

GAWRYŚ, Agnieszka, CHOLEWA, Małgorzata Maria, KROMER, Agata, WILK, Joanna, CICHONŃ, Katarzyna, ZAPAŁA, Magdalena Alicja, ŁAPAJ, Monika, CHYĆKO, Małgorzata, ŚRODOŃ, Agnieszka and CZARNOTA, Julia. The effect of antioxidants on the course and prevention of Alzheimer's disease on the example of vitamin E. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;46(1):216-232. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.46.01.015>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45329>
<https://zenodo.org/record/8284693>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 25.07.2023. Revised:21.08.2023. Accepted: 25.08.2023. Published: 29.08.2023.

The effect of antioxidants on the course and prevention of Alzheimer's disease on the example of vitamin E

Agnieszka Gawryś (AG), Małgorzata Maria Cholewa (MMCh), Agata Kromer (AK), Joanna Wilk (JW), Katarzyna CichonŃ (KC), Magdalena Alicja Zapala (MAZ), Monika Łapaj (ML), Małgorzata Chyćko (MCh), Agnieszka ŚrodoŃ (AŚ), Julia Czarnota (JCz)

Agnieszka Gawryś

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie Al.
Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

<https://orcid.org/0000-0001-6756-7157>

agnieszkagawrys@vp.pl

Małgorzata Maria Cholewa

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie Al.
Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

<https://orcid.org/0009-0009-0402-9023>

malgorzatacholewa996@gmail.com

Agata Kromer

Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Al. Raławickie 1 20-059 Lublin

<https://orcid.org/0009-0002-2231-3027>

kromer.aga@gmail.com

Joanna Wilk

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie Al.
Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

<https://orcid.org/0000-0001-7425-2006>

wilk.joanna95@gmail.com

Katarzyna Cichoń

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie ul. Jaczewskiego 8 20-954 Lublin

<https://orcid.org/0009-0008-6965-3508>

katarzynaacichon@gmail.com

Magdalena Alicja Zapala

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, ul. Fryderyka Szopena 2,
35-055 Rzeszów

<https://orcid.org/0000-0003-3618-7228>

lenny9612@gmail.com

Monika Łapaj

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie Al.
Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

<https://orcid.org/0009-0005-0147-3226>

monikala1507@gmail.com

Małgorzata Chyćko

7 Szpital Marynarki Wojennej z Przychodnią im. kontradmirała profesora Wiesława Łasińskiego
w Gdańsku. ul. Polanki 117, 80-305 Gdańsk

<https://orcid.org/0000-0002-1515-6038>

malgorzatachycko@gmail.com

Agnieszka Środoń

Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Strzyżowie ul.700-lecia 1

38-100 Strzyżów

<https://orcid.org/0009-0008-0623-9852>

kliszczagnieszka@gmail.com

Julia Czarnota

Szpital Miejski im. Franciszka Raszei ul. Mickiewicza 2 60-834 Poznań

<https://orcid.org/0009-0009-9918-9168>

julia.czarnota1@gmail.com

ABSTRACT

Introduction and purpose of the work

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia. A small proportion of cases have a genetic etiology. Other factors that influence the development of Alzheimer's disease include old age, family history of the disease, head trauma, hypertension in middle age, excessive body weight, diabetes, as well as elevated plasma cholesterol levels. In the course of this disease, there is accumulation of β -amyloid and intracellular neurofibrillary tangles (NETs) phosphorylated tau. Oxidative stress is a significant factor influencing induction in the course of Alzheimer's disease. The aim of this study is to investigate the role of vitamin E on the course and prevention of Alzheimer's disease.

State of the knowledge

Currently, there is no known effective treatment or prevention of Alzheimer's disease. Given the properties of vitamin E, it seems reasonable to conduct research on its possible positive effects in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. Numerous studies have been conducted to determine the role of vitamin E supplementation in the course of this disease. Many of them have shown a positive effect of eating a diet rich in vitamin E or taking this vitamin in the form of supplements on slowing the rate of progression of the disease and reducing the risk of its onset. However, there are also studies in which the role of vitamin E has not been confirmed.

Summary

Due to its properties, vitamin E can be considered as a means to reduce the risk of developing and progressing Alzheimer's disease, but studies conducted so far are ambiguous on this issue. Further analysis should be carried out to confirm the efficacy of vitamin E in Alzheimer's disease.

