochrane, F. Moore, *Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine*, Lancet, 1979 May 12;1(8124):1017-20.

Taka ilość alkoholu znajduje się w 120 ml (4 uncjowym) kieliszku wina o 12,5% zawartości alkoholu, w 360 ml (12 uncjowej) szklance piwa o 4% zawartości alkoholu, lub w 37,5 ml (1,25 uncjowym) kieliszku napoju spirytusowego o 40% zawartości alkoholu. Na rynku dostępne są napoje o bardzo różnej zawartości alkoholu, które pije się w naczyniach o różnej objętości. Jest to poważnym czynnikiem zakłócającym – tym bardziej, że większość konsumentów ocenia spożycie alkoholu właśnie przez pryzmat liczby przyjętych porcji. Ilościową ocenę spożycia alkoholu utrudnia jeszcze bardziej stosowanie w różnych krajach odmiennych kryteriów standardowej jednostki alkoholu. Najniższą standardową jednostkę alkoholu stosują Wielka Brytania i Irlandia (8 g), a dalej kolejno: Australia i Nowa Zelandia (10 g), Europa (12 g), Kanada i Stany Zjednoczone (około 14 g) oraz Japonia (19,75 g). W większości badań epidemiologicznych dotyczących związku spożycia alkoholu z występowaniem demencji, uczestników dzielono na grupy w zależności od dziennego spożycia alkoholu wyrażonego w gramach, przy czym jako picie umiarkowane przyjmowano 12-24 g etanolu dziennie, a jako lekką konsumpcję – mniej niż 12 g etanolu dziennie. Podobnie nie ma jednoznaczności w pojęciu „abstynent” – czy jest to osoba, która nigdy nie spożywała alkoholu, czy która piła alkohol w przeszłości?

Rola wina i zdrowego stylu życia w zapobieganiu demencji

Uzyskane w badaniach na ludziach dane dotyczące potencjalnych mechanizmów biologicznych związanych z ochronnym działaniem alkoholu, w tym wina, na demencję są nieliczne. Korzystne oddziaływanie alkoholu wykazano w badaniu Cardiovascular Health Study, w którym umiarkowane spożycie alkoholu, w ilości 1-6 porcji tygodniowo u osób starszych wiązało się z obniżeniem ryzyka miażdżycy tętnic szyjnych w porównaniu z grupą abstynentów¹⁹. W badaniu rotterdamskim, osoby starsze bez demencji, które spożywały niewielkie lub umiarkowane ilości alkoholu – od jednej porcji tygodniowo do jednej porcji dziennie, lub od jednej do mniej niż czterech porcji dziennie – w obrazie rezonansu magnetycznego (MRI) cechowały się znacznie mniej zaawansowanymi zmianami w istocie białej i mniejszą częstotliwością występowania zawałów mózgu w porównaniu z abstynentami i osobami nadużywającymi alkohol²⁰. W obrazie MRI, u abstynentów i osób nadużywających alkoholu będących nosicielami allelu APOE 4 stwierdzano też mniejsze objętości hipokampa i ciała migdałowatego niż u uczestników, którzy spożywali niewielkie lub umiarkowane ilości trunku.

Wyniki licznych badań laboratoryjnych potwierdzają od dawna, że również procesy zapalne mogą odgrywać rolę w rozwoju towarzyszących AD patologii w układzie nerwowym. Z przeglądu 17 dużych badań epidemiologicznych wynika, że zapalenie stawów i stosowanie leków przeciwzapalnych są potencjalnymi

-
- 19 K.J. Mukamal, R.A. Kronmal, M.A. Mittleman, D.H. O’Leary, J.F. Polak, M. Cushman, D.S. Siscovick, *Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in older adults: the Cardiovascular Health Study*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003;23(12):2252-9.
- 20 T. den Heijer, S.E. Vermeer, E.J. van Dijk, N.D. Prins, P.J. Koudstaal, C.M. van Duijn, A. Hofman, M.M. Breteler, *Alcohol intake in relation to brain magnetic resonance imaging findings in older persons without dementia*, *Am J Clin Nutr*, 2004;80(4):992-7.

