

Prof. P.G. Hugenholtz, M.D., dr.h.c., FESC, FACC - Professor of Cardiology Emeritus, Erasmus Universiteit Rotterdam.

Prof. Dr. J. Kastelein, Professor Inwendige en Vasculaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum Amsterdam.

Dr. E.S.G. Stroes, Internist Vasculaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum Amsterdam.

Prof. Dr. V. Schini-Kerth, Professor of Pharmacology, Institut Pasteur, Universiteit van Straatsburg.

# De rode wijn hypothese

## Nog steeds fictie of nu objectief bewezen?

Door P. Hugenholtz, J. Kastelein, E. Stroes en V. Schini-Kerth

In het laatste zomernummer van *Van Nature* concludeert Van Dam in zijn column “Even vijf minuten, nadenken over de waarde van wijn”, dat er veel historisch bewijs is voor de stelling dat wijn gezondheid bevorderend en zelfs mortaliteit verminderend kan werken [1]. Zijn vraag blijft echter zijn de flavonoïden of de polyfenolen de werkzame stoffen, of is het de alcohol zelf? Wij hopen in dit artikel die duidelijkheid te scheppen.

Wellicht is dit ook de reden waarom de redactie ons verzocht om een bijdrage te leveren vanuit de huidige zienswijze van de cardiologie en de vasculaire geneeskunde. Wij hebben deze uitnodiging met plezier aanvaard, met de nadrukkelijke kanttekening dat dit artikel onze persoonlijke visie weergeeft. Deze visie is gestoeld op uitgebreide literatuuranalyse en op eigen dierexperimenteel onderzoek, maar het essentiële sluitstuk, een ‘evidence based’ humaan onderzoek, is thans nog gaande in het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. Die resultaten houdt u dus nog van ons tegoed!

Terwijl er vele wegen zijn waarlangs wijn (en sommige andere alcoholische dranken) gezondheidsbevorderend kunnen zijn, beperken wij ons in deze bijdrage tot de cardiovasculaire effecten (zie afbeelding 1). Met name omdat wij menen dat de in natuurlijke vorm voorkomende polyfenolen, flavonoïden en andere componenten, volop aanwezig in bepaalde rode wijnsoorten, een goede verklaring kunnen leveren voor de instandhouding van een gezond cardiovasculair systeem. Dat zou daarmee het ‘bewijs’ kunnen leveren voor een verminderde morbiditeit en mortaliteit als gevolg van hart- en vaatziekten zoals die nu in bepaalde regio’s in de westerse wereld gevonden is. De centrale vraag wordt dus:

wat zijn de oorzaken van de huidige epidemie van atherosclerotische vaatafwijkingen? Met andere woorden: wat is atherosclerose, wanneer begint deze afwijking en hoe werken die, nu veelal ontbrekende, nutriënten daar op in?