Key words

Alzheimer's disease vitamin E oxidative stress

Epidemiologia i patogeneza choroby Alzheimerera

Choroba Alzheimerera jest najczęstszą przyczyną demencji. Na tę postać otępienia przypada od 60% do 80% ogółu przypadków demencji. Współcześnie na chorobę tę cierpi 50 milionów ludzi na świecie. Należy zauważyć również, że schorzenie to dotyka w sposób pośredni osoby z bliskiego otoczenia pacjenta [1,2]. Nieduża część ogółu przypadków choroby Alzheimerera ma podłoże genetyczne i związana jest z mutacjami genetycznymi dominującymi w trzech genach. Geny te kodują białko prekursorowe amyloidu (APP), prezenilinę 1 (PSEN1) oraz prezenilinę 2. U pacjentów, u których występują mutacje tego typu objawy kliniczne pojawiają się przed 65 r.ż. - postać choroby o wczesnym początku [1,3,4]. Natomiast do czynników, które mogą powodować rozwój choroby Alzheimerera o początku późnym zaliczamy podeszły wiek pacjenta, obciążenie genetyczne, rodzinne występowanie choroby, przebyty uraz głowy, nadciśnienie tętnicze w średnim wieku, nadmierna masa ciała, cukrzyca oraz podwyższone stężenie cholesterolu w osoczu krwi. [5,6].

W przebiegu tej choroby dochodzi do magazynowania pozakomórkowych blaszek β -amyloidu ($A\beta$), jak również wewnątrzkomórkowych splotów neurofibrylarnych (NFT) fosforylowanego tau. Zaburzona proteostaza β -amyloidu oraz tau, jest spowodowana w przeważającym stopniu stresem oksydacyjnym [7,8]. Przypuszcza się również, że β -amyloid bierze udział w indukcji stresu oksydacyjnego [9-12], mogącego powodować uszkodzenie oraz śmierć komórek [9]. Obecnie przyjmuje się, że w chorobie Alzheimerera stres oksydacyjny należy do głównych przyczyn dysfunkcji organelli komórkowych, jak również stanu zapalnego nerwów oraz, że zwiększone wytwarzanie cząsteczek reaktywnych form tlenu przyczyniają się do progresji choroby [8,13].

Wpływ stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego na ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera

W przebiegu choroby Alzheimera ważną kwestię stanowi stres oksydacyjny oraz stan zapalny. Stres oksydacyjny jest przyczyną peroksydacji lipidów w błonach komórkowych oraz zmian potranslacyjnych w strukturach białek budujących błony komórkowe, jak również powoduje zmiany w budowie kwasów nukleinowych [14-17]. Natomiast stan zapalny przyczynia się do aktywowania mikrogleju i astrocytów oraz zwiększenia poziomu czynników prozapalnych [18,19]. Również u osób z chorobą Alzheimera zauważono występowanie wysokiego poziomu cząsteczek zapalnych w mózgu oraz osoczu [17,19].

Stres oksydacyjny jest wywołany wzrostem poziomu reaktywnych form tlenu, procesy te prowadzą do zwyrodnienia neurodegeneracyjnego, które wywołane jest zapaleniem nerwów w przebiegu choroby Alzheimera. Zwiększone wytwarzanie reaktywnych form tlenu, w tym rodnika hydroksylowego, anionu ponadtlenkowego oraz nadtlenu wodoru powoduje progresję choroby Alzheimera [7,20]. Zaburzona proteostaza blaszek starczych beta amyloidu oraz tau jest w dużym stopniu spowodowana stresem oksydacyjnym [7,21]. Na jego zmniejszenie może wpłynąć dieta bogata w produkty o właściwościach antyoksydacyjnych, jak również stosowanie suplementów diety mających podobne działanie [22,23].

Reaktywne formy tlenu są wytwarzane przez czynniki egzogenne, jak również endogenne. Do endogennych czynników wpływających na powstawanie reaktywnych form tlenu możemy zaliczyć niektóre enzymy, związane z cytoplazmą oraz strukturami komórkowymi. Zgodnie z ostatnimi doniesieniami w komórkach człowieka możemy wyróżnić około 41 enzymów, które wytwarzają H₂O oraz O₂. Główną rolę w produkcji reaktywnych form tlen odgrywa transbłonowe białko NOX. Poza tym reaktywne formy tlenu są wytwarzane w strukturach komórkowych takich jak peroksysomy, mitochondria, retikulum endoplazmatyczne, czy błona komórkowa [8,24].

Obecne metody postępowania leczniczego w chorobie Alzheimera

W dzisiejszych czasach leczenie choroby Alzheimera przynosi ograniczone skutki oraz nie zapobiega chorobie [25]. Obecnie nie jest znana przynosząca pożądane rezultaty metoda leczenia bądź zapobiegania chorobie Alzheimera. Jedynie inhibitory acetylocholinoesterazy umożliwiają niewielkie polepszenie stanu pacjentów cierpiących z powodu tej choroby [9,26,27]. Ich

działanie polega na zwiększaniu ilości acetylocholino w mózgu dzięki, której możliwy jest przekaz informacji pomiędzy neuronami, co odgrywa ważną rolę w zachowaniu pamięci. Farmakologiczne leczenie choroby Alzheimera polega na spowalnianiu postępu utraty funkcji poznawczych, behawioralnych i psychologicznych pacjenta. Glutaminian należy do neuroprzekazników i spełnia funkcję w procesach powiązanych z zapamiętywaniem oraz uczeniem się. Zbyt duża ilość glutaminianu może przyczyniać się do śmierci neuronów. Leki antyglutaminergiczne wpływają na poziom glutaminianu poprzez niekompetycyjny efekt antagonistyczny receptorów N-metylo-D-asparaginianu (NMDA) [28].

