



prof. dr hab. n. med.
Władysław
Sinkiewicz
II Katedra i Klinika
Kardiologii
Collegium Medicum
w Bydgoszczy
Uniwersytetu
Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Czy wino chroni przed demencją?

Władysław Sinkiewicz

II Katedra i Klinika Kardiologii Collegium Medicum
w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Adres do korespondencji

Prof. dr hab. n. med. Władysław Sinkiewicz
II Katedra i Klinika Kardiologii Collegium Medicum
w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu
Szpital Uniwersytecki nr 2
ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz
e-mail: wsinkiewicz@cm.umk.pl

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (12): 90-95

Demencja jest jedną z chorób, których najbardziej obawiamy się w podeszłym wieku. Najczęstszą jego przyczyną jest choroba Alzheimera (AD), która odpowiada za 50-75% przypadków otępienia. Drugą najczęstszą postacią jest otępienie o etiologii naczyniowej (VaD) [1]. W krajach rozwiniętych częstość występowania tej choroby zwiększa się z wiekiem: od około 1% u osób w wieku 60-64 lat do ponad 40% u pacjentów w wieku ≥ 80 lat [2]. Ocenia się, że na świecie na chorobę Alzheimera choruje ok. 30 milionów osób, w Polsce ok. 200 tysięcy. Ze względu na starzenie się społeczeństw w krajach uprzemysłowionych zakłada się, że do 2050 roku liczba chorych z AD zwiększy się trzykrotnie. Statystyki będą prawdopodobnie jeszcze mniej korzystne w związku ze starzeniem się dużych populacji zamieszkałych na terenie Chin, Indii i Ameryki Łacińskiej.

Niestety, na razie nie dysponujemy skutecznym leczeniem przyczynowym, a leczenie objawowe AD obejmuje głównie podawanie inhibitorów cholinesterazy. Trwają również prace nad szczepionkami skierowanymi przeciwko nieprawidłowym białkom pojawiającym się w mózgu osób starszych. Statystyki pokazują jednak, że leki mogą opóźnić rozwój choroby o rok czy dwa lata, ale tylko jeśli zostaną podane we wczesnej fazie.

Istnieją doniesienia, że chorobie Alzheimera można, przynajmniej częściowo, zapobiegać. Z obserwacji wynika, że AD występuje rzadziej u osób przyjmujących statyny, leki przeciwnadciśnieniowe i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Badania kliniczne nad zastosowaniem NLPZ u pacjentów z AD nie potwierdziły jednak, by preparaty z tej grupy przyczyniały się do poprawy funkcji poznawczych [3].

W dużych badaniach populacyjnych potwierdzono istotną rolę czynników związanych ze stylem życia, w tym ćwiczeń intelektualnych, fizycznych oraz diety. Częstość występowania AD jest mniejsza w społeczeństwach stosujących dietę śródziemnomorską, bogatą w ryby, owoce, warzywa, oliwę z oliwek i wino [4,5]. Metaanaliza badań z udziałem łącznie ponad 1,5 miliona osób wykazała, że stosowanie takiej diety wiąże się z około 13% zmniejszeniem ryzyka demencji [6]. Natomiast wyniki badań interwencyjnych przeprowadzonych wśród osób starszych zamieszkałych w Nowym Jorku sugerują, że dieta śródziemnomorska odpowiada za 40% zmniejszenie ryzyka AD i 35% zmniejszenie ryzyka zgonu pacjentów z tą chorobą [7]. W badaniu kohortowym Three-City Cohort Study z udziałem 8085 mieszkańców Francji w wieku ≥ 65 lat w 4-letniej obserwacji odnotowano, że regularne spożywanie owoców i warzyw, ryb oraz olejów bogatych w kwasy tłuszczowe omega-3 zmniejszało ryzyko otępienia, w tym AD, o 38-54% [8]. Również

w dużym badaniu kohortowym PAQUID, przeprowadzonym wśród mieszkańców południowo-zachodniej Francji, spożywanie ryb i owoców morza raz w tygodniu skutkowało istotnym zmniejszeniem ryzyka względnego otępienia ([RR] 0,66) [9]. Wykazano również, że spożywanie codziennie 100 ml wina oraz 10 gramów czekolady i 200 ml herbaty, zwłaszcza zielonej, poprawiało funkcje poznawcze u poddanych analizie 2031 mieszkańców Norwegii w wieku 70-74 lat [10].