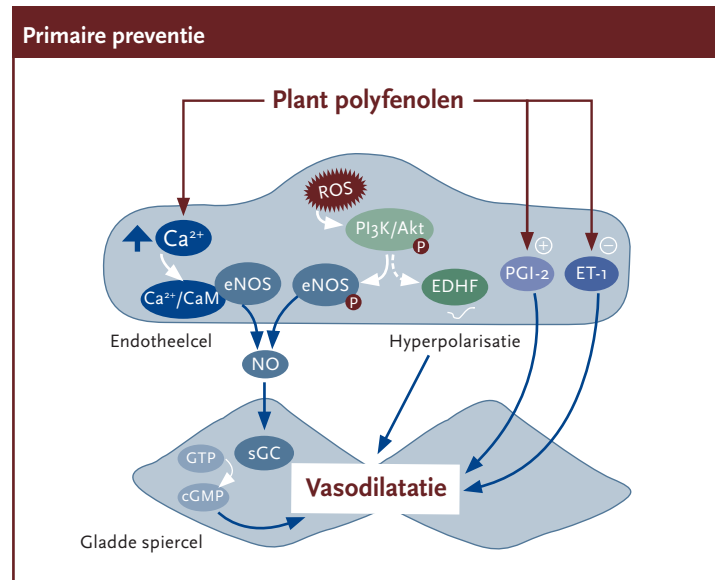
Als we afgaan op de gebruikelijke verklaringen van de oorzaak van atherosclerose, zoals te hoog cholesterol en te veel tabak, dan doet zich direct de vraag voor waarom onze voorvaders hier geen last van hadden. Gezien de schitterende Nederlandse schilderkunst namen zij het er erg goed van, inclusief overvloedige bronnen van vetten, en toch is er geen sprake van (of althans geen gerapporteerde) uitingen van atherosclerose. Of andersom gesteld: wat is er gebeurd met en veranderd in het westerse dieet en de leefgewoonten dat ertoe leidde dat de epidemie van hart- en vaatziekten zich pas ná de Tweede Wereldoorlog zo duidelijk heeft geopenbaard? Kan het de stap zijn van ‘jagen, vissen en eigen voedsel produceren’ naar een grootschalige afhankelijkheid van wat de voedingsindustrie ons aanbiedt? Die let immers meer op de smaak en het uiterlijk (‘klant is koning’) dan op de juiste samenstelling van ons voedsel (zie tabel 1). >>

BEWERKT VOEDSEL			
	Voor Chr. Jager/verzamelaar	Na Chr. Landbouwer	1800 – nu Bewerkt voedsel
Proteïnen	15-20	10-15	12
Vetten	15-20	10-15	40
Complexe koolhydraten	60-70	65-75	38
Suiker	0	5	20

Tabel 1. Veronderstelde c.q. gemeten gemiddelde samenstelling van de menselijke voeding [2].



HET DOSSIER

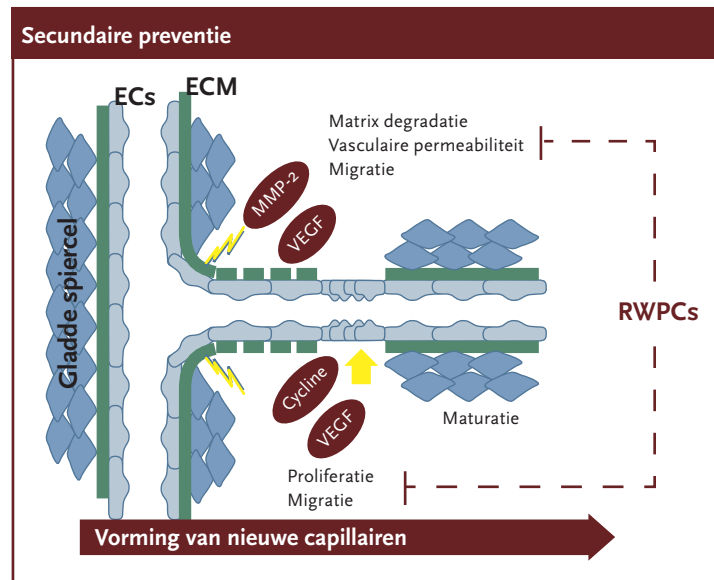


Afbeelding 1. In deze afbeelding zijn de deelmechanismen te zien waarmee de polyfenolen via de endothelcel de gladde spiercel tot relaxatie brengen. Dit leidt tot vasodilatatie. Hoofdmecanisme is de stimulatie van het enzym eNOS waardoor de productie van NO voor langere tijd wordt verhoogd. Normalisatie van endothelfunctie leidt zo tot primaire preventie.

