

Mojca Lunder<sup>1</sup>, Lovro Žiberna<sup>2</sup>

# Mehanizmi zaščitnega delovanja rdečega vina pri preprečevanju razvoja ateroskleroze

*Beneficial Effects of Red Wine in Preventing the Development of Atherosclerosis*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** ateroskleroza, vino, etanol, flavonoidi

Številne predklinične in klinične raziskave so pokazale, da zmerno uživanje rdečega vina deluje zaščitno na procese, ki so vključeni v nastanek in napredovanje aterosklerotičnih sprememb. Za zaščitne učinke rdečega vina so odgovorne tako polifenolne sestavine kot tudi etanol, saj delujejo na različne biokemične in celične procese in tako vplivajo na razvoj in napredovanje ateroskleroze. Polifenolne sestavine rdečega vina zmanjšajo endotelijsko disfunkcijo in tako izboljšajo delovanje endotelija, preprečujejo oksidacijo lipoproteinov nizke gostote (LDL), zavirajo proliferacijo gladkih mišičnih celic v žilni steni, zavirajo agregacijo in adhezijo trombocitov ter znižujejo serumsko koncentracijo označevalcev vnetja. Etanol prav tako kot polifenolne sestavine rdečega vina zavira agregacijo in adhezijo trombocitov, poleg tega pa tudi zviša koncentracijo lipoproteinov visoke gostote (HDL). Prispevek opisuje glavne farmakološko aktivne sestavine rdečega vina ter mehanizme, preko katerih delujejo zaščitno pri poteku in napredovanju ateroskleroze.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** atherosclerosis, wine, ethyl alcohol, flavonoids

Numerous preclinical and clinical studies have shown a correlation between the consumption of moderate amounts of red wine and a reduced risk of cardiovascular complications associated with atherosclerosis. Both polyphenolic components and ethanol are responsible for the apparent protective effects of red wine, as they influence different biochemical and cellular processes and thus affect the development and progression of atherosclerosis. The polyphenolic compounds of red wine reduce the endothelial dysfunction and thus improve the endothelial function, prevent the oxidation of low-density lipoproteins (LDL), attenuate proliferation and migration of smooth muscle cells, inhibit platelet aggregation and adhesion and also reduce the serum concentration of inflammatory mediators. Ethanol, similarly to polyphenolic compounds of red wine, inhibits platelet aggregation and adhesion, but also increases the levels of high-density lipoproteins (HDL). The present paper describes the main pharmacologically active compounds of red wine and their impact on various processes in the progression and development of atherosclerosis.

---

<sup>1</sup> Mojca Lunder, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; Barsos-MC, Gregorčičeva 11, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Lovro Žiberna, mag. farm., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

## UVOD

Ateroskleroza je napredujoča bolezen arterij, ki se razvija več desetletij, preden se klinično izrazi, in je osnova za številne bolezni srčno-žilnega sistema (1, 2). Tiha faza bolezni, ki je klinično nezaznavna, se prične z vnetnim dogajanjem v žilni steni, nastajanjem maščobne lehe, zadebelitvijo intime in nastankom aterosklerotičnega plaka. Kasnejše faze bolezni se kažejo s kalcifikacijo arterij, oženjem fibroznega pokrova in pretrganjem plaka, kar ima za posledico nastanek mikroembolov, krvavitev in znotrajžilne tromboze (3). Klinične posledice ateroskleroze, kot so ishemična bolezen srca, možgansko-žilne bolezni in periferna arterijska bolezen, sodijo med vodilne javnozdravstvene probleme v državah razvitega sveta (4). Med glavne dejavnike tveganja za razvoj ateroskleroze uvrščamo povišano koncentracijo holesterola v krvi, povišan krvni tlak, sladkorno bolezen in nezdrav življenjski slog (5). Na omenjene dejavnike tveganja in procese, ki potekajo pri aterosklerozi, lahko delujemo preventivno s spodbujanjem zdravega življenjskega sloga (redna telesna aktivnost, opustitev kajenja, zdrav način prehranjevanja itd.), s farmakološkimi pristopi (zniževanje koncentracije holesterola v krvi, krvnega tlaka itd.) ali s kombinacijo obojega (6–8). Med pomembne spremembe življenjskega sloga sodi tudi zmanjšanje prekomernega uživanja alkoholnih pijač (9). Hkrati pa uživanje zmernih količin rdečega vina deluje zaščitno, saj preprečuje razvoj ateroskleroze in ostalih bolezni srčno-žilnega sistema (10–12). Zmerna količina rdečega vina za ženske pomeni zaužitje največ ene merice alkohola dnevno, za moške pa največ dve merici dnevno. Ena merica alkoholne pijače vsebuje 10 gramov etanola in se nahaja v 1 decilitrju vina (9).

Pred tridesetimi leti je St Leger s sodelavci kot prvi opisal obratno povezavo med uživanjem rdečega vina in umrljivostjo zaradi ishemične bolezni srca (13). Številne raziskave, ki so sledile, so pokazale, da redno uživanje zmernih količin rdečega vina zmanjša pojavnost srčno-žilnih bolezni (14–18). Leta 1992 je Renaud uvedel slavni pojem »francoski paradoks«. Ta opredeljuje nizko umrljivost zaradi ishemične bolezni srca pri prebivalcih

Francije kljub visoki vsebnosti nasičenih maščobnih kislin v prehrani, ki je običajno povečana s povečano umrljivostjo zaradi ishemične bolezni srca (19). Dejavniki tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni (povišan krvni tlak, povišana telesna teža, uživanje nasičenih maščob, kajenje itd.) so namreč pri Francozih primerljivi z drugimi razvitimi državami. Vendar pa je količina zaužitega rdečega vina na prebivalca letno v Franciji (67 litrov) in Italiji (57 litrov) precej večja kot v Angliji (12 litrov) ali Ameriki (5 litrov) (20). V skupini prebivalcev Evrope z mediteranskim načinom prehranjevanja, ki vključuje tudi zmerne količine rdečega vina, so ugotovili 30–70 % znižanje pojavnosti koronarnih dogodkov v primerjavi s skupino, ki je uživala prehrano zahodnoevropskega tipa (21). Graf, ki opisuje povezavo med uživanjem etanola in tveganjem za nastanek srčno-žilnih bolezni, ima obliko J- oziroma U-krivulje. To pomeni, da zaščitno deluje le uživanje zmernih količin etanola, visok vnos pa je škodljiv (17, 22).

## FARMAKOLOŠKO AKTIVNE SESTAVINE RDEČEGA VINA

Rdeče vino vsebuje številne sestavine s potencialnim zaščitnim delovanjem, med katerimi so najpomembnejše etanol in širok spekter polifenolov. Kemična sestava rdečega vina je odvisna od enoloških tehnik pridobivanja vina, geografskega porekla grozdja in dejavnikov okolja (23). Rdeče vino je sestavljeno iz več kot 500 spojin, koncentracija posamezne spojine redko presega 100 mg/l. Poglavitne sestavine vina so: voda, etanol, sladkorji (predvsem glukoza in fruktoza), glicerol, organske kisline (vinska kislina, jabolčna kislina, mlečna kislina itd.), aromatske spojine, pektini, aminokisline, polifenoli, vitamini, ogljikovodiki, žveplo (v obliki SO<sub>2</sub>) in dušikove spojine (24).