Witamina E jako substancja o właściwościach antyoksydacyjnych w chorobie Alzheimera

Ze względu na fakt, że witamina E posiada silne właściwości przeciwutleniające, jak też chroni komórki organizmu przed negatywnym działaniem wolnych rodników są podstawy, aby związek ten zbadać w kierunku potencjalnych korzyści w leczeniu choroby Alzheimera [25].

Badania prospektywne przeprowadzone w ostatnich latach, pokazały, że jednym z czynników wpływających na ryzyko związane z wystąpieniem choroby Alzheimera jest ilość witaminy E w diecie [5]. Jest ona badana pod kątem jej ewentualnej pozytywnej roli w przebiegu choroby Alzheimera z powodu znacznych właściwości przeciwutleniających [29] oraz należy do najlepiej zbadanych przeciwutleniaczy biorąc pod uwagę działanie ochronne przeciwko chorobom neurodegeneracyjnym, w tym także chorobie Alzheimera [30]. Związek ten jest potrzebny do prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka z tego względu, że oprócz właściwości przeciwutleniające, pełni również funkcje przeciwzapalne oraz wpływa ochronnie na funkcje neuronów. Witamina E została wyizolowana z kielków pszenicy w roku 1936, natomiast zsyntetyzowano ją w roku 1938. Znajduje się przede wszystkim w olejach roślinnych, żółtkach jaj, roślinach strączkowych, orzechach oraz zielonych warzywach. Duże ilości tej witaminy zawierają kielki pszenicy [9]. Związek ten występuje w postaci czterech form tokoferoli i czterech form tokotrienoli, podzielonych dodatkowo na formy α , β , γ , δ [31]. Dzienna zalecana porcja witaminy E w formie α - tokoferolu wynosi 14,7 mg w przypadku osoby dorosłej oraz 18,7 mg w przypadku karmiącej matki [9,32]. Niski poziom witaminy E spotyka się rzadko, jednakże może mieć miejsce u osób cierpiących na zespół złego wchłaniania lipidów [9, 33]. U pacjentów cierpiących na chorobę Alzheimera potwierdzono wyraźnie mniejsze stężenia α -, β -, γ - i δ – tokoferolu oraz α - i δ – tokotrienolu w stosunku do osób bez choroby Alzheimera [31].

Stosowanie tokoferolu przez długi okres czasu wpływa na wzrost jego poziomu w mózgu, co poprawia skuteczność jego funkcji przeciwutleniających [9,34]. Spożycie produktów, zawierających związki, posiadające właściwości przeciwutleniające spowalnia tempo osłabiania funkcji poznawczych, jak również zmniejsza ryzyko rozwoju demencji [31,35]. Pacjenci, u których występowała łagodna lub umiarkowana postać choroby Alzheimera, którzy przyjmowali jednocześnie α -tokoferol w dawce 2000 IU/d oraz AChEI wykazano opóźnienie w progresji klinicznej choroby Alzheimera w porównaniu z grupą chorych przyjmujących placebo [36]. Warto również zauważyć, że nie stwierdzono, żeby witamina E pochodząca z suplementów diety przyczyniała się do samego zmniejszenia ryzyka rozwoju choroby Alzheimera. Witamina E występująca w suplementach zawiera wyłącznie α -tokoferol, natomiast nie znajdują się w nich formy witaminy E, które występują w pożywieniu [5,37]. Jest ona obecna m.in. w orzechach, nasionach, produktach pełnoziarnistych oraz zielonych warzywach liściastych. Witaminę tę w postaci tokoferoli oraz tokotrienoli możemy znaleźć również w awokado, mango, pomidorach, czerwonej papryce, czy szpinaku [5]. W jednej z analiz wykazano, że duże spożycie witaminy E powoduje spadek ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera o 26 % [38].