Czy wzorzec spożywania alkoholu ma znaczenie w zapobieganiu demencji?

Obecnie uważa się, że ryzyko rozwoju chorób układu krążenia u osób pijących umiarkowane ilości alkoholu jest mniejsze, jeśli wśród spożywanych trunków dominuje wino [3]. Również ryzyko zgonu, zwłaszcza z powodu choroby wieńcowej, jest mniejsze wśród osób, które preferują wino, a nie piwo czy napoje spirytusowe [11]. Nie wiadomo jednak, czy za wspomniany spadek ryzyka odpowiadają swoiste składniki wina, czy też wzorzec jego spożywania lub charakterystyka pijących je osób. W wielu badaniach populacyjnych wykazano, że osoby pijące wino cechują się zdrowszym stylem życia niż preferujący piwo czy napoje spirytusowe. Do zwolenników wina częściej należą kobiety, osoby z wykształceniem wyższym, niepalące i pijące umiarkowane ilości alkoholu [12]. W przypadku otępienia wino wydaje się zmniejszać ryzyko zachorowania bardziej niż piwo czy napoje spirytusowe [13-15].

Obok rodzaju alkoholu kolejnym istotnym czynnikiem decydującym o jego skutkach zdrowotnych jest wzorzec picia, czyli częstość i ilość spożywanego alkoholu, zwłaszcza że pojęcia małej, umiarkowanej i nadmiernej konsumpcji są często słabo określone. Istotnym problemem w badaniach epidemiologicznych okazuje się również uśrednienie ilości spożycia alkoholu: czy średnie spożycie alkoholu u osoby, która pije jedną porcję alkoholu każdego dnia, będzie takie samo jak osoby spożywającej siedem porcji w ciągu jednego dnia tygodnia? Jest to ważne pytanie, ponieważ skutki zdrowotne obu wzorców picia są diametralnie różne. W wielu badaniach wykazano, że alkohol działa korzystnie, jeśli jest spożywany codziennie w małych lub umiarkowanych dawkach. Mukamal i wsp. obserwowali, że u mężczyzn z chorobą niedokrwienną serca ryzyko zawału mięśnia sercowego było mniejsze, jeśli alkohol spożywany był 3-4 razy w tygodniu, a w profilaktyce udaru niedokrwiennego najbardziej korzystnym napojem okazało się czerwone wino [16,17]. Z drugiej strony wiadomo, że tzw. ciągi picia zwiększają dwukrotnie ryzyko zgonu z powodu zawału mięśnia sercowego [18]. Wydaje się, że podobna prawidłowość dotyczy również demencji. W fińskim badaniu z udziałem bliźniąt wykazano, że ciągi picia o różnym nasileniu zwiększały ryzyko AD 3-10 razy [19].

W większości badań populacyjnych picie umiarkowane definiuje się jako codzienne spożywanie dwóch standardowych porcji alkoholu, ponieważ większa ilość przyczynia się do częstego występowania niekorzystnych