Hier citeren wij graag Faergeman uit diens boek 'Coronary Artery Disease, Genes, Drugs and the Agricultural Connection': "Atherosclerotic disease is, in principle, eradicable. It has been with us for at least 3500 years (found in some Pharaoh mummies) but it appears to have been rare until industrialisation and use of fossil fuels enabled farmers to raise huge amounts of livestock for meat and milk"[2]. Hij betoogt verder dat deze "eradication" (hij bedoelt letterlijk 'uitroeiing') alleen als volgt kan worden bereikt: "Political efforts are required to enhance education and to fashion changes in policies regulating the agriculture, food (and tobacco) industries. The alternative is to fully embrace medicalisation of society." Kan de oplossing, verscholen in de Franse paradox, ons hierbij helpen?

Die Franse paradox berust op de observatie (gepubliceerd in 1992 in The Lancet, van Renaud & de Lorgeril uit Lyon), dat bepaalde bevolkingsgroepen in Frankrijk, ondanks een overvloedig vetrijk dieet, nauwelijks atherosclerose krijgen [3]. Weliswaar hadden Gordon en Kannel [4] op grond van de wereldberoemde Framingham-studie in 1984 al gewezen op de gunstige invloed van "drinking on mortality", maar de 'paradox' kwam van de Fransen en die is nu ook in andere bevolkingsgroepen ruimschoots bevestigd.

U zult het recente overzichtartikel (juli 2007) van het European Heart Journal wellicht (nog) niet gezien hebben, maar het is de moeite van het lezen waard. Onder de titel "Red wine hypothesis: from concept to protective signalling molecules" vatten Opie en Lecour de belangrijkste klinische en experimentele feiten samen [5]. Als je hun 136 referenties naleest (zij deden op dit gebied geen eigen werk), zijn ze alle van klinische of humaan farmacologische oriëntatie, zulks in tegenstelling tot het fundamentele werk van die andere sleutelfiguur op dit gebied: Stoclet. In diens "Bonum Vinum Laetificat Cor Hominum" ("goede wijn maakt



Afbeelding 2. Plaquevorming ontwikkelt zich onder meer door toenemende angiogenese (nieuwvorming van haarvaatjes, de capillairen). Deze capillaire ingroei kan worden geremd door RWCP waardoor plaquevorming wordt tegengegaan. Bovendien vertonen deze polyfenolen een stabiliserende werking op de 'deksel' van het oudere atheroom door de matrix van deze 'deksel' te beschermen tegen metallo-proteïnase enzymen. Hierdoor is de kans kleiner dat het atheroom barst en vervolgens een acute trombotische vernauwing van het bloedvat ontstaat. Secundaire preventie dus.

**Verklaring afkortingen**

- Ca2+/CaM = Calcium/Calmodulin (reguleert enzymactiviteit eNOS)
- cGMP = cyclisch guanylaat monofosfaat
- eNOS = Endothelial NO-synthase
- EC = Endothelcel
- ECM = Matrix endothelcel
- EDHF = Endothelium-derived hyperpolarizing factor
- ET-1 = Endotheline-1
- GTP = Guanine trifosfaat
- MT1-MMP = Membrane-type 1-matrix metalloproteïnase
- MMP-2 = Matrix metalloproteïnase
- NO = Stikstofmonoxide
- P38 = een specifiek enzym (P38MAPKinase) dat DNA-synthese en celproliferatie remt
- PDGF AB = Platelet derived growth factor AB
- PGL2 = Prostaglandine 2
- PI3K/Akt = Phosphatide-Inositol-3-Kinase/ Akt = PKB (proteïnekinase B)
- Pro-MMP-2 = pro matrix metalloproteïnase
- ROS = Reactief oxygen species
- RWPC = Rode wijn polyfenolenconcentraat
- VEGF = Vasculaire endotheliale groeifactor

's mans hart vrolijk") [6] en zijn meesterwerk "Vascular Protection by Dietary Polyphenols", zijn 155 referenties (waarvan een groot deel het werk van het Institut Pasteur in Straatsburg zelf), op biochemisch dierexperimenteel en humaan cellulair gebied samengevat [7]. Deze leiden tot een aantal hypothesen, zie hiervoor de afbeeldingen 1 en 2.