Badania na modelach mysich choroby Alzheimera wykazały związek pomiędzy niskim poziomem witaminy E a podwyższoną ekspresją genów powiązanych z chorobą Alzheimera, włącznie z genami biorącymi udział w regulacji apoptozy, neuroprzeżywalności oraz metabolizmu $A\beta$ [29,39]. Wskazano również, że witamina E wykazuje właściwości ochronne przed hiperfosforylowanym białkiem tau [39,40]. Kolejne badanie, w którym stwierdzono pozytywny wpływ witaminy E w zapobieganiu chorobie Alzheimera polegało na ocenie 815 osób w starszym wieku, u których nie odnotowano zaburzeń funkcji poznawczych. Czas, w którym obserwowano te osoby wynosił średnio 3,9 roku. W wyniku tego badania wykazano, że wyższe spożycie witaminy E pochodzącej z żywności było związane z mniejszym ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera, jednak te korzyści dotyczyły ludzi, którzy nie byli nosicielami allelu ApoE4 [39,41]. Podobne wnioski postawiono po przeprowadzeniu badania, w którym uczestniczyło 5395 osób. Ukazano w nim, że znaczne spożycie witaminy E jak również witaminy C miało związek z mniejszym ryzykiem choroby Alzheimera. Zjawisko to było szczególnie duże wśród osób palących i niezależne od obecności allelu ApoE4 [39,42]. Warto zauważyć, że jednoczesne stosowanie witaminy E i witaminy C wykazuje większe działanie przeciwutleniające niż przyjmowanie tych witamin osobno [43,44]. Również w badaniu Cache

County [44], w którym brało udział 5092 uczestników w starszym wieku, wskazano pozytywny wpływ znacznego spożycia witaminy E i witaminy C na zmniejszenie częstotliwości zachorowań na chorobę Alzheimera [44,45]. W badaniu Rotterdam Study, w którym wzięło udział 5393 osób bez objawów klinicznych demencji [46] również wykazano, że spożycie dużych ilości witaminy E oraz witaminy C w codziennej diecie może mieć pozytywny wpływ na obniżenie ryzyka zachorowania na chorobę Alzheimera [44, 46]. Natomiast w badaniu wykonanym przez Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project nie stwierdzono pozytywnego wpływu witaminy E oraz witaminy C na spadek ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera [44,47].

W innym badaniu również stwierdzono, że zwiększone spożycie pokarmów zawierających duże ilości witaminy E było powiązane z mniejszym pogorszeniem funkcji poznawczych u osób w starszym wieku [48,49]. Morris i in. [50] przeprowadzili analizę mającą na celu określenie, czy witamina E zawarta w produktach spożywczych lub pojedyncze tokoferole wywierają pozytywny rolę w ochronie przed pogorszeniem funkcji poznawczych. Wyniki tego doświadczenia ukazały, że większy udział produktów bogatych w witaminę E w diecie wiązał się z rzadszym występowaniem choroby Alzheimera, jak również wolniejszym obniżaniem zdolności poznawczych. W wyniku tych badań stwierdzono również, że jednoczesne przyjmowanie wielu form tokoferoli jest bardziej skuteczne w zapobieganiu chorobie Alzheimera niż przyjmowanie samego α -tokoferolu [48].

Witamina E jak również tokotrienole oraz tokoferole powodują hamowanie enzymów powiązanych z ryzykiem choroby Alzheimera, poprzez udział w powstawaniu stanu zapalnego nerwów i wywoływaniu stresu oksydacyjnego. Zaliczamy do nich m.in. COX2, 5LOX oraz oksydazę NADPH [13,51-53]. Witamina ta także powoduje aktywację PP2A, fosfatazę mającą duże znaczenie w homeostazie tau. Udowodniono też, że jej poziom jest obniżony w ośrodkowym układzie nerwowym u pacjentów z chorobą Alzheimera [54]. W osoczu stulatków, których funkcje poznawcze były na prawidłowym poziomie stwierdzono znaczne stężenie α -tokoferolu oraz witaminy A, [55,56] co z dużym prawdopodobieństwem miało pozytywny wpływ na ochronę przed stresem oksydacyjnym, który jest jednym z czynników wpływających na rozwój demencji i choroby Alzheimera [56]. Ponadto witamina E wpływa pobudzająco na układ odporności u ludzi starszych. Fakt ten ma istotne znaczenie w chorobie Alzheimera, gdyż w przebiegu tej choroby niejednokrotnie dochodzi do zaburzenia w

funkcjonowaniu systemu odpornościowego, czego przyczyną jest powstawanie reakcji zapalnych [57].

W przebiegu choroby Alzheimera stwierdza się także obniżone stężenie witaminy E w płynie mózgowo-rdzeniowym [58]. Tylko badanie Quinna i wsp. [58,59] nie dowiodło obniżonego poziomu α -tokoferolu w płynie mózgowo-rdzeniowy u pacjentów z chorobą Alzheimera. Należy zauważyć jednak, że większość uczestników tej analizy stosowała suplementy tej witaminy w dawce 400-2000 j. m. na dobę [58].