następstw zdrowotnych [20]. Zwykle za małe i umiarkowane spożycie uznaje się picie do trzech standardowych porcji alkoholu dziennie, przy czym granica ta zależy od płci, wieku i wzorców kulturowych. Trzeba też podkreślić, że wiele osób, szczególnie nadużywających alkoholu, podaje nieprawdziwe informacje na temat ilości spożywanego alkoholu, zaniżając w ten sposób populacyjny próg picia szkodliwego. W większości badań przeprowadzonych w ciągu ostatnich 30 lat, czyli od czasu, gdy wykazano istnienie tego typu związku, zależność między spożyciem wina a umieralnością z powodu chorób układu krążenia przyjmuje kształt litery J [21]. Ryzyko zgonu wśród abstynentów i osób nadużywających alkoholu jest większe 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. 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. Ilościową ocenę spożycia alkoholu utrudnia 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 między spożyciem alkoholu a występowaniem demencji uczestników dzielono na grupy w zależności od dziennej spożycia alkoholu wyrażonego w gramach, przy czym jako picie umiarkowane przyjmowano 12-24 g etanolu dziennie, a jako małe – mniej niż 12 g etanolu dziennie. Podobnie nie ma zgodności w definiowaniu abstynenta – czy jest to osoba, która nigdy nie spożywała alkoholu, czy która piła alkohol w przeszłości?

Czy wino zapobiega demencji?

Jest niewiele danych z badań z udziałem ludzi na temat potencjalnych mechanizmów biologicznych związanych z ochronnym wpływem alkoholu, w tym wina, na otępienie. 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 abstynentów [22]. W badaniu rotterdamskim u starszych osób 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) zmiany w istocie białej stwierdzane w MR były znacznie mniej zaawansowane. Ponadto rzadziej stwierdzano u nich udary mózgu w porównaniu z osobami niepijącymi i nadużywającymi alkoholu [23]. W obrazie MR u abstynentów i osób nadużywających

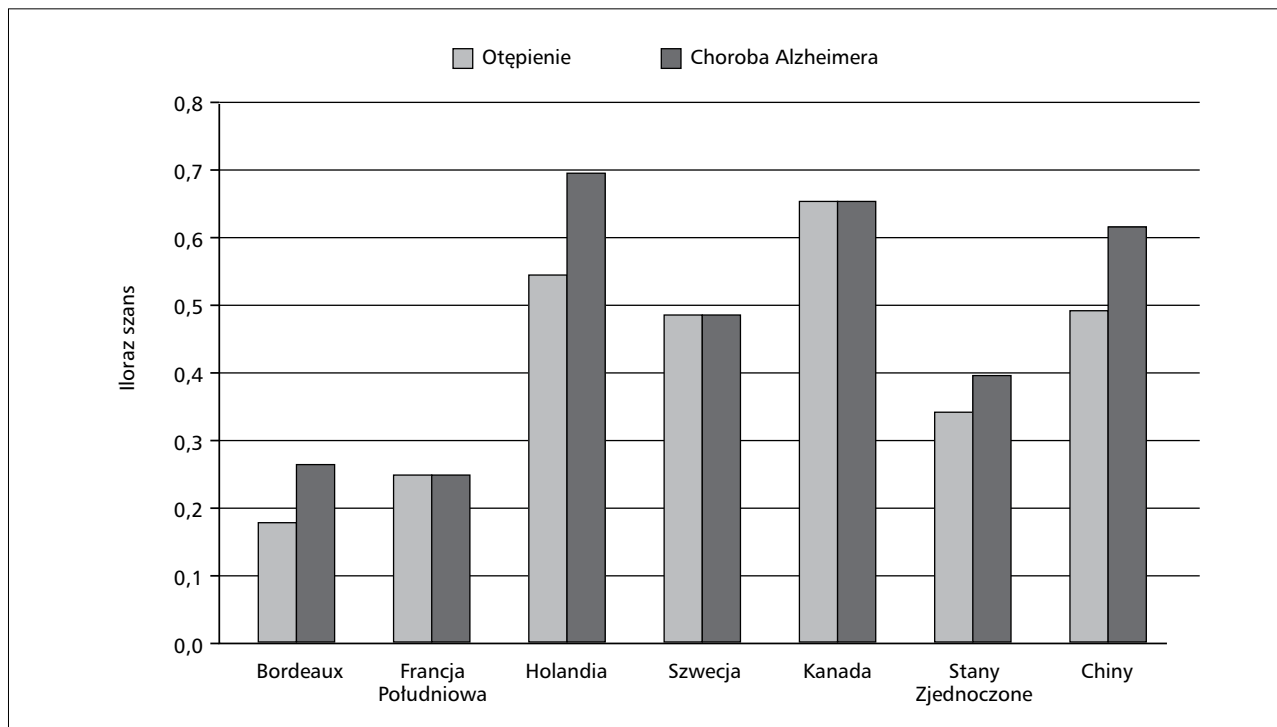
alkoholu będących nosicielami allelu 4 apolipoproteiny E (APOE4) stwierdzano też mniejsze objętości hipokampa i ciała migdałowatego niż u uczestników, którzy spożywali niewielkie lub umiarkowane ilości alkoholu.