### Etanol

Etanol nastane v procesu alkoholnega vrenja (fermentacije), v katerem kvasovke pretvarjajo glukozo v etanol in ogljikov dioksid. Vino vsebuje povprečno 7,5–14 % (V/V) etanola, to pomeni 7,5–14 ml etanola v enem litru vina (23). Ugoden učinek kroničnega uživanja nižjih odmerkov etanola na zmanjšanje

pojavnosti srčno-žilnih bolezni je predvsem posledica povišanja koncentracije lipoproteinov z visoko gostoto (HDL; angl. *high density lipoproteins*) in znižanja koncentracije fibrinogena v plazmi (25). Toda obratna povezava med umrljivostjo in zmernim uživanjem pijač, ki vsebujejo etanol, je prisotna le pri ljudeh, ki pijejo rdeče vino. Pri ljudeh, ki pijejo predvsem pivo in žgane pijače, te povezave ni oziroma je zelo šibka (26). Že iz teh ugotovitev sklepamo, da etanol ni edina, predvsem pa ne bistvena farmakološko aktivna sestavina rdečega vina. Treba je poudariti, da čezmerno uživanje alkoholnih pijač, še posebej pijač z visoko vsebnostjo etanola (npr. žgane pijače), deluje škodljivo na srčno-žilni sistem, živčevje in številne druge organe (27). Tako akutno kot tudi kronično povišane koncentracije etanola (0,6–0,9 g/kg telesne teže) v telesu delujejo prooksidativno in povzročijo okvare jeter, trebušne slinavke, srca itd. (28). Akutni pozitivni kronotropni učinki etanola so posledica povečanega sproščanja kateholaminov, kar povzroči številne motnje srčnega ritma. Te so z angleškim izrazom poznane kot »*holiday heart syndrome*«. Najpogosteje pride do pojava paroksizmov preddvornega migetanja, prezgodnjih depolarizacij prekato in podaljšanja refraktarnih dob. Dolgotrajno povišana koncentracija etanola v telesu deluje na srce negativno ionotropno ter tako poslabša delovanje levega prekata (sistolna in diastolna disfunkcija). Uživanje več kot 100 g etanola dnevno lahko povzroči pojav nenadne srčne smrti (29).

### Vinski polifenoli

Rdeče vino vsebuje širok spekter polifenolov, ki jih glede na kemijsko zgradbo v splošnem delimo na flavonoide in neflavonoide (30). V rdečem vinu flavonoidi predstavljajo okrog 90 % vseh polifenolov (23). Med flavonoide prištevamo flavanole (oz. flavan-3-ole), flavonole in antociane (glikozidi antocianidinov). Slednji dajejo rdečemu vinu tudi značilno barvo. Med neflavonoide prištevamo stilbene (resveratrol), hidroksicimetne kisline in derivate benzojske kisline (26, 30). Polifenoli so lahko prisotni v monomerni obliki ali pa v različnih polimernih oblikah. Monomeri se lahko pojavijo v glikozidni (povezava z monosaharidom), acetil-glikozidni ali aglikonski obliki.

Zaradi antioksidativnega delovanja so polifenolne sestavine rdečega vina glavni stabilizator, ki vinu omogoča dolgotrajen proces zorenja (31). Dlje časa kot je vino shranjeno, več polifenolnih polimerov nastane. Njihova kompleksna in raznolika zgradba predstavlja težave pri analizi in razlikovanju med njimi (30). Razdelitev monomernih oblik polifenolov je prikazana v tabeli 1.

Polifenoli imajo močno antioksidativno delovanje in tako varujejo celice pred oksidativnimi poškodbami, ki jih povzročajo prosti radikali. Antioksidanti onemogočijo visoko reaktivne, nestabilne proste radikale, tako da jih spremenijo v stabilne molekule. To preprečuje razvoj verižne reakcije nastajanja prostih radikalov in ustavi poškodbe jedrne DNA, maščob v celični membrani in beljakovin v notranjosti celice. Polifenoli delujejo antioksidativno tudi v plazmi, kjer zavirajo oksidacijo LDL in plazemskih beljakovin (32). Rdeča vina imajo veliko večjo vsebnost polifenolov (0,2 % m/m, to pomeni 0,2 g polifenolov v 100 g rdečega vina) kot bela vina (0,01 % m/m) in s tem tudi boljše antioksidativno delovanje (33). Skupna vsebnost polifenolov v kozarcu rdečega vina (1 dl) je približno 200 mg, v kozarcu belega vina pa 10–30 mg (31). Vsebnost polifenolov se med vini razlikuje in je odvisna od uporabljene sorte grozdja, procesa vrenja, vrste kvasovk, ki sodelujejo pri fermentaciji, ter prisotnosti trdnih snovi v grozdnih jagodah pri vinifikaciji. Prisotnost različnih polifenolnih sestavin pri isti sorti grozdja je posledica različne sestave tal, vremenskih vplivov (temperatura, dež, zračna vlaga) in drugih vplivov (plesni, insekticidi, gnojila) (23).

Postopek pridobivanja rdečih in belih vin se razlikuje. V postopku pridelave rdečega vina poteče alkoholno vrenje (fermentacija) grozdnega soka ob prisotnosti trdnih snovi iz grozdnih jagod, medtem ko pri pridelavi belega vina jagode niso prisotne, saj alkoholno vrenje sledi predhodnemu iziskanju soka. Večina vinskih polifenolov izvira iz ekstrakta jagodne kožice, mesa, pečk in pecljev. Alkoholno vrenje rdečega vina traja do štirinajst dni, kar omogoča dobro ekstrakcijo večine polifenolov. Prisotnost etanola ta proces še pospeši, saj so polifenoli dobro topni v alkoholih (34).

Tabela 1. Monomerne oblike polifenolov v rdečem vinu (30, 35, 36).