czynnikami chroniącymi przed AD²¹. Długotrwałe stosowanie NSAIDs u ludzi skutkowało obniżeniem ryzyka AD o połowę, co potwierdziła meta-analiza 25 populacyjnych badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych²². Największe korzyści wydawały się być związane ze stosowaniem ibuprofenu. Jednak te korzystne oddziaływania nie zostały potwierdzone w trakcie badań klinicznych z randomizacją – prawdopodobnie z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji lub brak pogorszenia w grupie otrzymującej placebo²³.

W badaniach eksperymentalnych potwierdzono, że alkohol, w tym wino, może również wpływać bezpośrednio na funkcje poznawcze poprzez pobudzenie uwalniania acetylocholino w hipokampie²⁴. Niewiele jest natomiast danych na temat ewentualnych związków pomiędzy spożywaniem alkoholu a stosowaniem dostępnych obecnie terapii AD, ukierunkowanych na zwiększenie uwalniania acetylocholino.

Fakt, że w większości badań związku pomiędzy spożyciem alkoholu a ryzykiem wystąpienia demencji wino okazało się bardziej skuteczne niż alkohol ogółem, sugeruje istnienie różnic w mechanizmach oddziaływania biologicznego alkoholu i wina. W przeciwieństwie do piwa czy napojów spirytusowych, wino zawiera liczne polifenole uwalniane z winogron w procesie fermentacji. Większość polifenoli pod względem budowy chemicznej należy do flawonoidów (np. kwercetyna) i stilbenów (np. resweratrol) i wchodzi w skład naturalnych garbników i barwników antocyjanowych zawartych w owocach winogron²⁵. Wykazano, że zawartość polifenoli jest wyższa w winach czerwonych, niż w białych i różowych, z uwagi na ich większą ekstrakcję w procesie fermentacji. Ilość polifenoli może być również zróżnicowana w zależności od gatunku szczepu winnego i regionu geograficznego uprawy. Uważa się, że najwięcej polifenoli zawierają wina produkowane na małą skalę z antycznych szczepów uprawianych w regionie śródziemnomorskim, zwłaszcza na Sardinii (Cannennau de Sardegna) i w południowo-zachodniej Francji (Tannat)²⁶. Chociaż zawartość polifenoli w winie jest dość niska: od 250 mg/l w winie białym do 1500 mg/l w winie czerwonym, związki te są silnymi przeciwutleniaczami. Zawartość polifenoli zmniejsza się wraz ze starzeniem się wina, co jest argumentem za spożywaniem win młodych o dużej zawartości garbników w ramach profilaktyki CHD, udarów, cukrzycy i demencji, co zresztą jest praktykowane przez rodzimych mieszkańców regionów winiarskich.

- 21 P.L. McGeer, M. Schulzer, E.G. McGeer, *Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies*, *Neurology*, 1996;425-32.
- 22 A.J. de Craen, J. Gussekloo, B. Vrijnsen, R.G. Westendorp, *Meta-analysis of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of dementia*, *Am J Epidemiol*, 2005;161(2):114-20.
- 23 P.S. Aisen, K.A. Schafer, M. Grundman, E. Pfeiffer, M. Sano, K.L. Davis, M.R. Farlow, S. Jin, R.G. Thomas, L.J. Thal, *Alzheimer's Disease Cooperative Study. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial*, *JAMA*, 2003;289(21):2819-26.
- 24 E. Perry, M. Walker, J. Grace, R. Perry, *Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness?*, *Trends Neurosci*, 1999;22(6):273-80.
- 25 G.L. Creasy L. L. Creasy, *Grape derived flavonoids and stilbenes*, [In:] M. Sandler, M. Pinder, (eds), *Wine. A Scientific Exploration*. London: Taylor and Francis; 2003. p.199-227.
- 26 R. Corder, *The wine diet*. London. Little, Brown;2006.