**Wijnconsumptie en het risico op hart- en vaatandoeningen**

	RR	95% CI	Number of subjects	Protective effects	Risk effects
Kozarevic, 1980	0,68	0,41 - 1,10	11.121		
Friedman, 1986	0,25	0,60 - 1,12	4.745		
Rimm, 1991	0,98	0,64 - 1,50	44.059		
Klatsky, 1990	0,50	0,40 - 0,70	123.840		
Wannamethee, 1991	0,92	0,51 - 1,67	7.735		
<b>Prospective studies</b>					
Rosenberg, 1981	0,50	0,30 - 0,80	513		
Kaufman, 1985	1,10	0,60 - 1,90	2.170		
Marques-Vidal, 1996	0,86	0,64 - 1,15	561		
Sacco, 1999	0,40	0,23 - 0,70	677		
Gaziano, 1999	0,58	0,31 - 1,09	340		
Thrift, 1999	0,50	0,20 - 0,90	331		
Cleophas, 1996	0,40	0,10 - 1,80	42		
Brenner, 2001	0,95	0,57 - 1,59	312		
<b>Case-Control studies</b>					
<b>Overall</b>	<b>0,68</b>	<b>0,59 - 0,77</b>	<b>199.177</b>		

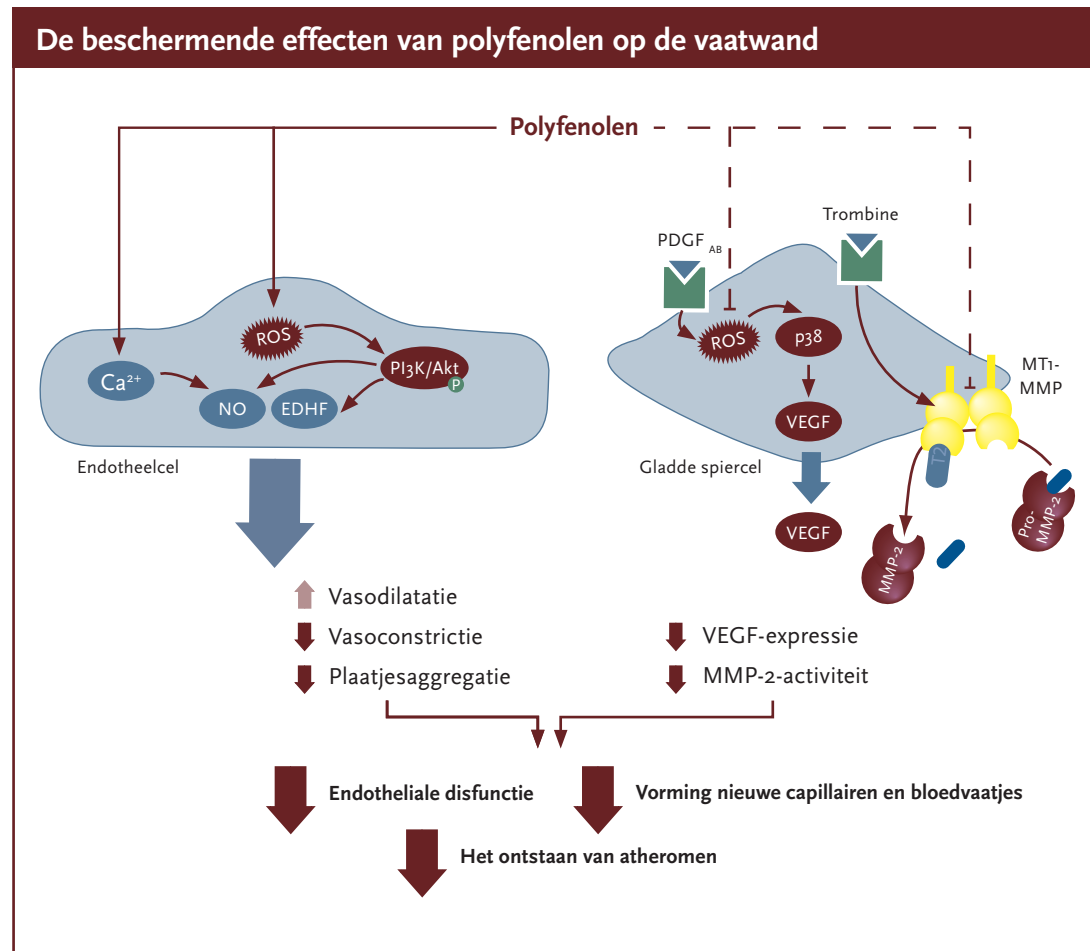
Tabel 2. De Castelnuovo verzamelde vijf prospectieve onderzoeken alsmede een aantal 'case control' publicaties die aan strikte voorwaarden voldeden. Deze geselecteerde analyse toont in ca. 200.000 individuen dat bij het regelmatig drinken van rode wijn de risicoratio (RR) voor cardiovasculaire aandoeningen gemiddeld 68% bedraagt oftewel met een vermindering van 32%, een duidelijk beschermend effect toont [8,19].