Strukturna formula	Kemijska skupina																								
<b>FLAVONOIDI</b>																									
<b>Flavanoli (flavan-3-oli)</b>																									
	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>R<sub>1</sub></th> <th>R<sub>2</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>katehin (epikatehin)</td> <td>-H</td> <td>-OH</td> </tr> <tr> <td>galokatehin (epigalokatehin)</td> <td>-OH</td> <td>-OH</td> </tr> </tbody> </table>		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	katehin (epikatehin)	-H	-OH	galokatehin (epigalokatehin)	-OH	-OH															
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>																						
katehin (epikatehin)	-H	-OH																							
galokatehin (epigalokatehin)	-OH	-OH																							
<b>Flavonoli</b>																									
	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>R<sub>1</sub></th> <th>R<sub>2</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kvercetin</td> <td>-OH</td> <td>-H</td> </tr> <tr> <td>mircetin</td> <td>-OH</td> <td>-OH</td> </tr> <tr> <td>kemferol</td> <td>-H</td> <td>H</td> </tr> </tbody> </table>		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	kvercetin	-OH	-H	mircetin	-OH	-OH	kemferol	-H	H												
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>																						
	kvercetin	-OH	-H																						
mircetin	-OH	-OH																							
kemferol	-H	H																							
<b>Antocianidini</b>																									
	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>R<sub>1</sub></th> <th>R<sub>2</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>cianidin</td> <td>-OH</td> <td>-H</td> </tr> <tr> <td>delfinidin</td> <td>-OH</td> <td>-OH</td> </tr> <tr> <td>peonidin</td> <td>-OCH<sub>3</sub></td> <td>-H</td> </tr> <tr> <td>petunidin</td> <td>-OCH<sub>3</sub></td> <td>-OH</td> </tr> <tr> <td>malvidin</td> <td>-OCH<sub>3</sub></td> <td>-OCH<sub>3</sub></td> </tr> </tbody> </table>		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	cianidin	-OH	-H	delfinidin	-OH	-OH	peonidin	-OCH <sub>3</sub>	-H	petunidin	-OCH <sub>3</sub>	-OH	malvidin	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>						
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>																						
	cianidin	-OH	-H																						
	delfinidin	-OH	-OH																						
	peonidin	-OCH <sub>3</sub>	-H																						
petunidin	-OCH <sub>3</sub>	-OH																							
malvidin	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>																							
<b>NE-FLAVONOIDI</b>																									
<b>Hidroksicimetne kisline</b>																									
	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>R<sub>1</sub></th> <th>R<sub>2</sub></th> <th>R<sub>3</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kavna k.</td> <td>-OH</td> <td>-OH</td> <td>-H</td> </tr> <tr> <td>ferulna k.</td> <td>-OH</td> <td>-OCH<sub>3</sub></td> <td>-H</td> </tr> <tr> <td>kumarna k.</td> <td>-OH</td> <td>-H</td> <td>-H</td> </tr> <tr> <td>klorogena k.</td> <td>-OH</td> <td>-OH</td> <td></td> </tr> <tr> <td>kaftarna k.</td> <td>-OH</td> <td>-OH</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	kavna k.	-OH	-OH	-H	ferulna k.	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-H	kumarna k.	-OH	-H	-H	klorogena k.	-OH	-OH		kaftarna k.	-OH	-OH	
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>																					
	kavna k.	-OH	-OH	-H																					
	ferulna k.	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-H																					
	kumarna k.	-OH	-H	-H																					
klorogena k.	-OH	-OH																							
kaftarna k.	-OH	-OH																							
<b>Derivati benzojske kisline</b>																									
	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>R<sub>1</sub></th> <th>R<sub>2</sub></th> <th>R<sub>3</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>benzojska k.</td> <td>-H</td> <td>-H</td> <td>-H</td> </tr> <tr> <td>galna k.</td> <td>-OH</td> <td>-OH</td> <td>-OH</td> </tr> <tr> <td>vaniljeva k.</td> <td>-H</td> <td>-OH</td> <td>-OCH<sub>3</sub></td> </tr> <tr> <td>protokatehuična k.</td> <td>-H</td> <td>-OH</td> <td>-OH</td> </tr> </tbody> </table>		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	benzojska k.	-H	-H	-H	galna k.	-OH	-OH	-OH	vaniljeva k.	-H	-OH	-OCH <sub>3</sub>	protokatehuična k.	-H	-OH	-OH				
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>																					
	benzojska k.	-H	-H	-H																					
	galna k.	-OH	-OH	-OH																					
vaniljeva k.	-H	-OH	-OCH <sub>3</sub>																						
protokatehuična k.	-H	-OH	-OH																						
<b>Stilbeni</b>																									
	resveratrol																								

## BIOLOŠKA UPORABNOST POLIFENOLNIH SESTAVIN RDEČEGA VINA

Biološka uporabnost je merilo deleža določene snovi, ki v nespremenjeni obliki pride od mesta vnosa v krvni obtok in tako prodre do tkiv in organov po vsem telesu. Za peroralno zaužitje rdečega vina je značilno, da se biološke uporabnosti posameznih polifenolov med seboj razlikujejo. Zato ni pomembno le, da vemo, kakšna je vsebnost posameznih sestavin rdečega vina, temveč tudi, kakšne so farmakokinetične lastnosti in posledično njihova biološka uporabnost (37).

V splošnem velja, da je biološka uporabnost polifenolov po peroralnem zaužitju nizka in se razlikuje med posameznimi podskupinami; npr. 2–10 % za katehin, 0,3–1,4 % za kvercetin, okoli 0,1 % za antociane itd. (38, 39). Večina polifenolov je ob zaužitju v obliki glikozidov, ki so odporni na hidrolizo v kislem okolju želodca. Tako nespremenjeni prispejo v tanko črevo, kjer jih črevesni encimi, kot so npr.  $\beta$ -glukozidaze, razgradijo v aglikonsko obliko (40). V tankem črevesu se lahko absorbirajo aglikoni in tudi nekateri glikozidi. Raziskave na podganah so pokazale, da je absorpcija nekaterih flavonoidov, kot so antociani in kvercetin, možna tudi preko želodčne sluznice (41). Antociani imajo namreč na celicah želodčne sluznice prenašalne proteine, npr. bilitranslokaze, ki so odgovorni za njihov prenos iz svetline želodca v notranjost celic (42, 43). Ostali neabsorbirani polifenoli potujejo do debelega črevesa, kjer jih lokalna mikroflora hidrolizira iz glikozidne v aglikonsko obliko in nastale aglikone nadalje presnovi v številne aromatske kisline (44).

Vpliv etanola in vinske kisline, ki sta pomembni sestavini rdečega vina, na obseg absorpcije polifenolov še ni natančno pojasnjen. V raziskavi, izvedeni na zdravih preiskovancih, so primerjali absorpcijo polifenolov iz dealkoholiziranega in nativnega rdečega vina. Ugotovili so, da etanol nima vpliva na obseg absorpcije polifenolov. Slabost omenjene raziskave je, da je imela majhno število vključenih preiskovancev (45). V poskusih na podganah so ugotovili, da ob hkratnem zaužitju vinske kisline pride do povečanega obse-

ga absorpcije in večje biološke uporabnosti polifenolov (46).

Po absorpciji se polifenoli v jetrih v procesu biotransformacije konjugirajo, kar poveča njihovo vodotopnost. Ti nastali presnovki se vežejo na plazemske beljakovine, predvsem na albumin, in se tako razporedijo po telesu (47). Presnovki polifenolov, ki so obsežno konjugirani, se v večji meri izločajo z žolčem, medtem ko se manjši konjugati, npr. monosulfati, izločajo preko urina (48). V kliničnih raziskavah so pokazali, da po zaužitju rdečega vina plazemske koncentracije flavonoidov redko presežejo  $1 \mu\text{M}$  (49). V raziskavi, kjer so zdravi preiskovanci zaužili 400 ml rdečega vina z vsebnostjo 270 mg antocianov, so bile najvišje izmerjene koncentracije antocianov v plazmi  $42 \text{ mg/l}$  (50).