Polifenole są silnymi przeciwutleniaczami oraz posiadają szereg właściwości, odgrywających rolę w profilaktyce AD i VaD. Z uwagi na niską zawartość polifenoli w winie, jest mało prawdopodobne, by ich działanie ochronne wynikało głównie z właściwości przeciwutleniających. Polifenole odgrywają ważną rolę we wzroście zawartości tlenu azotu w komórkach śródbłonna naczyniowego²⁷ i obniżeniu syntezy endoteliny-1²⁸, przeciwdziałając w ten sposób rozwojowi miażdżycy – istotnej składowej patogenezы VaD, a być może również AD. Doré wykazał, że zawarte w winie polifenole wpływają także na ekspresję genów i kodowanych przez nie białek mózgu. Opisany efekt wykracza poza bezpośrednie działanie przeciwutleniające polifenoli i występuje przy znacznie mniejszej dawce tych związków niż dostarczanej podczas spożycia umiarkowanych ilości wina²⁹.

Co na temat wpływu alkoholu, a zwłaszcza wina, na prewencję demencji mówią duże badania populacyjne? Wyniki badania przeprowadzonego wśród mieszkańców miejscowości Dubbo położonej na terenach wiejskich Nowej Południowej Walii wykazały, że, umiarkowane spożycie alkoholu obniża ryzyko demencji aż o 34%³⁰. Obok umiarkowanego spożycia alkoholu, kolejnym czynnikiem obniżającym ryzyko demencji w populacji mieszkańców Dubbo okazała się aktywność fizyczna. Z kolei nadużywanie alkoholu – w tym również wina – w formie ciągów alkoholowych zwiększało ryzyko demencji, zgodnie z wynikami badań fińskich – nawet 10-krotnie³¹. Inne badania populacyjne przeprowadzone w Finlandii potwierdziły natomiast, że umiarkowane spożycie alkoholu wiąże się ze znamienym spadkiem zagrożenia demencją³².

Meta-analiza 23 badań dowiodła, że niska lub umiarkowana konsumpcja alkoholu obniża znamiennie ryzyko demencji ogółem (o 38%, RR 0,63) oraz ryzyko wystąpienia AD (o 32%, RR 0,57)³³. Inne dane uzyskane w populacyjnych badaniach kohortowych i kliniczno-kontrolnych wskazują, że u osób regularnie spożywających umiarkowane ilości alkoholu, szczególnie wina – tak, jak ma to miejsce w diecie śródziemnomorskiej – ryzyko wystąpienia demencji, zarówno AD jak i VaD, jest niższe niż u abstynentów czy osób nadużywających alkoholu³⁴.

W badaniu prospektywnym PAQUID przeprowadzonym we Francji w regionie

-
- 27 N. Toda, K. Ayajiki, *Vascular actions of nitric oxide as affected by exposure to alcohol*. Alcohol. 2010 Jul-Aug;45(4):347-55. Epub 2010 Jun 2; J. Wallerath, D. Polco, H. Li, *Red wine increases the expression of human endothelial nitric oxide synthase*. J Am Coll Cardiol. 2003;41:471-478.
 - 28 R. Corder, J. A. Douthwaite, M. D. Lees N. Q. Khan, A. C. Viseu Dos Santos, E. G., Wood, M. J. Carrier. *Endothelin-1 synthesis reduced by red wine*. Nature. 2001;414(6866):863-4.
 - 29 S. Doré., *Unique properties of polyphenol stilbenes in the brain: more than direct antioxidant actions; gene/protein regulatory activity*. Neurosignals. 2005;14(1-2):61-70.
 - 30 L. A. Simons, J. Simons, J. McCallum, Y. Friedlander. *Lifestyle factors and risk of dementia: Dubbo Study of the elderly*. Med J Aust. 2006;184(2):68-70.
 - 31 T. Järvenpää, J. O. Rinne, M. Koskenvuo, I. Räihä, J. Kaprio. *Binge drinking in midlife and dementia risk*. Epidemiology. 2005;16(6):766-71.
 - 32 T. Anttila, E. L. Helkala, M. Viitanen, I. Kåreholt, L. Fratiglioni, B. Winblad, H. Soininen, J. Tuomilehto, A. Nissinen, M. Kivipelto. *Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study*.
 - 33 R. Peters, J. Peters, J. Warner, N. Beckett, C. Bulpitt, *Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review* Age Ageing. 2008;37(5):505-12.
 - 34 T. Truelsen, D. Thudium, M. Grønbaek. *Copenhagen City Heart Study. Amount and type of alcohol and risk of dementia: the Copenhagen City Heart Study*. Neurology. 2002;59(9):1313-19.