Naast elkaar gelegd, lopen de referentielijsten geheel langs elkaar heen, alsof de auteurs in twee gescheiden werelden leven. Ze citeren elkaars bronnen of werk nauwelijks. Geen wonder dat de fundamentele gegevens over de polyfenolen nog niet in de cardiologische wereld zijn doorgedrongen. Immers, wie van ons leest er nu het Journal of Biochemical Pharmacology, om maar één titel van Stoclet's referentielijst te noemen. En omgekeerd: wie van hen krijgt toegang tot de 'echte' klinische publicatiewereld van ons? Stoclet heeft jarenlang tevergeefs geprobeerd met zijn bewijzen door te dringen in de Franse cardiologische wetenschap. Tot de dag van vandaag zeggen de meeste Franse cardiologen: "La paradoxe, c'est curieux mon cher, très curieux, mais je n'y crois pas." En wij in Nederland zijn daar niet ver vandaan. De inzichten omtrent de Franse paradox zaten immers niet in ons dokter's curriculum en we hebben toch de statines voor de behandeling van de artherosclerose. Dus waar heb je het over? Dit is echter wél de hoofdreden waarom in onze klinische wereld zo weinig geloof gehecht wordt aan de mogelijkheid dat een gebrek aan micronutriënten een wezenlijke component is in de genese van atherosclerose. Laat staan, dat er naar de autoriteit van Faergeman geluisterd wordt. "Ver van mijn bed", is de vaak gehoorde reactie.