## ATEROSKLEROZA

Ena izmed razširjenih hipotez za razvoj ateroskleroze je hipoteza odgovora na poškodbo, pri kateri je prva stopnja v procesu nastanka ateroskleroze endotelijska disfunkcija (51, 52). Endotelij zdravih arterij je namreč neprepusten za celične sestavine krvi (3). Endotelijske celice vzdržujejo ravnotežje med od endotelija odvisno vazodilatacijo in od endotelija odvisno vazokonstrikcijo, zaviranjem in spodbujanjem rasti in delitve gladkomišičnih celic ter trombozo in fibrinolizo. Vazodilatacijo povzročajo NO, prostaciklin in bradikinin; vazokonstrikcijo pa endotelin (ET-1) in angiotenzin II (53). V procesu ateroskleroze je izločanje navedenih snovi zmanjšano in posledično se poveča prepustnost endotelija (51, 54, 55). To omogoči prehajanje lipoproteinov z nizko gostoto (LDL; angl. *low density lipoproteins*) preko celičnih stikov med endotelijskimi celicami v intimo, kjer poteče oksidativna modifikacija delcev LDL s pomočjo reaktivnih kisikovih in dušikovih spojin. Pri tem se sprostijo številni vnetni posredniki (56).

Pod vplivom proinflammatoryh citokinov se na površini endotelijskih celic izražajo adhezijske molekule, kot so npr. žilne celične adhezijske molekule (VCAM-1; angl. *vascular cell adhesion molecules*), medcelične adhezijske molekule (ICAM-1; angl. *intercellular adhesion molecules*) in ostale (51, 54, 55). Adhezijske molekule omogočajo krvnim celicam z ustre-

nimi receptorji pritrditvev na endotelijske celice ter prehod preko endotelija v žilno steno. Pritrditvi sledi povečano izločanje kemotaktičnih molekul v intimi, kot so npr. protein, ki privlači monocite MCP-1 (angl. *monocyte chemotactic protein-1*), P-selektini, E-selektini, rastni dejavniki itd., kar spodbudi prehajanje celičnih sestavin krvi preko celičnih stikov med endotelijskimi celicami v subendotelni prostor (2, 55, 57). Monociti, ki prehajajo preko endotelija, se v intimi pod vplivom makrofagnega kolonije stimulirajočega dejavnika (M-CSF, angl. *macrophage colony-stimulating factor*) diferencirajo v makrofage. To je ključni proces pri razvoju aterosklerotičnega plaka. Makrofagi preko specifičnih receptorjev (angl. *macrophage scavenger receptors*) privzamejo LDL-delce, ki imajo zaradi oksidacije polinenasičenih maščobnih kislin spremenjeno zgradbo (58). Holesterol, ki je eden od stranskih produktov razgradnje oksidiranih delcev LDL, se kopiči v citosolu makrofagov v obliki kapljic. Makrofagi se tako postopoma spremenijo v penaste celice. Nadaljnji privzem oksidiranih delcev LDL v makrofage je glavni dražljaj za nastanek in sproščanje številnih citokinov ter citotoksičnih snovi, ki vodijo v povečanje vnetnega dogajanja (57). Ti citokini povečajo izražanje endotelijskih adhezivskih molekul, kar olajša prehod makrofagov, limfocitov T in gladkomišičnih celic preko endotelija (52). Penaste celice nato z napredovanjem procesa ateroskleroze odmrejo, kar vodi do nastanka maščobne lehe (57).

Zaradi odziva na rastne dejavnike in citokine, ki se izločajo iz makrofagov, gladkomišične celice iz medije prehajajo v intimo. Gladkomišične celice se tam razraščajo in sintetizirajo proteine zunajceličnega matriksa, kot sta kolagen in elastin, kar vse vodi do nastanka fibroznega pokrova (52). Maščobna leha se tako postopoma spremeni v aterosklerotični plak, ki lahko zaradi odlaganja kalcija tudi kalcificira (2). Napredovanje aterosklerotičnega procesa povzroča večanje plaka, ki počasi oži svetlino žile in s tem privede do klinično zaznavne faze bolezni (59). Kronično vnetno dogajanje in posledična sprememba mehanskih lastnosti arterij lahko privede do pretrganja plaka. Trombogene vsebine plaka se tako izpostavi krvnemu obtoku, kar privede do nastanka krvnega strdka.

Slednji zapre svetlino žile, kar se lahko pokaže v obliki akutnega koronarnega sindroma (akutni miokardni infarkt, nestabilna angina pectoris) ali ostalih ishemičnih žilnih bolezni (2, 52).

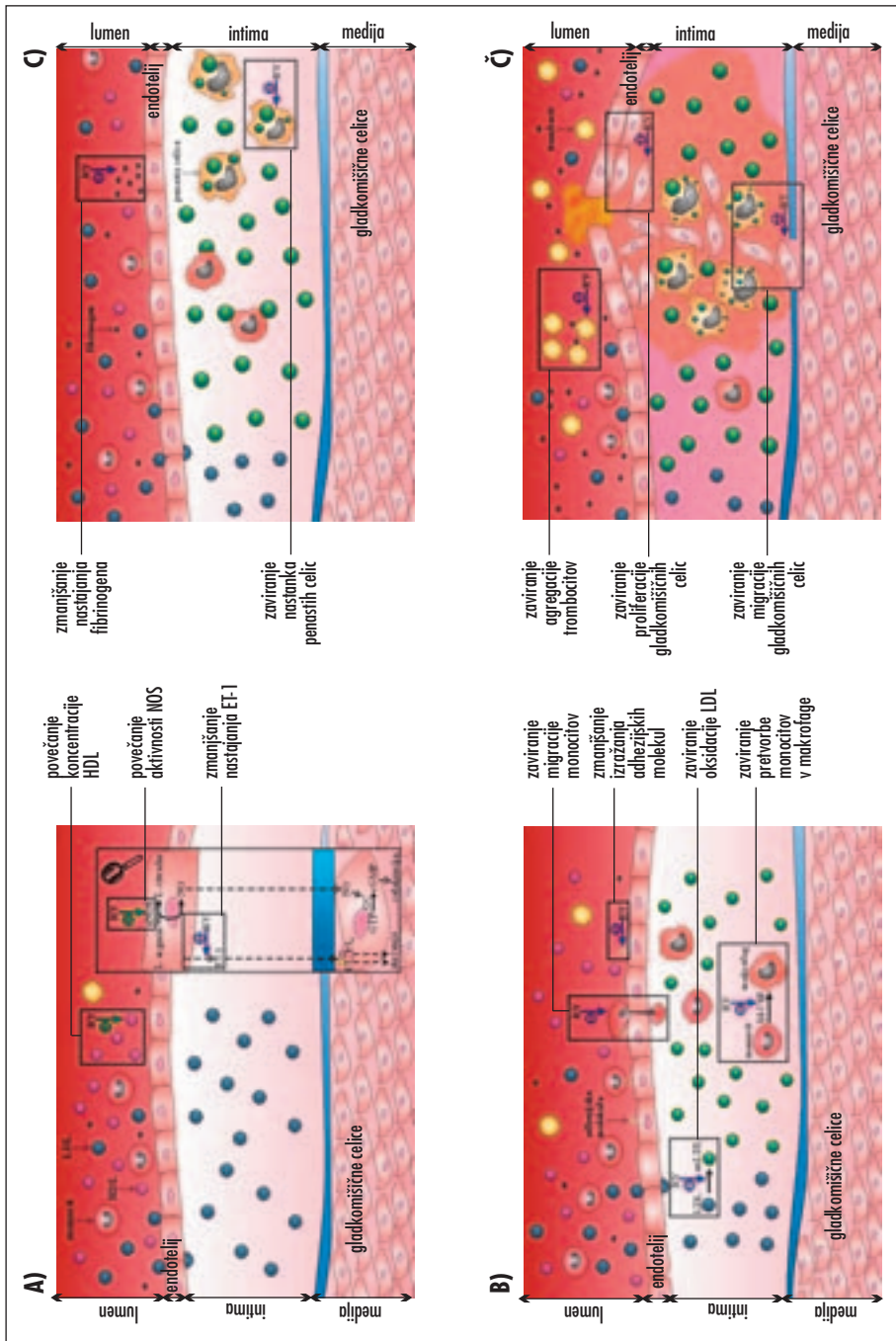
## **ANTIATEROSKLEROTIČNO DELOVANJE RDEČEGA VINA**

Polifenolne sestavine rdečega vina in etanol delujejo na različne biokemične in celične procese, omenjene zgoraj, in tako vplivajo na razvoj in napredovanje ateroskleroze. Vpliv rdečega vina na procese, vključene pri aterosklerozi, je shematično prikazan na sliki 1.