Bordeaux, gdzie czerwone wino jest głównym spożywanym alkoholem, często pitym codziennie obserwowano 3 777 uczestników w wieku 65 lat i powyżej w okresie trzech lat. W grupie osób pijących umiarkowane ilości alkoholu iloraz szans (OR) wystąpienia demencji lub AD wyniósł odpowiednio 0,19 i 0,28 w porównaniu do osób niepijących w ogóle. Efekt ochronny był słabiej wyrażony w grupie osób pijących niewielkie ilości alkoholu, w której dotyczył tylko AD (OR 0,55). Wszystkie wymienione różnice były znamienne statystycznie³⁵. Wyniki uzyskane w tym badaniu potwierdziło prospektywne badanie populacyjne przeprowadzone w Rotterdamie w Holandii., które dotyczyło 7 893-osobowej kohorty w wieku 55 lat i powyżej, obserwowanej przez okres sześciu lat. Niska i umiarkowana konsumpcja alkoholu (1-3 porcje dziennie) wiązała się z istotnym spadkiem ryzyka wystąpienia demencji ogółem (iloraz ryzyka [HR] 0,58) oraz VaD (HR 0,29). Więcej korzyści z picia alkoholu odnosili mężczyźni oraz nosiciele allelu 4 apolipoproteiny E (APOE 4). Nie stwierdzono istotnych różnic ryzyka w zależności od rodzaju spożywanego napoju alkoholowego. W innej ośmioletniej obserwacji dotyczącej 3 000 osób w wieku powyżej 65 lat zamieszkających w południowo-zachodniej Francji ryzyko wystąpienia demencji ogółem (RR 0,56) oraz AD (RR 0,53) było znamienne niższe wśród osób spożywających umiarkowane ilości wina³⁶.

Istnienie związku pomiędzy spożyciem alkoholu a występowaniem demencji potwierdziły również wyniki kilku innych prospektywnych badań kohortowych prowadzonych w różnych częściach świata. Ogólnokrajowym, populacyjnym Canadian Study of Health and Aging objęto 6 434 osoby w wieku 65 lat i powyżej, które obserwowano przez okres pięciu lat³⁷. Czynniki obniżającymi ryzyko zachorowania okazały się: stosowanie NSAIDs, spożycie wina i kawy oraz regularna aktywność fizyczna. Ze znamennym spadkiem ryzyka AD wiązało się spożywanie wina (OR 0,49) lub alkoholu ogółem (OR 0,68) przynajmniej raz w tygodniu. Podobnej zależności nie potwierdzono w przypadku piwa ani napojów spirytusowych. Trwające dwa lata, badanie prospektywne 2 632 osób w wieku 60 lat i powyżej, zamieszkających w Chongqing w Chinach, wykazało że – w porównaniu do abstynentów – ryzyko wystąpienia demencji wśród osób spożywających niewielkie lub umiarkowane ilości alkoholu (1-21 porcji tygodniowo dla mężczyzn, 1-14 porcji dla kobiet) jest znamienne niższe (RR 0,52)³⁸.