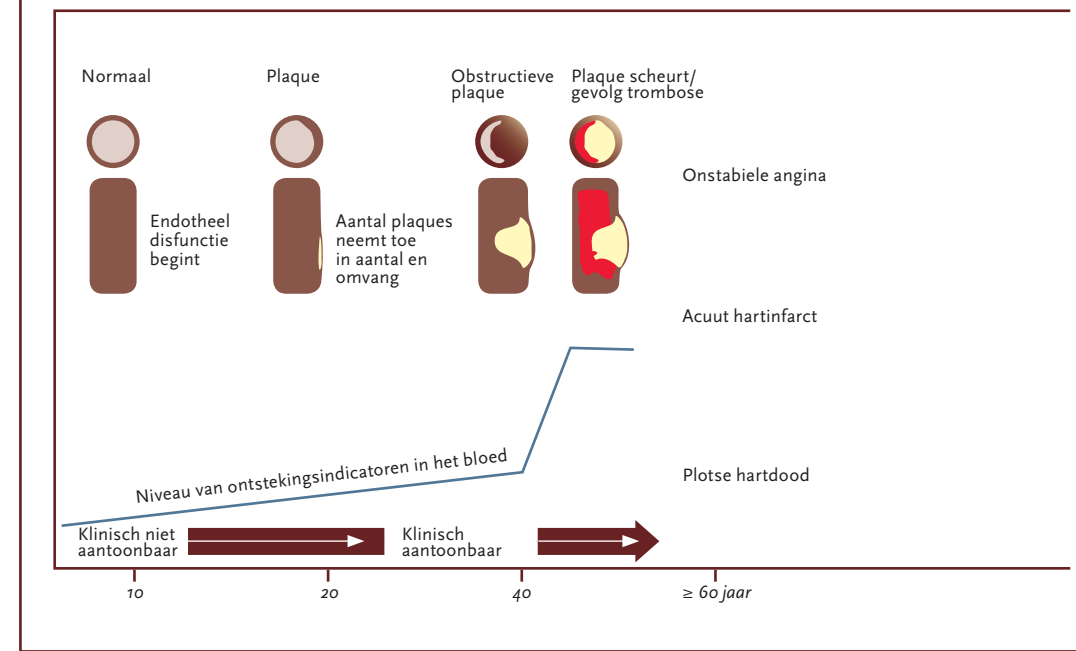
Maar laten wij terugkeren naar de essentiële conclusies van Stoclet en zijn opvolgster Schini (uit het Institut Pasteur), en naar Opie en zijn co-auteur Lecour uit Kaapstad [5,6,7]. Beide groepen bevestigen de nu algemeen aangenomen hypothese dat consumptie van een willekeurige vorm van alcohol een J-vormige curve toont met reductie in mortaliteit [5,6]. De J-curve vertoont een hogere mortaliteit bij geen alcoholgebruik én bij een te hoge alcoholconsumptie. Deze reductie in myocardinfarct, hartfalen en de daarmee verbonden complicaties werd geconstateerd bij matige drankconsumptie (tot vier glazen per dag voor de man en tot twee glazen voor de vrouw). Voor wijndrinkers zijn de beste gegevens door Castelnuovo vergaard uit enkele prospectieve en case-control studies (zie tabel 2) [8]. De meest recente Nederlandse publicatie van Van de Wiel bevestigt en verklaart deze observaties [9].

Opie's ruimere meta-analyse van 34 'outcome'- studies met één miljoen onderzochte mensen en zo'n 100.000 sterfgevallen waarbij de oorzaak bekend was, toont dit eveneens duidelijk aan [5]. >>

Afbeelding 3. In deze afbeelding zijn de verschillende werkingsmechanismen gecombineerd. Essentieel is dat vermindering in endotheelfunctie kan worden voorkomen met als resultaat minder vasoconstrictie, bloedplaatjesaggregatie en productie van diverse adhesiemoleculen. Herstel van normale doorstroming van het bloedvat is primaire preventie. Als secundaire preventie is de reductie in VEGF en MMP verantwoordelijk voor verminderde angiogenese waardoor plaquevorming wordt geremd.