### **Vpliv rdečega vina na izločanje dušikovega oksida (NO)**

Dušikov oksid, ki nastaja in se izloča iz endotelijskih celic, sprošča gladkomišične celice v žilni steni, zato ima pomembno vlogo pri vzdrževanju žilnega tonusa (60). V zgodnjih fazah ateroskleroze NO preprečuje adhezijo monocitov na žilni endotelij in prehajanje v žilno steno. Zmanjša izražanje kemotaktičnih in površinskih adhezivskih molekul (61). Posledično se zmanjša prepustnost endotelija, dotok LDL v intimo žilne stene in oksidacija LDL (62). V kasnejših fazah NO deluje zaščitno preko zaviranja sinteze DNA, mitogeneze in proliferacije ter migracije gladkomišičnih celic (63). Poleg tega NO zavira agregacijo trombocitov in njihovo adhezijo na žilno steno (64). Prav tako preprečuje sproščanje trombocitnega rastnega dejavnika (PDGF; angl. *platelet-derived growth factor*), za katerega je znano, da poveča proliferacijo gladkih mišičnih celic (65).

Rdeče vino povzroča od endotelija odvisno sprostitvev žil, ker poveča tvorbo in biološko aktivnost NO (35). Za ta učinek so odgovorne predvsem polifenolne sestavine rdečega vina, za katere so ugotovili, da povzročijo sprostitvev predhodno skrčenih obročkov podganje aorte. Ob predhodni odstranitvi endotelija ali popolni blokadi delovanja encima NO-sintaze do sprostitvev žile ni prišlo (66). Podobne učinke so pokazali tudi na človeških koronarnih arterijah (67). Glavna mehanizma delovanja polifenolov sta povečanje sinteze NO v endotelijskih celicah in zaviranje njegove razgradnje z reaktivnimi kisikovimi spojinami,



Slika 1. Shematski prikaz delovanja rdečega vina pri posameznih fazah ateroskleroze: A) endothelijska disfunkcija, B) nastajanje maščobne lehe, C) maščobna leha, Č) pretrganje aterosklerotičnega plaka. cGMP – ciklični gvanozin monofosfat,  $ET_A$  – endothelijski receptor tipa A,  $ET_B$  – endothelijski receptor tipa B,  $ET-1$  – endothelin-1, eNOS – endothelijska sintaza dušikovega oksida, GC – gvanilatna ciklaza, GTP – gvanozin trifosfat, HDL – lipoproteini visoke gostote, LDL – lipoproteini nizke gostote, M-CSF – makrofagni koloniji stimulirajoči dejavnik, NO – dušikov oksid, NOS – sintaza dušikovega oksida, oxLDL – oksidirani lipoproteini nizke gostote, RV – rdeče vino.

kar poveča njegovo biološko uporabnost (68). V poskusih na endotelijskih celičnih kulturah so pokazali, da vinski polifenoli povečajo encimsko aktivnost in izražanje endotelijske NO-sintaze (eNOS). Resveratrol ima izmed vseh polifenolov najmočnejši učinek, medtem ko etanol ne vpliva na izražanje eNOS (69). Vpliv na izražanje eNOS je odvisen tudi od vrste vina. Izpostavljenost francoskim rdečim vinom, neodvisno od načina zorenja – bodisi v hrastovih sodih (fr. »en barrique«) ali jeklenih rezervoarjih (fr. »non barrique«) – povzroči časovno in koncentracijsko odvisno povečanje encimske aktivnosti in izražanja eNOS v kultiviranih endotelijskih celicah iz popkovne vene (HUVEC; angl. *Human Umbilical Vein Endothelial Cells*). Ob uporabi določenih rdečih vin nemškega porekla pa so bili vplivi na eNOS precej manjši (70). Razlika v vsebnosti polifenolov je odgovorna za različne učinke, saj imajo rdeča vina z večjo vsebnostjo polifenolov tudi večjo biološko aktivnost (71).

Polifenoli iz rdečega vina povzročijo porast znotrajcelične koncentracije  $Ca^{2+}$  v endotelijskih celicah, čemur sledi povečana tvorba in izločanje NO (72). Prav tako se pod vplivom ekstrakta rdečega vina poveča izražanje encimov ciklooksigenaze-2 in inducibilne NO-sintaze (iNOS) v podganji aorti (73). Polifenoli iz rdečega vina poleg tvorbe NO povečajo izločanje ostalih endogenih snovi iz endotelija, ki imajo potencialno zaščitno delovanje. Poveča se izločanje prostaciklina ( $PGI_2$ ), ki je močan vazodilatator in antitrombotik, in hiperpolarizacijskega dejavnika endotelijskega izvora (EDHF), ki je pomemben vazodilatator v uporovnih žilah in v koronarnih arterijah (74, 75). Poleg tega pa izpostavitve polifenolom iz rdečega vina zmanjša sintezo endotelina-1 (ET-1), ki je močan vazokonstriktor (36).

### **Vpliv rdečega vina na koncentracijo lipoproteinov visoke gostote (HDL)**

Lipoproteini visoke gostote so pomembni, ker v telesu odstranjujejo odvečni holesterol iz perifernih tkiv in ga prenašajo v jetra (76). Poleg tega HDL tudi preprečujejo oksidacijo LDL, kar pripomore k antiaterosklerotičnemu delovanju (77). Nedavne raziskave so tudi pokazale, da HDL povečajo nastajanje NO (78).

Uživanje rdečega vina poveča serumske vrednosti HDL (79). Etanol poveča sintezo apolipoproteina A-I in aktivnost lipoproteinske lipaze, kar vodi v povečano sintezo HDL (80). Vinski polifenoli neodvisno od etanola zmanjšajo oksidativno razgradnjo HDL (81). Rdeče vino poveča vsebnost polinenasičenih fosfolipidov (npr. arahidonska kislina) v HDL, kar deluje zaščitno (82).