Związek pomiędzy spożyciem alkoholu a występowaniem demencji analizowano również w dwóch badaniach kliniczno-kontrolnych realizowanych w ramach dużych projektów dotyczących schorzeń układu sercowo-naczyniowego: amerykańskiego Cardiovascular Health Study, przeprowadzonego wśród mieszkańców stanów

35 J. M. Orgogozo, J. F. Dartigues, S. Lafont, L. Letenneur, D. Commenges, R. Salamon, S. Renaud, M. B. Breteler. *Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area*. Rev Neurol (Paris). 1997;153(3):185-92.

36 S. Larrieu, L. Letenneur, C. Helmer, J. F. Dartigues, P. Barberger-Gateau. *Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort*. J Nutr Health Aging. 2004;8(3):150-4.

37 J. Lindsay, D. Laurin, R. Verreault, R. Hébert, B. Helliwell, G. B. Hill, I. McDowell. *Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging*. Am J Epidemiol. 2002;156(5):445-53.

38 J. Deng, D. H. Zhou, J. Li, Y. J. Wang, C. Gao, M. Chen. *A 2-year follow-up study of alcohol consumption and risk of dementia*. Clin Neurol Neurosurg. 2006;108(4):378-83.

Kalifornia, Maryland, Północna Karolina i Pensylwania³⁹, oraz Copenhagen City Heart Study⁴⁰. Zależność pomiędzy konsumpcją alkoholu i ryzykiem demencji dla całej grupy ogółem przyjęła klasyczny kształt krzywej J, której najniższym punktem było spożycie 1-6 porcji alkoholu tygodniowo. Prawdopodobnie ta potwierdziła się w podgrupie mężczyzn, podczas gdy wśród kobiet ryzyko demencji było obniżone dla każdego poziomu spożycia alkoholu. W żadnej z podgrup spadek ryzyka demencji związany ze spożyciem alkoholu nie dotyczył nosicieli allelu APOE 4. Piwo i napoje spirytusowe nie wywierały istotnego efektu ochronnego niezależnie od poziomu ich tygodniowego spożycia. Ryzyko demencji były natomiast niższe, choć bez istotności statystycznej, w grupie osób spożywających 1-6 (HR 0,72) oraz więcej niż sześć porcji wina tygodniowo (HR 0,62).

Warto również przytoczyć wyniki prospektywnej 34-letniej obserwacji 1462 kobiet, mieszkanki Göteborga w wieku od 38 do 60 lat, oceniającej związek pomiędzy konsumpcją napojów alkoholowych a ryzykiem demencji. Konsumpcja wina stanowiła w tym badaniu istotny czynnik chroniący przed demencją (HR 0,6), przy czym zależność ta była najsilniej wyrażona w przypadku kobiet, które piły wyłącznie wino (HR 0,3). Gdy uczestniczki badania zostały podzielone na palące i niepalące, efekt ochronny wina okazał się najsilniejszy wśród palaczek. Dla porównania, konsumpcja napojów spirytusowych wiązała się w badanej grupie z nieznacznie podwyższonym ryzykiem demencji (HR 1,5). Nie stwierdzono natomiast żadnej zależności pomiędzy spożyciem piwa a występowaniem otępienia⁴¹.

Podsumowanie

Dowody z populacyjnych badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych wskazują, że regularne spożycie umiarkowanych ilości alkoholu wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia w podeszłym wieku deficytów poznawczych i demencji – szczególnie AD, a być może również VaD. Spożycie alkoholu może również spowalniać progresję zdolności poznawczych do AD. Korzyści związane z piciem alkoholu wydają się mniejsze u osób będących nosicielami allelu APOE 4. Najkorzystniejsze wydaje się spożywanie wina, w szczególności czerwonego, przy czym – szczególnie w przypadku zapobiegania deficytom poznawczym – pozytywne efekty jego konsumpcji są silniej wyrażone u kobiet.

Za bezpieczną dawkę alkoholu przyjęło się uważać 30 g alkoholu dziennie dla mężczyzn i 15 g dziennie dla kobiet, co w przeliczeniu odpowiada odpowiednio 2 kieliszkom i 1 kieliszкови 125 ml wina. Specyfika odwrotnej zależności pomiędzy konsumpcją umiarkowanych ilości alkoholu, zwłaszcza wina a występowaniem demencji sugeruje, że zależność ta może mieć nawet charakter przyczynowo-skutkowy. Oczywiście, jak to w nauce bywa, nie wszyscy badacze podzielają pogląd

39 Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults.