Należy zwrócić uwagę, że w niedużej liczbie badań nie wykazano powiązania pomiędzy spożyciem witaminy E a ryzykiem wystąpienia choroby Alzheimera. Jednym z tych badań jest analiza w ramach Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project, przeprowadzona z udziałem 980 uczestników. Wyniki tego doświadczenia nie wykazały, aby suplementacja witaminy E, jak również przyjmowanie jej z pożywieniem w sposób znaczący powodowały spadek ryzyka zachorowania na chorobę Alzheimera [38,60].

Warto też zauważyć, że czynniki krzepnięcia zależne od witaminy K – II, VII, IX oraz X są hamowane przez witaminę E w przypadku niedoboru witaminy K [61,62]. Powoduje to większe ryzyko krwawienia u pacjentów, którzy stosują leczenie przeciwzakrzepowe zależne od witaminy K [62,63]. Mimo badań potwierdzających pozytywny wpływ witaminy E w zapobieganiu i spowalnianiu postępu choroby Alzheimera, wpływ witaminy E na przebieg choroby Alzheimera jest wciąż niepewny, mimo licznych badań w tym zakresie [47]. Należy także pamiętać o działaniach niepożądanych mogących wystąpić przy długotrwałym, codziennym stosowaniu witaminy E. Wykazano, że spożywanie tej witaminy w dawkach przekraczających 400-800 mg może być przyczyną bólu i zawrotów głowy, wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, niewyraźnego widzenia, zaburzeń hormonalnych. U pacjentów z chorobami serca lub cukrzycą może ponadto powodować nasilenie objawów tych chorób [64-66]. Ponadto ze względu na przemiany biochemiczne, którym podlega witamina E w organizmie, przyjmowanie jej długotrwale, w dużych ilościach może prowadzić do nadmiernego obciążenia wątroby i nerek [66-68].

Z tego powodu ważne jest, aby stale kontrolować dawkę witaminy E jaką przyjmuje pacjent, w celu zniwelowania wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych [66].

Podsumowanie

Witamina E dzięki swoim właściwościom przeciwutleniającym i przeciwzapalnym może wykazywać obiecujące rezultaty w terapii, która spowalnia postęp choroby Alzheimera oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia tej choroby. Mimo licznych badań ukazujących pozytywne działanie tej witaminy w opisywanej jednostce chorobowej istnieją także analizy negujące te wyniki. W dużej ilości przeprowadzonych badań stwierdzono, że codzienne, wysokie spożycie witaminy E działa neuroprotekcynie, w pewnym stopniu chroniąc przed chorobą Alzheimera. Natomiast należy także zwrócić uwagę na działania uboczne mogące wystąpić w przypadku stosowania wysokich dawek tego związku. Z tego względu, aby jednoznacznie potwierdzić wpływ witaminy E na przebieg i ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera potrzebne są dalsze badania w tym zakresie.

Wkład autorski: Konceptualizacja, AG; metodologia, MMCh; pisanie – recenzja i redakcja, AK, JW, KC, MAZ; zasoby, MŁ, MCh, nadzór, AŚ, JCz

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

Oświadczenie o finansowaniu: Artykuł nie otrzymał dofinansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej: Nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie: Nie dotyczy.

Oświadczenie o dostępności danych: Nie dotyczy.

Oświadczenie o konflikcie interesów: Artykuł nie stanowi konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Rostagno AA. Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 21;24(1):107. doi: 10.3390/ijms24010107. PMID: 36613544; PMCID: PMC9820480.
2. Alzheimer's disease facts and figures in 2021. *Alzheimer's Dementia.* 2021, 17,327-406
3. Rostagno, A.; Holton, JL; Lashley, T; Revesz T.; Ghiso, J. . Cerebral amyloidosis: amyloid subunits, mutants and phenotypes. *Mole cell. The science of life.* 2010, 67, 581-600.

4. Karch, C.M.; Goate, AM Alzheimer's Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis. *Biol. Psychiatry*. 2015, 77, 43-51.
5. Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, Cooper J, de Jager CA, Erickson KI, Fraser G, Kesler S, Levin SM, Lucey B, Morris MC, Squitti R. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2014 Sep;35 Suppl 2:S74-8. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.033. Epub 2014 May 14. PMID: 24913896.
6. Bendlin, BB, Carlsson CM Gleason, CE, Johnson, SC, Sodhi, A., Gallagher, CL, Puglielli, L. Engelman, CD, Ries, ML Xu, G., Wharton, W., Asthana, S., 2010.
7. Beura SK, Dhapola R, Panigrahi AR, Yadav P, Reddy DH, Singh SK. Redefining oxidative stress in Alzheimer's disease: Targeting platelet reactive oxygen species for novel therapeutic options. *Life Sci*. 2022 Oct 1;306:120855. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120855. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35926591.
8. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chetelat G, Holtzman DM, B, T. Hyman, RA Nixon, DT Jones, Choroba Alzheimerera, *Nat. Ks. Dis. Podkłady*. 71 (7) (2021) 1 – 21, <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>, 2021.
9. Berman K, Brodaty H. Tocopherol (vitamin E) in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *CNS Drugs*. 2004;18(12):807-25. doi: 10.2165/00023210-200418120-00005. PMID: 15377170.
10. Schippling S, Kontush A, Arlt S, et al. Increased lipoprotein oxidation in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 2000; 28 (3): 351-60
11. Varadarajan S, Yatin S, Aksenova M, et al. Review: Alzheimer's amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. *J Struct Biol* 2000; 130 (2-3): 184-208
12. Butterfield DA. β -Amyloid-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's diseases. *Chem Res Toxicol* 1997; 10 (5): 495-506
13. McGreer, P. L. and McGreer, E. G. (2007) NSAIDs and Alzheimer disease: epidemiologic, animal model and clinical studies. *Neurobiol. Aging* 28, 639–647.