### **Vpliv rdečega vina na oksidacijo lipoproteinov nizke gostote (LDL)**

Polifenoli iz rdečega vina preprečujejo oksidacijo delcev LDL, ki je eden izmed ključnih dogodkov pri procesu ateroskleroze (83). Delci LDL, na katere so vezani vinski polifenoli, so odpornejši na oksidacijo v primerjavi z nativnimi LDL-delci (32). Poleg tega vinski polifenoli tudi zmanjšajo oksidativni stres v makrofagih, ker zavirajo encimsko aktivnost oksigenaz (kot so npr. NADPH-oksidaza, 15-lipoksigenaza, mieloperoksidaza itd.) in zvišajo koncentracije znotrajceličnih antioksidantov (kot je npr. glutation) (33).

V poskusih na miših z izbitim genom za apolipoprotein E (miši apoE<sup>-</sup>) je rdeče vino zmanjšalo oksidacijo LDL-delcev, čemur je sledilo tudi zmanjšanje aterosklerotičnih leh. V isti raziskavi so tudi ugotovili, da je pospešen proces ateroskleroze posledica povečane oksidacije LDL in VLDL v serumu (84). Vinski polifenoli so zmanjšali nastajanje penastih celic (84). Podobne učinke vinskih polifenolov so opazili tudi v raziskavi, opravljeni na LDL-delcih, izoliranih iz plazme prostovoljcev, ki so dva tedna redno uživali rdeče vino. S  $Cu^{2+}$  povzročena lipidna peroksidacija se je po dveh tednih rednega uživanja rdečega vina zmanjšala na polovico (85). Za razliko od rdečega vina grozdni sok ni povečal odpornosti LDL na oksidacijo (86).

### **Vpliv rdečega vina na proliferacijo gladkomišičnih celic**

Proliferacija gladkih mišičnih celic in migracija iz medije v intimo žil sta ključna dogodka, povezana s postopnim debeljenjem intime in z razvojem ateroskleroze (87). Polifenoli iz rdečega vina zavirajo tako proliferacijo gladkih mišičnih celic kot tudi sintezo DNA v pri-



marnih celičnih kulturah gladkih mišičnih celic podganje aorte (35). Predpostavlja se, da pride do zmanjšane izražanja ciklina A, ki je pomemben celični regulator podvojevanja DNA v celičnem ciklu (35). Resveratrol preprečuje napredovanje celičnega cikla pri prehodu iz S- v G<sub>2</sub>-fazo in hkrati preprečuje proliferacijo žilnih gladkomišičnih celic (88).

Polifenoli iz rdečega vina preprečujejo proliferacijo in migracijo gladkih mišičnih celic tudi preko inhibicije vezave PDGF na receptorje (89). Aktivacija receptorjev za PDGF namreč poveča izražanje žilnega rastnega dejavnika (VEGF) in ostalih rastnih dejavnikov, kot so  $\alpha$ -trombonin in transformirajoči rastni dejavnik  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), ki so odgovorni za proliferacijo gladkih mišičnih celic (90).

### Vpliv rdečega vina na vnetni proces

Zmerne količine rdečega vina zmanjšajo izražanje MCP-1, ki je kemoatraktant za monocite iz krvi, kar ima za posledico zmanjšanje hiperplazije intime (91). Poleg tega rdeče vino tudi preprečuje aktivacijo jedrnega dejavnika kappa B (NF $\kappa$ B; angl. *nuclear factor kappa B*), ki je transkripcijski dejavnik, vključen v imunski in vnetni odziv mononuklearnih celic krvi (92). V klinični raziskavi, kjer so preiskovanci 28 dni uživali rdeče vino, se je ob zaključku raziskave znižala koncentracija vnetnih posrednikov, ki so vpleteni v proces ateroskleroze, kot so antigen-1, antigen-4, VCAM-1, ICAM-1, IL-1 $\alpha$ , C-reaktivni protein (93). S TNF- $\alpha$  posredovano izražanje VCAM-1 se je pod vplivom vinskih polifenolov zmanjšalo. V celični kulturi humanih endotelijskih celic iz popkovne vene (HUVEC) se je tako zmanjšala aderenza levkocitov in T-celic nanje (94). Resveratrol je zmanjšal s TNF- $\alpha$  in lipopolisaharidi povzročeno izražanje VCAM-1 v celični kulturi HUVEC. Močnejši učinek so opazili ob dodatku N-acetilcisteina, ki ima antioksidativne lastnosti. To nakazuje na vključenost reaktivnih kisikovih radikalov v ta proces (95). Vinski polifenoli so tudi zaviralci 5-lipooksigenaznih poti, za katere je znano, da so vključene v sintezo levkotrienov, ki so pomembni posredniki vnetnega dogajanja (24).

### Vpliv rdečega vina na agregacijo trombocitov

Rdeče vino zavira agregacijo trombocitov in preprečuje nastanek tromboze na modelu mehanično zoženih koronarnih arterij psa (96). Na agregacijo trombocitov vplivajo tako vinski polifenoli kot tudi etanol (97, 98). Vinski polifenoli preko zvišanja znotrajceličnih koncentracij cAMP povečajo nastanek prostaglandinov PGI<sub>2</sub> v trombocitih. To privede do znižanja znotrajcelične koncentracije kalcija in posledično manjše agregacije trombocitov (99). Resveratrol je hkrati tudi zaviralec ciklooksigenazne poti, saj zavira nastajanje tromboksana A<sub>2</sub>. Polifenoli iz rdečega vina prav tako zavirajo fosfodiesterazo, fosfolipazo A<sub>2</sub> in zmanjšujejo oksidativni stres trombocitov. Pellegrini s sodelavci je ugotovil, da etanol povzroči zmanjšanje s kolagenom spodbujene agregacije trombocitov in znižanje vsebnosti fibrinogena. Ugodni učinki rdečega vina na agregacijo trombocitov in parametre hemostaze so torej povezani tudi z vsebnostjo etanola v vinu (98).

Ob uživanju zmernih količin rdečega vina imajo tako etanol, predvsem pa polifenolne komponente rdečega vina, antitrombotično delovanje, zmanjšajo serumske vrednosti tkivnega dejavnika, von Willebrandovega faktorja in faktorja VII (100). Poleg tega se zviša koncentracija tkivnega aktivatorja plazminogena in zniža koncentracija zaviralca plazminogen-skega aktivatorja antigena-1 (97, 101).

### ZAKLJUČEK

Ateroskleroza je napredujoča bolezen arterij in je osnova za številne bolezni srčno-žilnega sistema, ki sodijo v vrh obolevnosti in smrtnosti v državah razvitega sveta. Pri nastanku in napredovanju procesa ateroskleroze imajo pomembno vlogo različni dejavniki tveganja, kot so povišana koncentracija holesterola v krvi, povišan krvni tlak, sladkorna bolezen in nezdrav življenjski slog. Glede na to, da se proces ateroskleroze prične razvijati že več desetletij prej, preden se klinično izrazi, je zelo pomembno preventivno delovanje. Slednje je lahko farmakološko ali nefarmakološko v smislu spreminjanja življenjskih navad. Poleg redne telesne aktivnosti, opustitve kajenja in zdravega načina prehranjevanja je treba oza-

vestiti prebivalstvo, da zmerne količine rdečega vina (za ženske največ 1 dl dnevno in moške največ 2 dl dnevno) delujejo zaščitno. Slednje zahteva od zdravnika in ostale strokovne javnosti veliko mero previdnosti, saj je v Sloveniji prekomerno uživanje alkoholnih pijač velik zdravstveni in socialni problem.