K. Mukamal, L. H. Kuller, A. L. Fitzpatrick, W. T. Longstreth, M. A. Mittleman, D. S. Siscovick. JAMA. 2003;289(11):1405-13.

40 T. Truelsen, D. Thudium, M. Grønbaek. *Copenhagen City Heart Study. Amount and type of alcohol and risk of dementia: the Copenhagen City Heart Study*. Neurology. 2002;59(9):1313-19.

41 K. Mehlig, I. Skoog, X. Guo, M. Schütze, D. Gustafson, M. Waern, S. Ostling, C. Björkelund, L. Lissner. *Alcoholic beverages and incidence of dementia: 34-year follow-up of the prospective population study of women in Goteborg*. Am J Epidemiol. 2008;167(6):684-91.

o takiej zależności, co więcej jako maksymalną dawkę niektórzy dopuszczają tylko 8 g alkoholu dziennie⁴².

Nie można jednak wykluczyć, że opisane w niniejszej pracy zależności są obarczone istotnym czynnikiem zakłócającym: osoby pijące wino mogą bowiem reprezentować inne wzorce behawioralne niż abstynenci czy konsumenci pozostałych napojów alkoholowych. Na wykresie, zależność pomiędzy spożyciem alkoholu a ryzykiem demencji ma zazwyczaj kształt litery J, której krótkie i długie ramię stanowią odpowiednio abstynencja i nadużywanie alkoholu. Wino wchodzi w skład diety śródziemnomorskiej, którą wraz z aktywnością fizyczną zalicza się do czynników o udokumentowanym działaniu profilaktycznym w stosunku do AD. Istnieje szereg mechanizmów biologicznych, którymi można tłumaczyć korzystne oddziaływanie alkoholu, w tym wina. Specyfika odwrotnej zależności pomiędzy konsumpcją umiarkowanych ilości alkoholu i występowaniem demencji sugeruje, że zależność ta może mieć charakter przyczynowo-skutkowy.

Najbardziej praktycznym sposobem ochrony mózgu jest jednak jego częsty trening umysłowy. Na chorobę Alzheimera rzadziej chorują osoby z wyższym wykształceniem oraz te, które są aktywne intelektualnie w podeszłym wieku. Prawdopodobnie wyższy poziom wymagań zwiększa aktywność neuronów, dzięki czemu w mózgu utrzymywane są rezerwy chroniące nas przed rozwojem demencji. W XXI wieku gimnastyka umysłu będzie równie ważna dla zdrowia jak uprawianie sportu.

Bibliografia

- ADAPT research group. *Cognitive function over time in the Alzheimer disease Anti inflammatory prevention trial (ADAPT)*. Arch. Neurology. 2008.
- Aisen P. S., Schafer K. A., Grundman M., Pfeiffer E. Sano M., Davis K. L., Farlow M. R., Jin S., Thomas R.G., Thal L.J.; *Alzheimer's Disease Cooperative Study. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial*. JAMA. 2003.
- Anttila T., Helkala E.L., Viitanen M., Kåreholt I., Fratiglioni L., Winblad B., Soininen H., Tuomilehto J., Nissinen A., Kivipelto M.; *Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study*. BMJ. 2004.
- Barberger-Gateau P., Raffaitin C., Letenneur L.; *Dietary patterns and risk of dementia. The Three-City Cohort Study*. Neurology. 2008.
- Bobak M., Marmot M.; *Wine and heart disease: a statistical approach*. In: Sandler M, Pinder M., editors. *Wine. A Scientific Exploration*. London: Taylor and Francis; 2003.
- Corder R.; *The wine diet*. London. Little, Brown; 2006.
- de Craen A.J., Gussekloo J., Vrijssen B., Westendorp R.G.; *Meta-analysis of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of dementia*. Am J Epidemiol. 2005.
- Creasy G.L., Creasy L.L., *Grape derived flavonoids and stilbenes*. In: Sandler M, Pinder M, editors. *Wine. A Scientific Exploration*. London: Taylor and Francis; 2003.
- Deng J., Zhou D.H., Li J., Wang Y.J., Gao C., Chen M.; *A 2-year follow-up study*