Wyniki licznych badań laboratoryjnych potwierdzają, że procesy zapalne odgrywają rolę w rozwoju towarzyszących AD patologii w układzie nerwowym. Z przeglądu 17 dużych badań epidemiologicznych wynika, że stosowanie leków przeciwzapalnych z powodu zapalenia stawów może chronić przed AD [24]. Długotrwałe stosowanie NLPZ u ludzi zmniejszało ryzyko AD dwukrotnie, co potwierdziła metaanaliza 25 populacyjnych badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych [25]. Największe korzyści wydają się wynikać ze stosowania ibuprofenu. Nie zostały one jednak potwierdzone w randomizowanych badaniach klinicznych, co związane było prawdopodobnie z krótkim czasem obserwacji lub faktem, że w grupie otrzymującej placebo nie obserwowano pogorszenia funkcji poznawczych [26]. W badaniach eksperymentalnych potwierdzono, że alkohol, w tym wino, może również wpływać bezpośrednio na funkcje poznawcze poprzez pobudzanie uwalniania acetylocholiny w hipokampie [27]. Niewiele jest natomiast danych na temat ewentualnych związków między spożywaniem alkoholu a stosowaniem dostępnych obecnie terapii AD, ukierunkowanych na zwiększenie uwalniania acetylocholiny.

Większa skuteczność wina niż alkoholu ogółem w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia otępienia sugeruje istnienie różnic w mechanizmach oddziaływania biologicznego alkoholu i wina. W przeciwieństwie do piwa czy napojów spirytusowych wino zawiera liczne polifenole