Številne raziskave so pokazale, da rdeče vino deluje zaščitno na procese, ki so vključeni v nastanek in napredovanje aterosklerotičnih sprememb. Za zaščitne učinke rdečega vina so odgovorne tako polifenolne sestavine rdečega vina kot tudi etanol. Polifenolne sestavine rdečega vina zmanjšujejo endotelijsko disfunkcijo, ker povečujejo sintezo NO v endotelijskih celicah in zavirajo njegovo razgradnjo z reaktivnimi kisikovimi spojinami. Prav tako delujejo protivnetno, preprečujejo oksidacijo delcev LDL, zavirajo proliferacijo

gladkih mišičnih celic in njihovo migracijo iz medije v intimo žil. Etanol poveča serumске vrednosti HDL, ker povečuje sintezo apolipoproteina A-I in aktivnost lipoproteinske lipaze. Tako polifenolne sestavine rdečega vina kot tudi etanol zavirajo agregacijo in adhezijo trombocitov.

Glavne težave raziskav, ki preučujejo zaščitno delovanje rdečega vina, so razlike tako v kvalitativni kot tudi v kvantitativni sestavi posameznih rdečih vin ter posledično omejeno znanje o odnosu med koncentracijo aktivnih snovi in učinki v srčno-žilnem sistemu. Polifenolne sestavine rdečega vina bodo v prihodnosti služile kot spojine vodnice za sintezo novih zdravilnih učinkovin, ki bodo imele večjo biološko uporabnost in močnejše zaščitne učinke.

## LITERATURA

1. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1512-31.
2. Shishehbor MH, Bhatt DL. Inflammation and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 131-9.
3. Kharbanda R, MacAllister RJ. The atherosclerosis time-line and the role of endothelium. *Curr Med Chem-Immun, Endocr & Metab Agents* 2005; 5: 47-52.
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.
5. Kannel WB, Wilson PW. An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am* 1995; 79: 951-71.
6. Wilund KR. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clin Sci (Lond)* 2007; 112: 543-55.
7. Kozakova M, Palombo C, Mhamdi L, et al. Habitual physical activity and vascular aging in a young to middle-age population at low cardiovascular risk. *Stroke* 2007; 38: 2549-55.
8. Saini HK, Xu YJ, Arneja AS, et al. Pharmacological basis of different targets for the treatment of atherosclerosis. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 818-39.
9. Zaletel-Kragelj L, Eržen I, Premik M. Uvod v javno zdravje. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje; 2007.
10. Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2145-50.
11. Schroder H, Masabeu A, Marti MJ, et al. Myocardial infarction and alcohol consumption: a population-based case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 609-15.
12. Goldfinger TM. Beyond the French paradox: the impact of moderate beverage alcohol and wine consumption in the prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Clin* 2003; 21: 449-57.
13. St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979; 1: 1017-20.
14. Wollin SD, Jones PJ. Alcohol, red wine and cardiovascular disease. *J Nutr* 2001; 131: 1401-4.
15. Szmítko PE, Verma S. Cardiology patient pages. Red wine and your heart. *Circulation* 2005; 111: e10-1.
16. Bohm M, Rosenkranz S, Laufs U. Alcohol and red wine: impact on cardiovascular risk. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 11-6.
17. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J* 2007; 28: 1683-93.
18. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcoholic beverage choice and risk of coronary artery disease mortality: do red wine drinkers fare best? *Am J Cardiol* 1993; 71: 467-9.

19. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1523-6.
20. Yarnell JW, Evans AE. The Mediterranean diet revisited - towards resolving the (French) paradox. *QJM* 2000; 93: 783-5.
21. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-85.
22. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA, et al. Wine, liquor, beer, and mortality. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 585-95.
23. Cserhati T, Forgács E. *Chromatography in Food Science and Technology*. Lancaster (PA): Technomic Publishing Company; 1999.
24. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *J Clin Lab Anal* 1997; 11: 287-313.
25. Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319: 1523-8.
26. Cordova AC, Jackson LS, Berke-Schlessel DW, et al. The cardiovascular protective effect of red wine. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 428-39.
27. Crews FT, Braun CJ. Binge ethanol treatment causes greater brain damage in alcohol-preferring P rats than in alcohol-nonpreferring NP rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1075-82.
28. Meagher EA, Barry OP, Burke A, et al. Alcohol-induced generation of lipid peroxidation products in humans. *J Clin Invest* 1999; 104: 805-13.
29. Urbano-Marquez A, Fernandez-Sola J. Effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. *Muscle Nerve* 2004; 30: 689-707.
30. Waterhouse AL. Wine phenolics. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 957: 21-36.
31. Brenna OV, Pagliarini E. Multivariate analysis of antioxidant power and polyphenolic composition in red wines. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 4841-4.
32. Aviram M, Fuhrman B. Wine flavonoids protect against LDL oxidation and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 957: 146-61.
33. Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 41-8.
34. Fuhrman B, Volkova N, Suraski A, et al. White wine with red wine-like properties: increased extraction of grape skin polyphenols improves the antioxidant capacity of the derived white wine. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 3164-8.
35. Dell'Agli M, Busciala A, Bosisio E. Vascular effects of wine polyphenols. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 593-602.
36. Corder R, Douthwaite JA, Lees DM, et al. Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. *Nature* 2001; 414: 863-4.
37. Srinivasan VS. Bioavailability of nutrients: a practical approach to in vitro demonstration of the availability of nutrients in multivitamin-mineral combination products. *J Nutr* 2001; 131: 1349S-50S.
38. Graefe EU, Wittig J, Mueller S, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in humans. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 492-9.
39. Wu X, Cao G, Prior RL. Absorption and metabolism of anthocyanins in elderly women after consumption of elderberry or blueberry. *J Nutr* 2002; 132: 1865-71.
40. Gee JM, DuPont MS, Rhodes MJ, et al. Quercetin glucosides interact with the intestinal glucose transport pathway. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 19-25.
41. Talavera S, Felgines C, Texier O, et al. Anthocyanins are efficiently absorbed from the stomach in anesthetized rats. *J Nutr* 2003; 133: 4178-82.
42. Passamonti S, Vrhovsek U, Vanzo A, et al. The stomach as a site for anthocyanins absorption from food. *FEBS Lett* 2003; 544: 210-3.
43. Passamonti S, Vrhovsek U, Mattivi F. The interaction of anthocyanins with bilitranslocase. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 631-6.
44. Kuhnau J. The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition. *World Rev Nutr Diet* 1976; 24: 117-91.
45. Bub A, Watzl B, Heeb D, et al. Malvidin-3-glucoside bioavailability in humans after ingestion of red wine, dealcoholized red wine and red grape juice. *Eur J Nutr* 2001; 40: 113-20.
46. Yamashita S, Sakane T, Harada M, et al. Absorption and metabolism of antioxidative polyphenolic compounds in red wine. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 957: 325-8.
47. Dangles O, Dufour C, Manach C, et al. Binding of flavonoids to plasma proteins. *Methods Enzymol* 2001; 335: 319-33.
48. Natsume M, Osakabe N, Oyama M, et al. Structures of (-)-epicatechin glucuronide identified from plasma and urine after oral ingestion of (-)-epicatechin: differences between human and rat. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 840-9.