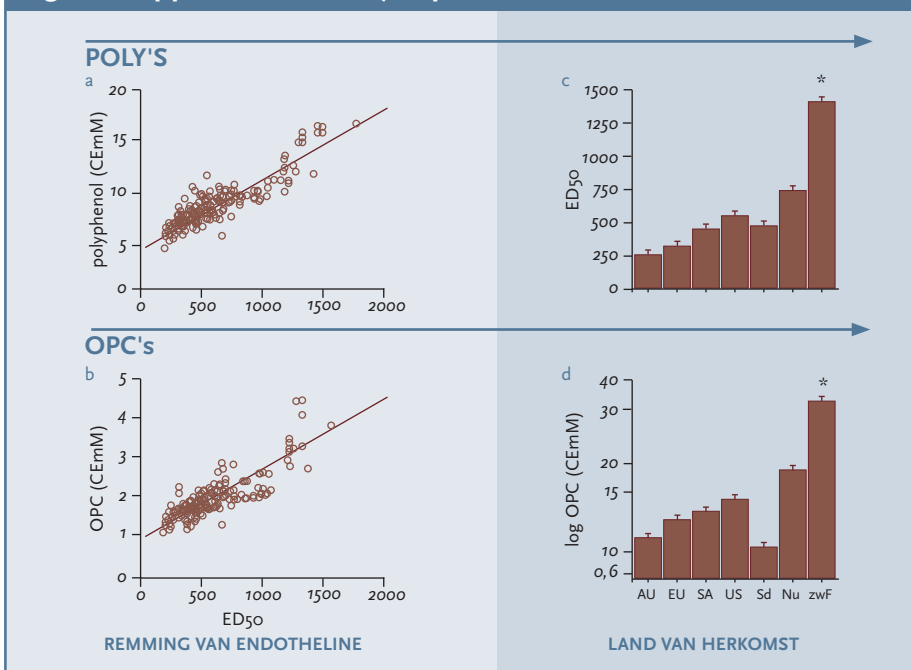


### Verloop van het atherosclerotisch proces



Afbeelding 5. Het niveau van ontstekingsindicatoren in het bloed, zoals C-reactief proteïne, stijgt naarmate de omvang van atherosclerose toeneemt.

### Correlatie tussen de polyfenolenconcentratie en de vaso-actieve eigenschappen van rode wijn op wereldschaal



#### Verklaring termen

OPC (CE mM) = oligomere procyanidines (uitgedrukt in catechine equivalenten; catechine is één van de polyfenolen)

Polyfenolen (CE mM) = polyfenolen (in catechine equivalenten)

ED<sub>50</sub> = verdunding met 50% remming

Log OPC (CE mM) = logaritme OPC concentratie

Au = Australië

Eu = Franse, Griekse, Italiaanse of Spaanse wijnsoorten

SA = Zuid Amerika

US = Noord Amerika

Sd = Sardinië

Nu = Nuoro (het noordelijk deel van Sardinië)

zwF = Zuidwest Frankrijk (Departement du Gers)

Afbeelding 4. Naarmate de concentratie van zowel OPC als polyfenolen in rode wijn stijgt wordt endotheline, een vasoconstrictieve tegenhanger van NO, sterker geremd. Hoogste waarden gelden voor de wijn van het Departement du Gers\* (Zuidwest Frankrijk) tussen Toulouse en de Midi-Pyreneëën. De rode wijn wordt daar gemaakt van de flavonoiden rijke druif, de Tannat, die nergens anders gedijt. En juist hier leeft het hoogste aantal Franse mannen en vrouwen boven de 75 jaar waaronder velen met een leeftijd van 95 jaar [11,12].