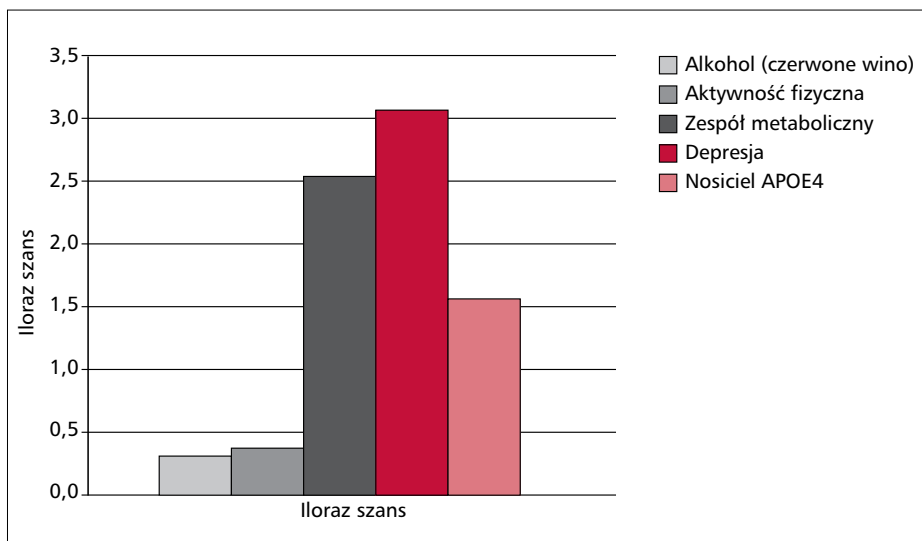
uwalniane z winogron w procesie fermentacji. Większość polifenoli pod względem budowy chemicznej należy do flawonoidów (np. kwercetyna) i stilbenów (np. resweratrol) i wchodzi w skład naturalnych garbników i barwników antocyjanianowych zawartych w owocach winogron [28]. Wiemy już, że zawartość polifenoli jest większa w winach czerwonych niż w białych i różowych z uwagi na ich większą ekstrakcję w procesie fermentacji. Zawartość polifenoli może być również różna 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 Sardynii (szczep cagnanau de sardegna) i w południowo-zachodniej Francji (szczep tannat), jak również szczepy pinot noir, merlot i cabernet sauvignon [29]. Mimo że zawartość polifenoli w winie jest mała (od 250 mg/l w winie białym do 1500 mg/l w winie czerwonym) związki te są silnymi antyoksydantami. Zawartość polifenoli zmniejsza się wraz ze starzeniem się wina, co jest argumentem za spożywaniem win młodych o dużej zawartości garbników w ramach profilaktyki choroby niedokrwiennej serca, udarów mózgu, cukrzycy i demencji, co zresztą jest praktykowane na co dzień przez mieszkańców regionów winiarskich.

Z uwagi na różną zawartość polifenoli w winie jest mało prawdopodobne, by ich działanie ochronne wynikało głównie z właściwości przeciwutleniających. Polifenole zwiększają stężenie tlenu azotu w komórkach śródbłonna naczyniowego [30,31] i zmniejszają syntezę endoteliny 1 [32], przeciwdziałając w ten sposób rozwojowi miażdżycy – istotnej składowej patogenezы VaD, a być



RYCINA 1

Ryzyko rozwoju otępienia u osób pijących umiarkowane dawki alkoholu w porównaniu z abstynentami. Na podstawie [1].



RYCINA 2

Danish case control study. Czynniki ryzyka a upośledzenie funkcji poznawczych u osób starszych. Na podstawie [1].

może również AD. Doré wykazał, że zawarte w winie polifenole wpływają także na ekspresję genów i kodowanych przez nie białek mózgu. Opisane działanie nie wynika jedynie z właściwości przeciwutleniających polifenoli i pojawia się przy znacznie mniejszej dawce tych związków niż dostarczana podczas spożycia umiarkowanych ilości wina [33].

Wpływ wina na demencję w świetle badań populacyjnych

Co na temat roli alkoholu, a zwłaszcza wina, w profilaktyce otępienia mówią duże badania populacyjne? Wyniki badania przeprowadzonego wśród mieszkańców miejscowości Dubbo położonej na terenach wiejskich Nowej Południowej Walii wykazały, że umiarkowane spożycie alkoholu zmniejsza ryzyko demencji aż o 34% [34]. 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 – zwłaszcza w postaci tzw. ciągów alkoholowych, zwiększało ryzyko otępienia, podobnie jak w badaniach fińskich, nawet dziesięciokrotnie [19]. Inne badania populacyjne przeprowadzone w Finlandii potwierdziły natomiast, że umiarkowane spożycie alkoholu wiąże się z istotnym zmniejszeniem zagrożenia demencją [35].

Z metaanalizy 23 badań wynika, że małe lub umiarkowane spożycie alkoholu istotnie zmniejsza ryzyko otępienia ogółem (o 38%, RR 0,63) i ryzyko wystąpienia AD (o 32%, RR 0,57) [14]. Inne dane uzyskane w populacyjnych badaniach kohortowych i kliniczno-kontrolnych wskazują, że u osób regularnie spożywających umiarkowane ilości alkoholu, szczególnie wina (jak w diecie śródziemnomorskiej), ryzyko wystąpienia otępienia, zarówno AD, jak i VaD, jest mniejsze niż u niepijących lub nadużywających alkoholu [13].