14. Sultana, R.; Butterfield, D.A. Oxidative Modification of Brain Proteins in Alzheimer's Disease: Perspective on Future Studies Based on Results of Redox Proteomics Studies. *J. Alzheimers Dis.* 2013, 33, S243–S251.
15. Mecocci, P.; Boccardi, V.; Cecchetti, R.; Bastiani, P.; Scamosci, M.; Ruggiero, C.; Baroni, M. A Long Journey into Aging, Brain Aging, and Alzheimer's Disease Following the Oxidative Stress Tracks. *J. Alzheimers Dis.* 2018, 62, 1319–1335.
16. Allan Butterfield, D.; Howard, B.; Yatin, S.; Koppal, T.; Drake, J.; Hensley, K.; Aksenov, M.; Aksenova, M.; Subramaniam, R.; Varadarajan, S.; et al. Elevated Oxidative Stress in Models of Normal Brain Aging and Alzheimer's Disease. *Life Sci.* 1999, 65, 1883–1892.
17. Boccardi V, Poli G, Cecchetti R, Bastiani P, Scamosci M, Febo M, Mazzon E, Bruscoli S, Brancorsini S, Mecocci P. miRNAs and Alzheimer's Disease: Exploring the Role of Inflammation and Vitamin E in an Old-Age Population. *Nutrients.* 2023 Jan 26;15(3):634. doi: 10.3390/nu15030634. PMID: 36771341; PMCID: PMC9919026.
18. Wang, W.Y.; Tan, M.S.; Yu, J.T.; Tan, L. Role of Pro-Inflammatory Cytokines Released from Microglia in Alzheimer's Disease. *Ann. Transl. Med.* 2015, 3, 136.
19. Leung, R.; Proitsi, P.; Simmons, A.; Lunnon, K.; Güntert, A.; Kronenberg, D.; Pritchard, M.; Tsolaki, M.; Mecocci, P.; Kloszewska, I.; et al. Inflammatory Proteins in Plasma Are Associated with Severity of Alzheimer's Disease. *PLoS ONE* 2013, 8, 64971.
20. B. DA, H. B, Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease, *Nat. Rev. Neurosci.* 20 (2019) 148–160, <https://doi.org/10.1038/S41583-019-0132-6>.
21. D.S. Knopman, H. Amieva, R.C. Petersen, G. Ch'etelat, D.M. Holtzman, B. T. Hyman, R.A. Nixon, D.T. Jones, Alzheimer disease, *Nat. Rev. Dis. Primers.* 71 (7) (2021) 1–21, <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>, 2021.
22. Viña J, Lloret A, Ortí R, Alonso D. Molecular bases of the treatment of Alzheimer's disease with antioxidants: prevention of oxidative stress. *Mol Aspects Med.* 2004;25(1-2):117-123.
23. Kryscio RJ, Abner EL, Caban-Holt A, Lovell M, Goodman P, Darke AK, Yee M, Crowley J, Schmitt FA. Association of Antioxidant Supplement Use and Dementia in the Prevention of

Alzheimer's Disease by Vitamin E and Selenium Trial (PREADViSE). *JAMA Neurol.* 2017 May 1;74(5):567-573. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5778. PMID: 28319243; PMCID: PMC5506489.

24. H. Sies, D.P. Jones, Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 217 (21) (2020) 363–383, <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>, 2020.

25. Farina N, Llewellyn D, Isaac MGEKN, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 18;4(4):CD002854. doi: 10.1002/14651858.CD002854.pub5. PMID: 28418065; PMCID: PMC6478142.

26. Brodaty H, Sachdev PS. Drugs for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Med J Aust* 1997; 167 (8): 447-9, 452

27. Brodaty H, Ames D, Boundy KL, et al. Pharmacological treatment of cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Med J Aust* 2001; 175 (6): 324-9

28. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, Malaplate C, Yen FT, Arab-Tehrany E. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 12;23(22):13954. doi: 10.3390/ijms232213954. PMID: 36430432; PMCID: PMC9697769.