49. van het Hof KH, Wiseman SA, Yang CS, et al. Plasma and lipoprotein levels of tea catechins following repeated tea consumption. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 220: 203-9.
50. Bitsch R, Netzel M, Frank T, et al. Bioavailability and Biokinetics of Anthocyanins From Red Grape Juice and Red Wine. *J Biomed Biotechnol* 2004; 2004: 293-8.
51. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 977-87.
52. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
53. Mahmoudi M, Curzen N, Gallagher PJ. Atherogenesis: the role of inflammation and infection. *Histopathology* 2007; 50: 535-46.
54. da Luz PL, Coimbra SR. Wine, alcohol and atherosclerosis: clinical evidences and mechanisms. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1275-95.
55. Eriksson EE. Mechanisms of leukocyte recruitment to atherosclerotic lesions: future prospects. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 553-8.
56. Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998; 137 Suppl: S33-8.
57. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
58. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, et al. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701.
59. Shah PK. Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. *Cardiol Clin* 2003; 21: 303-14, v.
60. Sausbier M, Schubert R, Voigt V, et al. Mechanisms of NO/cGMP-dependent vasorelaxation. *Circ Res* 2000; 87: 825-30.
61. Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, et al. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res* 1995; 76: 980-6.
62. Goss SP, Kalyanaraman B, Hogg N. Antioxidant effects of nitric oxide and nitric oxide donor compounds on low-density lipoprotein oxidation. *Methods Enzymol* 1999; 301: 444-53.
63. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 1774-7.
64. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The role of nitric oxide and cGMP in platelet adhesion to vascular endothelium. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 148: 1482-9.
65. Hirafuji M, Nezu A, Shinoda H, et al. Involvement of platelet cyclic GMP but not cyclic AMP suppression in leukocyte-dependent platelet adhesion to endothelial cells induced by platelet-activating factor in vitro. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 299-304.
66. Fitzpatrick DF, Hirschfield SL, Coffey RG. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am J Physiol* 1993; 265: H774-8.
67. Flesch M, Schwarz A, Bohm M. Effects of red and white wine on endothelium-dependent vasorelaxation of rat aorta and human coronary arteries. *Am J Physiol* 1998; 275: H1183-90.
68. Zenebe W, Pechanova O, Andriantsitohaina R. Red wine polyphenols induce vasorelaxation by increased nitric oxide bioactivity. *Physiol Res* 2003; 52: 425-32.
69. Wallerath T, Deckert G, Ternez T, et al. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002; 106: 1652-8.
70. Wallerath T, Poleo D, Li H, et al. Red wine increases the expression of human endothelial nitric oxide synthase: a mechanism that may contribute to its beneficial cardiovascular effects. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 471-8.
71. Goldberg DM, Yan J, Ng E, et al. A Global Survey of Trans-Resveratrol Concentrations in Commercial Wines. *Am J Enol Vitic* 1995; 46: 159-65.
72. Andriambelose E, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Mechanism of endothelial nitric oxide-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat thoracic aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 248-54.
73. Diebolt M, Bucher B, Andriantsitohaina R. Wine polyphenols decrease blood pressure, improve NO vasodilatation, and induce gene expression. *Hypertension* 2001; 38: 159-65.
74. Derek D, Pearson D, German J. Endothelial cell basal PG12 release is stimulated by wine in vitro: one mechanism that may mediate the vasoprotective effects of wine. *J Nutr Biochem* 1997; 8: 647-51.
75. Ndiaye M, Chataigneau T, Andriantsitohaina R, et al. Red wine polyphenols cause endothelium-dependent EDHF-mediated relaxations in porcine coronary arteries via a redox-sensitive mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 371-7.
76. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995; 36: 211-28.
77. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1044: 275-83.
78. Yuhanna IS, Zhu Y, Cox BE, et al. High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med* 2001; 7: 853-7.

79. Araya J, Rodrigo R, Orellana M, et al. Red wine raises plasma HDL and preserves long-chain polyunsaturated fatty acids in rat kidney and erythrocytes. *Br J Nutr* 2001; 86: 189–95.
80. Nishiwaki M, Ishikawa T, Ito T, et al. Effects of alcohol on lipoprotein lipase, hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin: cholesterol acyltransferase in high-density lipoprotein cholesterol elevation. *Atherosclerosis* 1994; 111: 99–109.
81. Rifici VA, Stephan EM, Schneider SH, et al. Red wine inhibits the cell-mediated oxidation of LDL and HDL. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 137–43.
82. Perret B, Ruidavets JB, Vieu C, et al. Alcohol consumption is associated with enrichment of high-density lipoprotein particles in polyunsaturated lipids and increased cholesterol esterification rate. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1134–40.
83. Frankel EN, Kanner J, German JB, et al. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341: 454–7.
84. Hayek T, Fuhrman B, Vaya J, et al. Reduced progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice following consumption of red wine, or its polyphenols quercetin or catechin, is associated with reduced susceptibility of LDL to oxidation and aggregation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2744–52.
85. Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 549–54.
86. Miyagi Y, Miwa K, Inoue H. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation by flavonoids in red wine and grape juice. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1627–31.
87. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973; 180: 1332–9.
88. Ragione FD, Cucciolla V, Borriello A, et al. Resveratrol arrests the cell division cycle at S/G2 phase transition. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 250: 53–8.
89. Rosenkranz S, Knirel D, Dietrich H, et al. Inhibition of the PDGF receptor by red wine flavonoids provides a molecular explanation for the «French paradox». *FASEB J* 2002; 16: 1958–60.
90. Oak MH, Chataigneau M, Keravis T, et al. Red wine polyphenolic compounds inhibit vascular endothelial growth factor expression in vascular smooth muscle cells by preventing the activation of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1001–7.
91. Feng AN, Chen YL, Chen YT, et al. Red wine inhibits monocyte chemotactic protein-1 expression and modestly reduces neointimal hyperplasia after balloon injury in cholesterol-Fed rabbits. *Circulation* 1999; 100: 2254–9.
92. Blanco-Colio LM, Valderrama M, Alvarez-Sala LA, et al. Red wine intake prevents nuclear factor-kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells of healthy volunteers during postprandial lipemia. *Circulation* 2000; 102: 1020–6.
93. Estruch R, Sacanella E, Badia E, et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis* 2004; 175: 117–23.
94. Bagchi D, Bagchi M, Stohs S, et al. Cellular protection with proanthocyanidins derived from grape seeds. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 957: 260–70.
95. Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, et al. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 622–9.
96. Demrow HS, Slane PR, Folts JD. Administration of wine and grape juice inhibits in vivo platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* 1995; 91: 1182–8.
97. Mukamal KJ, Jadhav PP, D'Agostino RB, et al. Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring cohort. *Circulation* 2001; 104: 1367–73.
98. Pellegrini N, Pareti FI, Stabile F, et al. Effects of moderate consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 209–13.
99. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, et al. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 1995; 235: 207–19.
100. Mennen LI, Balkau B, Vol S, et al. Fibrinogen: a possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease? DESIR Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 887–92.
101. Mezzano D. Distinctive effects of red wine and diet on haemostatic cardiovascular risk factors. *Biol Res* 2004; 37: 217–24.