42 K. A. Welch. *Alcohol consumption and brain health*. BMJ 2017; 357: j2645.

- of alcohol consumption and risk of dementia.* Clin Neurol Neurosurg. 2006.
- Di Castelnuovo A., Costanzo S., Bagnardi V., Donati M.B., Iacoviello L., de Gaetano G.; *Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies.* Arch Intern Med. 2006.
 - Doré S.; *Unique properties of polyphenol stilbenes in the brain: more than direct antioxidant actions; gene/protein regulatory activity.* Neurosignals. 2005.
 - GBD DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017.
 - den Heijer T., Vermeer S.E., van Dijk E.J., Prins N.D., Koudstaal P.J., van Duijn C.M., Hofman A., Breteler M.M.; *Alcohol intake in relation to brain magnetic resonance imaging findings in older persons without dementia.* Am J Clin Nutr. 2004.
 - Järvenpää T., Rinne J.O., Koskenvuo M., Rähä I., Kaprio J.; *Binge drinking in midlife and dementia risk.* Epidemiology. 2005.
 - Klatsky A.L.; *Wine, alcohol and cardiovascular disease.* In: Sandler M, Pinder M, editors. Wine. A Scientific Exploration. London: Taylor and Francis; 2003.
 - Larrieu S., Letenneur L., Helmer C., Dartigues J.F., Barberger-Gateau P.; *Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort.* J Nutr Health Aging. 2004.
 - Letenneur L.; *Moderate alcohol consumption and risk of developing dementia in the elderly: the contribution of prospective studies.* Ann Epidemiol. 2007.
 - Lindsay J., Laurin D., Verreault R., Hébert R., Helliwell B., Hill G.B., McDowell I.; *Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging.* Am J Epidemiol. 2002;156(5):445-53.
 - Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. *Dementia prevention, intervention, and care.* Lancet. 2017.
 - McGeer P.L., Schulzer M., McGeer E.G.; *Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies.* Neurology. 1996.
 - Mehlig K., Skoog I., Guo X., Schütze M., Gustafson D., Waern M., Ostling S., Björkelund C., Lissner L.; *Alcoholic beverages and incidence of dementia: 34-year follow-up of the prospective population study of women in Goteborg.* Am J Epidemiol. 2008.
 - Mukamal K.J., Ascherio A., Mittleman M.A., Conigrave K.M., Camargo C.A. Jr, Kawachi I., Stampfer M.J., Willett W.C., Rimm E.B.; *Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage.* Ann Intern Med. 2005.
 - Mukamal K.J., Jensen M.K., Grønbaek M., Stampfer M.J., Manson J.E., Pischon T., Rimm E.B.; *Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men.* Circulation. 2005.
 - Mukamal K.J., Kronmal R.A., Mittleman M.A., O'Leary D.H., Polak J.F., Cushman M., Siscovick D.S.; *Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in older adults: the Cardiovascular Health Study.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003.