W badaniu prospektywnym PAQUID przeprowadzonym we Francji w regionie Bordeaux, w którym czerwone

ne wino jest głównym spożywanym alkoholem, trzyletnią obserwacją objęto 3777 uczestników w wieku ≥ 65 lat. W grupie osób pijących umiarkowane ilości alkoholu iloraz szans (OR) wystąpienia otępienia lub AD wyniósł odpowiednio 0,19 i 0,28 w porównaniu z osobami niepijącymi. Wpływ ochronny był słabiej wyrażony w grupie osób pijących tylko niewielkie ilości alkoholu (OR 0,55). Wszystkie wymienione różnice były istotne statystycznie [36]. Wyniki uzyskane w tym badaniu potwierdziło prospektywne 6-letnie badanie populacyjne przeprowadzone w Rotterdamie w Holandii, które objęło 7893 osoby w wieku ≥ 55 lat. Małe i umiarkowane spożycie alkoholu (1-3 porcje dziennie) wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia demencji ogółem (iloraz zagrożeń [HR] 0,58) oraz VaD (HR 0,29). Więcej korzyści z picia alkoholu odnosili mężczyźni oraz nosiciele allelu APOE4. Nie stwierdzono istotnych różnic ryzyka w zależności od rodzaju spożywanego napoju alkoholowego [36]. W innej, ośmioletniej obserwacji dotyczącej 3000 osób w wieku > 65 lat zamieszkałych w południowo-zachodniej Francji ryzyko wystąpienia otępienia ogółem (RR 0,56) oraz AD (RR 0,53) było istotnie mniejsze wśród osób spożywających umiarkowane ilości wina [9].

Związek między spożyciem alkoholu a demencją potwierdziły również wyniki kilku innych prospektywnych badań kohortowych prowadzonych w różnych częściach świata. Ogólnokrajowym populacyjnym Canadian Study of Health and Aging objęto 6434 osoby w wieku ≥ 65 lat, które obserwowano przez pięć lat [38]. Czynniki zmniejszającymi ryzyko zachorowania okazały się: stosowanie NLPZ, spożycie wina i kawy oraz regularna aktywność fizyczna. Spożywanie wina (OR 0,49) lub alkoholu ogółem (OR 0,68) przynajmniej raz w tygodniu wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka AD. Podobnej zależności nie potwierdzono w przypadku piwa i napojów spirytusowych. Prospektywne badanie z 2-letnim okresem obserwacji i udziałem 2632 osób w wieku ≥ 60 lat, zamieszkałych w Chongqing w Chinach, wyka-

zało, że – w porównaniu z abstynentami – ryzyko rozwoju otępienia wśród osób spożywających niewielkie lub umiarkowane ilości alkoholu (1-21 porcji tygodniowo dla mężczyzn, 1-14 porcji dla kobiet) było istotnie mniejsze (RR 0,52) [39].