29. Rota C, Rimbach G, Minihane AM, Stoecklin E, Barella L. Dietary vitamin E modulates differential gene expression in the rat hippocampus: potential implications for its neuroprotective properties. *Nutr Neurosci.* 2005;8(1):21–29. doi:10.1080/10284150400027123

30. Usoro OB, Mousa SA. Vitamin E forms in Alzheimer's disease: a review of controversial and clinical experiences. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010 May;50(5):414-9. doi: 10.1080/10408390802304222. PMID: 20373187.

31. Casati M, Boccardi V, Ferri E, Bertagnoli L, Bastiani P, Ciccone S, Mansi M, Scamosci M, Rossi PD, Mecocci P, Arosio B. Vitamin E and Alzheimer's disease: the mediating role of cellular aging. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Mar;32(3):459-464. doi: 10.1007/s40520-019-01209-3. Epub 2019 May 3. PMID: 31054115.

32. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. Vitamin E

[online]. Available from URL: <http://www.nih.gov/>. [Accessed 2003 May 20]

33. Sokol RJ. The coming of age of vitamin E. *Hepatology* 1989; 9 (4): 649-53
34. Grundman M. Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (2): 630-636S
35. Marseglia A, Xu W, Fratiglioni L et al (2018) Effect of the NUAGE diet on cognitive functioning in older adults: a randomized controlled trial. *Front Physiol* 9:349. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00349>
36. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, Love S, Schellenberg GD, McCarten JR, Malphurs J, Prieto S, Chen P, Loreck DJ, Trapp G, Bakshi RS, Mintzer JE, Heidebrink JL, Vidal-Cardona A, Arroyo LM, Cruz AR, Zachariah S, Kowall NW, Chopra MP, Craft S, Thielke S, Turvey CL, Woodman C, Monnell KA, Gordon K, Tomaska J, Segal Y, Peduzzi PN, Guarino PD. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA*. 2014 Jan 1;311(1):33-44. doi: 10.1001/jama.2013.282834. Erratum in: *JAMA*. 2014 Mar 19;311(11):1161. PMID: 24381967; PMCID: PMC4109898.
37. Huang, H.Y., Appel, L.J., 2003. Supplementation of diets with α -tocopherol reduces serum concentrations of γ - and δ -tocopherol in humans. *J. Nutr.* 133, 3137e3140
38. Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, Zhao QF, Li JQ, Wang J, Yu JT. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Dec;86(12):1299-306. doi: 10.1136/jnnp-2015-310548. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26294005.
39. Browne D, McGuinness B, Woodside JV, McKay GJ. Vitamin E and Alzheimer's disease: what do we know so far? *Clin Interv Aging*. 2019 Jul 18;14:1303-1317. doi: 10.2147/CIA.S186760. PMID: 31409980; PMCID: PMC6645610.
40. Giraldo E, Lloret A, Fuchsberger T, Viña J. $\text{A}\beta$ and tau toxicities in Alzheimer's are linked via oxidative stress-induced p38 activation: protective role of vitamin E. *Redox Biol*. 2014;2:873–877. doi:10.1016/j.redox.2014.03.002

41. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA*. 2002;287(24):3230–3237.
42. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2002;287 (24):3223– 3229.
43. Tantcheva, L.P.; Stoeva, E.S.; Galabov, A.S.; Braykova, A.A.; Savov, V.M.; Mileva, M.M. Effect of vitamin E and vitamin C combination on experimental influenza virus infection. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol*. 2003, 25, 259–264.
44. Ding H, Reiss AB, Pinkhasov A, Kasselmann LJ. Plants, Plants, and More Plants: Plant-Derived Nutrients and Their Protective Roles in Cognitive Function, Alzheimer's Disease, and Other Dementias. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jul 30;58(8):1025. doi: 10.3390/medicina58081025. PMID: 36013492; PMCID: PMC9414574.
45. Zandi, P.P.; Anthony, J.C.; Khachaturian, A.S.; Stone, S.V.; Gustafson, D.; Tschanz, J.T.; Norton, M.C.; Welsh-Bohmer, K.A.; Breitner, J.C.S.; Cache County Study Group. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: The Cache County Study. *Arch. Neurol*. 2004, 61, 82–88.
46. Engelhart, M.J. Dietary Intake of Antioxidants and Risk of Alzheimer Disease. *JAMA* 2002, 287, 3223.
47. Luchsinger, J.A.; Tang, M.X.; Shea, S.; Mayeux, R. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch. Neurol*. 2003, 60, 203–208.
48. Gugliandolo A, Bramanti P, Mazzon E. Role of Vitamin E in the Treatment of Alzheimer's Disease: Evidence from Animal Models. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 23;18(12):2504. doi: 10.3390/ijms18122504. PMID: 29168797; PMCID: PMC5751107.
49. Morris, M.C.; Evans, D.A.; Bienias, J.L.; Tangney, C.C.; Wilson, R.S. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch. Neurol*. 2002, 59, 1125–1132.
50. Morris, M.C.; Evans, D.A.; Tangney, C.C.; Bienias, J.L.; Wilson, R.S.; Aggarwal, N.T.; Scherr, P.A. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005, 81, 508–514.