- Mukamal K.J., Kuller L.H., Fitzpatrick A.L., Longstreth W.T. Jr, Mittleman M.A., *Siscovick DS*. JAMA. 2003.
- Mukamal K.J., Maclure M., Muller J.E., Mittleman M.A.; *Binge drinking and mortality after acute myocardial infarction*. Circulation. 2005.
- Nurk E., Refsum H., Drevon C.A., Tell G.S., Nygaard H.A., Engedal K., Smith A.D.; *Intake of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance*. J. Nutr. 2009.
- Orgogozo J.M., Dartigues J.F., Lafont S., Letenneur L., Commenges D., Salamon R., Renaud S., Breteler M.B.; *Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area*. Rev Neurol (Paris). 1997.
- Perry E., Walker M., Grace J., Perry R.; *Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness?* Trends Neurosci. 1999.
- Peters R., Peters J., Warner J., Beckett N., Bulpitt C.; *Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review*. Age Ageing. 2008.
- Ruitenberg A., van Swieten J.C., Witteman J.C., Mehta K.M., van Duijn C.M., Hofman A., Breteler M.M.; *Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study*. Lancet. 2002.
- Scarmeas N., Luchsinger J.A., Mayeux R., Stern Y.; *Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality*. Neurology. 2007.
- Scarmeas N., Luchsinger J.A., Schupf N., Brickman A.M., Cosentino S., Tang M.X., Stern Y.; *Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease*. JAMA. 2009.
- Scarmeas N., Stern Y., Mayeux R., Manly J.J., Schupf N., Luchsinger J.A.; *Mediterranean diet and mild cognitive impairment*. Arch Neurol. 2009.
- Simons L.A., Simons J., McCallum J., Friedlander Y.; *Lifestyle factors and risk of dementia: Dubbo Study of the elderly*. Med J Aust. 2006.
- Sofi F., Cesari F., Abbate R., Gensini G.F., Casini A.; *Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis*. BMJ. 2008.
- St Leger A.S., Cochrane A.L., Moore F.; *Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine*. Lancet. 1979.
- Toda N., Ayajiki K.; *Vascular actions of nitric oxide as affected by exposure to alcohol*. Alcohol. Alcohol. 2010.
- Truelsen T., Thudium D., Grønbaek M.; *Copenhagen City Heart Study. Amount and type of alcohol and risk of dementia: the Copenhagen City Heart Study*. Neurology. 2002.
- Wallerath J., Polco D., Li H.; *Red wine increases the expression of human endothelial nitric oxide synthase*. J Am Coll Cardiol. 2003.
- Welch K.A.; *Alcohol consumption and brain health*. BMJ 2017.

DO RED WINE AND A HEALTHY LIFESTYLE PROTECT AGAINST DEMENTIA?

Summary: In highly industrialized societies, there has been a steady increase in life expectancy, due to both the development of modern medicine and the popularization of health-promoting lifestyles. Unfortunately, the extension of age brings with it an increasing number of health problems. Of the diseases of civilization, the most feared in old age is mental dementia, which occurs in two forms - as Alzheimer's disease (50-75% of dementia cases) and as dementia of vascular origin. In developed countries, the prevalence of dementia increases with age: from about 1% in people aged 60-64, to more than 40% in patients aged 80 and over. Long-term prospective studies have identified important risk factors for the development of dementia, which, in addition to age, include female gender, low education level, burden of cardiovascular disease and carrying the APOE4 genotype.

So far, medicine has no effective causal treatment. The disease is at least partially preventable, as it is favored by the same factors that increase the risk of heart attack or stroke, namely hypertension, nicotine use, high blood cholesterol and glucose levels, and overweight and obesity. Most large population-based studies and meta-analyses show that the risk of developing cardiovascular and central nervous system diseases in moderate drinkers is lower if wine predominates among the drinks consumed. In addition to the type of alcohol, another important factor determining the health effects on the brain is the consumption pattern, that is, how often and in what quantities alcohol is consumed. Polyphenols contained in wine, in addition to their antioxidant and anti-inflammatory properties, increase nitric oxide content in vascular endothelial cells and reduce endothelin-1 synthesis, thus counteracting the development of atherosclerosis important in the development of vascular dementia, as well as Alzheimer's disease. Polyphenols contained in wine also have a positive effect on the expression of genes and the brain proteins they encode. Alzheimer's disease is less common in people with higher education and intellectual activity, attuned to a variety of mental and emotional stimuli, socially and physically active, and who prefer wine among alcoholic beverages.

Key words: red wine, alcohol, dementia, Alzheimer's disease, polyphenols.