Związek między spożyciem alkoholu a rozwojem demencji analizowano również w dwóch badaniach kliniczno-kontrolnych realizowanych w ramach dużych projektów dotyczących chorób układu krążenia: amerykańskiego Cardiovascular Health Study, prowadzonego wśród mieszkańców stanów Kalifornia, Maryland, Karolina Północna i Pensylwania [40], oraz Copenhagen City Heart Study [13]. Zależność między spożywaniem alkoholu a ryzykiem otępienia dla całej grupy przyjęła klasyczny kształt krzywej J, której najniższym punktem było spożycie 1-6 porcji alkoholu tygodniowo. Prawdliwość ta potwierdziła się w podgrupie mężczyzn, natomiast wśród kobiet ryzyko rozwoju otępienia było zmniejszone niezależnie od ilości spożywanego alkoholu. W żadnej z podgrup zmniejszenie ryzyka nie dotyczyło nosicieli allelu APOE4. Piwo i napoje spirytusowe nie wywierały istotnego wpływu ochronnego niezależnie od ich tygodniowego spożycia. Ryzyko rozwoju otępienia było natomiast mniejsze (choć nie osiągnęło 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 Goeteborga, w wieku 38-60 lat, oceniającej związek między spożywaniem napojów alkoholowych a ryzykiem rozwoju otępienia. W tym badaniu wino chroniło przed rozwojem otępienia (HR 0,6), przy czym zależność ta była najsilniej wyrażona w przypadku kobiet, które piły wyłącznie wino (HR 0,3). Gdy uczestniczki badania podzielono w zależności od wywiadu dotyczącego palenia, wpływ ochronny wina okazał się najsilniejszy wśród palaczek. Dla porównania spożywanie napojów spirytusowych wiązało się w badanej grupie z nieznacznie podwyższonym ryzykiem rozwoju otępienia (HR 1,5). Nie stwierdzono natomiast żadnej zależności między spożyciem piwa a demencją [41].

Podsumowanie

Dowody z badań populacyjnych wskazują, że regularne spożycie umiarkowanych ilości alkoholu wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia w podeszłym wieku zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia, zwłaszcza AD. Korzyści związane z piciem alkoholu wydają się mniejsze u osób będących nosicielami allelu APOE4. Najkorzystniejsze wydaje się spożywanie wina, zwłaszcza czerwonego, przy czym – w zapobieganiu zaburzeniom funkcji poznawczych – korzystny wpływ jest najsilniej wyrażony u kobiet.

Nie można jednak wykluczyć, że opisane w niniejszej pracy zależności są obarczone istotnymi czynnikami zakłócającymi, ponieważ osoby pijące wino częściej reprezentują inne prozdrowotne wzorce zachowań niż

abstynenci czy pijący inne napoje alkoholowe. Na wykresie zależność między spożyciem alkoholu a ryzykiem rozwoju otępienia 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 wiele mechanizmów biologicznych, którymi można tłumaczyć korzystne oddziaływanie alkoholu, w tym wina. Specyfika odwrotnej zależności między spożywaniem umiarkowanych ilości alkoholu a rozwojem demencji sugeruje, że może mieć ona charakter przyczynowo-skutkowy. Najpraktyczniejszym sposobem ochrony mózgu jest jednak jego używanie. Na chorobę Alzheimera rzadziej chorują osoby z wyższym wykształceniem oraz te, które są aktywne intelektualnie w podeszłym wieku. Prawdopodobnie wyższe wymagania zwiększają aktywność neuronów, dzięki czemu w mózgu utrzymywane są rezerwy chroniące nas przed rozwojem otępienia. W XXI wieku gimnastyka umysłu będzie równie ważna dla zdrowia jak uprawianie sportu.

Na razie nasz zawód i codzienna praca zapewniają odpowiedni systematyczny trening szarym komórkom. A kieliszek czerwonego wina do posiłku, jak należy sądzić z powyższego wywodu, okazuje się niezwykle korzystny.

Piśmiennictwo

1. Pinder RM. Does wine prevent dementia? *Int J Wine Res* 2009; 1: 41-52.
2. World Health Organisation. World Federation of Neurology. Atlas of Country Resources for Neurological Disorders. Geneva. WHO 2004.
3. ADAPT research group. Cognitive function over time in the Alzheimer disease. Anti inflammatory prevention trial (ADAPT). *Arch Neurology* 2008; 65: 896-905.
4. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2009; 302 (6): 627-637.
5. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, et al. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009; 66 (2): 216-225.
6. Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008; 11: 337.
7. Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, et al. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology* 200; 69 (11): 1084-1093.
8. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L. Dietary patterns and risk of dementia. The Three-City Cohort Study. *Neurology* 2008; 69: 1921-1930.
9. Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, et al. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging* 2004; 8 (3): 150-154.
10. Nurk E, Refsum H, Drevon CA, et al. 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): 120-127.
11. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med* 2006; 166 (22): 2437-2445.
12. Bobak M, Marmot M. Wine and heart disease: a statistical approach. W: Wine. A Scientific Exploration. Sandler M, Pinder M (red.). Taylor and Francis, Londyn 2003, str. 92-107.