51. Joshi YB, Praticò D. Vitamin E in aging, dementia, and Alzheimer's disease. *Biofactors*. 2012 Mar-Apr;38(2):90-7. doi: 10.1002/biof.195. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22422715.
52. Block, M. L. (2008) NADPH oxidase as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *BMC Neurosci*. 9 (Suppl 2),S8.
53. Chu, J., and Pratico` , D. (2011) 5-lipoxygenase as an endogenous modulator of amyloid beta formation in vivo. *Ann. Neurol*. 69, 34–46.
54. Voronkov, M., Braithwaite, S. P., and Stock, J. B. (2011) Phosphoprotein phosphatase 2A: a novel druggable target for Alzheimer's disease. *Future Med. Chem*. 3, 821–833.
55. Klapcinska, B.; Derejczyk, J.; Wieczorowska-Tobis, K.; Sobczak, A.; Sadowska-Krepa, E.; Danch, A. Antioxidant defense in centenarians (a preliminary study). *Acta Biochim. Pol*. 2000, 47, 281–292.
56. La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Effects of vitamin E on cognitive performance during ageing and in Alzheimer's disease. *Nutrients*. 2014 Nov 28;6(12):5453-72. doi: 10.3390/nu6125453. PMID: 25460513; PMCID: PMC4276978.
57. Lloret A, Esteve D, Monllor P, Cervera-Ferri A, Lloret A. The Effectiveness of Vitamin E Treatment in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 18;20(4):879. doi: 10.3390/ijms20040879. PMID: 30781638; PMCID: PMC6412423.
58. Kontush K, Schekatolina S. Vitamin E in neurodegenerative disorders: Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec;1031:249-62. doi: 10.1196/annals.1331.025. PMID: 15753151.
59. QUINN, J., J. SUH, M.M. MOORE, *et al*. 2003. Antioxidants in Alzheimer's disease: vitamin C delivery to a demanding brain. *J. Alzheimers Dis*. 5: 309–313.
60. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Maveux R. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003;60 (2):203–208.
61. Corrigan, J.J. The Effect of Vitamin E on Warfarin-Induced Vitamin K Deficiency. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. **1982**, 393, 361–368.
62. Regner-Nelke L, Nelke C, Schroeter CB, Dziewas R, Warnecke T, Ruck T, Meuth SG. Enjoy

Carefully: The Multifaceted Role of Vitamin E in Neuro-Nutrition. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 18;22(18):10087. doi: 10.3390/ijms221810087. PMID: 34576251; PMCID: PMC8466828.

63. Regner-Nelke L, Nelke C, Schroeter CB, Dziewas R, Warnecke T, Ruck T, Meuth SG. Enjoy Carefully: The Multifaceted Role of Vitamin E in Neuro-Nutrition. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 18;22(18):10087. doi: 10.3390/ijms221810087. PMID: 34576251; PMCID: PMC8466828.

64. Roberts, H. J. (1981). Perspective on vitamin E as therapy. *JAMA* 246, 129–131. doi: 10.1001/jama.1981.03320020021015

65. Satia-Abouta, J., Kristal, A. R., Patterson, R. E., Littman, A. J., Stratton, K. L., and White, E. (2003). Dietary supplement use and medical conditions: the VITAL study. *Am. J. Prev. Med.* 24, 43–51. doi: 10.1016/S0749-3797(02)00571-8

66. Zhao R, Han X, Zhang H, Liu J, Zhang M, Zhao W, Jiang S, Li R, Cai H, You H. Association of vitamin E intake in diet and supplements with risk of dementia: A meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2022 Aug 1;14:955878. doi: 10.3389/fnagi.2022.955878. PMID: 35978949; PMCID: PMC9376618.

67. Miller, E. R. III, Pastor-Barriuso, R., Dalal, D., Riemersma, R. A., Appel, L. J., and Guallar, E. (2005). Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann. Intern. Med.* 142, 37–46. doi: 10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110

68. Ribeiro, V. S., Cabral, E. V., Vieira, L. D., Aires, R. S., Farias, J. S., Muzi-Filho, H., et al. (2018). Perinatal α -tocopherol overload programs alterations in kidney development and renal angiotensin II signaling pathways at birth and at juvenile age: mechanisms underlying the development of elevated blood pressure. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 1864, 2458–2471. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.04.007