13. 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; 59 (9): 1313-1319.
14. Peters R, Peters J, Warner J, et al. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing* 2008; 37 (5): 505-512.
15. Letenneur L. Moderate alcohol consumption and risk of developing dementia in the elderly: the contribution of prospective studies. *Ann Epidemiol* 2007; 17: S43-S45.
16. Mukamal KJ, Jensen MK, Grønbaek M, et al. Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. *Circulation* 2005; 112 (10): 1406-1413.
17. Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, et al. Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005; 142 (1): 11-19.
18. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, et al. Binge drinking and mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112 (25): 3839-3845.
19. Järvenpää T, Rinne JO, Koskenvuo M, et al. Binge drinking in midlife and dementia risk. *Epidemiology* 2005; 16 (6): 766-771.
20. Klatsky AL. Wine, alcohol and cardiovascular disease. W: *Wine. A Scientific Exploration*. Sandler M, Pinder M (red.). Taylor and Francis, Londyn 2003, str. 108-139.
21. St Leger AS, Cochran AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979; 1 (8124): 1017-1020.
22. Mukamal KJ, Kronmal RA, Mittleman MA, et al. Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (12): 2252-2259.
23. den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, et al. Alcohol intake in relation to brain magnetic resonance imaging findings in older persons without dementia. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (4): 992-997.
24. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996; 47(2): 425-432.
25. de Craen AJ, Gussekloo J, Vrijzen B, et al. Meta-analysis of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of dementia. *Am J Epidemiol* 2005; 161 (2): 114-120.
26. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289 (21): 2819-2826.
27. Perry E, Walker M, Grace J, et al. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci* 1999; 22 (6): 273-280.
28. Creasy GL, Creasy LL. Grape derived flavonoids and stilbenes. W: *Wine. A Scientific Exploration*. Sandler M, Pinder M (red.). Taylor and Francis, Londyn 2003, str. 199-227.
29. Corder R. *The wine diet*. Little Brown, Londyn 2006.
30. Toda N, Ayajiki K. Vascular actions of nitric oxide as affected by exposure to alcohol. *Alcohol Alcohol* 2010; 45 (4): 347-355.
31. Wallerath J, Polco D, Li H. Red wine increases the expression of human endothelial nitric oxide synthase. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 471-478.
32. Corder R, Douthwaite JA, Lees DM, et al. Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. *Nature* 2001; 414 (6866): 863-864.
33. Doré S. Unique properties of polyphenol stilbenes in the brain: more than direct antioxidant actions; gene/protein regulatory activity. *Neurosignals* 2005; 14 (1-2): 61-70.
34. Simons LA, Simons J, McCallum J, et al. Lifestyle factors and risk of dementia: Dubbo Study of the elderly. *Med J Aust* 2006; 184 (2): 68-70.
35. Anttila T, Helkala EL, Viitanen M, et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ* 2004; 329 (7465): 539.
36. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, et al. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris)* 1997; 153 (3): 185-192.
37. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JC, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet* 2002; 359 (9303): 281-286.
38. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (5): 445-453.
39. Deng J, Zhou DH, Li J, et al. A 2-year follow-up study of alcohol consumption and risk of dementia. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108 (4): 378-383.
40. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003; 289 (11): 1405-1413.
41. Mehlig K, Skoog I, Guo X, et al. 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): 684-691.