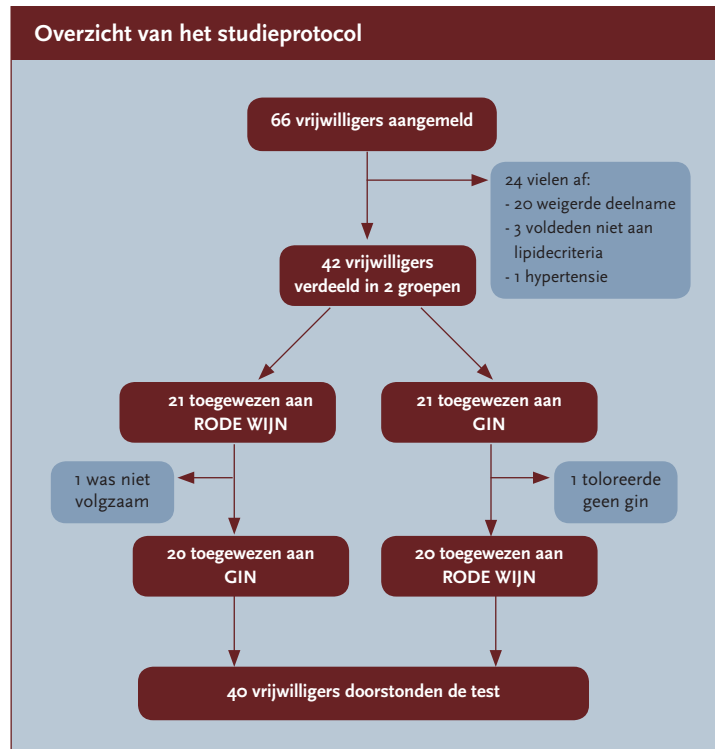
Opie voert als mechanismen hiervoor aan een verhoging van het HDL, een thrombocyt aggregatieremming door PDGF-remming en een anti-inflammatoire werking (zie afbeelding 1,2). Steeds weer blijkt wijn (Gronbaek in 24.523 Denen, Klatsky in 123.934 Amerikanen in Californië en Renaud in 36.250 Fransen) de duidelijkste activiteit te tonen. Ook lijkt rode wijn de optimale invloed te hebben en witte wijn veel minder. Interessant detail: onderzoeker De Lorgeril (die van de Franse Paradox) vond onlangs dat de cardiale mortaliteit in de Elzas 50% hoger lag dan die in de Languedoc [10]. U raadt het al: in de Elzas wordt voornamelijk witte wijn verbouwd en gedronken, in de Languedoc voornamelijk rode.

Het was Wallerath in Mainz die terecht wees op de rol van het zogenoemde 'terroir', omdat e-NOS- en NO-spiegels, gemeten na rode wijninname van de Blau Burgunder (de Pinot Noir van Duitse bodem), niet stegen, maar dit wel deden wanneer dezelfde Pinot Noir van Franse bodem kwam [13]. Ook wanneer een witte wijn later werd geïncubeerd met de schillen en pitten van de rode druif Cabernet Sauvignon, werd de verhoging van het nitrietoxide wel weer waargenomen. Wij hebben dus vastgesteld dat van alle alcoholische dranken bepaalde rode wijnen uit specifieke regio's in de wereld de hoogste concentraties van de honderden verschillende polyfenolen bevatten. Uit deze bron is, na scheiding van de sappen van de schillen, pitten en takjes (de maïche), uit dit laatste een poeder vervaardigd (ook wel red wine polyphenolic concentrate, RWPC genoemd), waarmee de groep in Straatsburg een groot aantal onderzoeken heeft gedaan. Zonder in alle details te treden, zijn hieruit een aantal mechanismen naar voren gekomen waarmee de RWPC's hun invloed op het vaatstelsel uitoefenen. Dit alles betreft in vitro-studies op celsystemen, geïsoleerde vaten en proefdieren zoals de muis (zie afbeelding 1, 2 en 3). De hoofdmechanismen waarmee de polyfenolen hun invloed op de vaatwand uitoefenen zijn onderling versterkend. Behalve vasodilatatie

#### De vijf onderling versterkende hoofdmechanismen waarmee polyfenolen hun gunstige invloed op de vaatwand uitoefenen

- vasodilatatie
  - antioxidatieve effecten o.m. op cholesterol
  - verlaging LDL-cholesterol, verhoging HDL-cholesterol
  - remming ontsteking
  - anti-trombotische werking door verlaging bloedplaatjesaggregatie
- leiden tot bescherming tegen vaatwandbeschadiging en atherosclerose

zal bijvoorbeeld de remmende werking op bloedplaatjesaggregatie (anti-thrombotisch) leiden tot betere bloeddorstroming. De antioxidatieve werking op geoxideerd LDL, het "slechte" cholesterol, en de stimulatie van het HDL, het "goede" cholesterol, zal eveneens de depositie van cholesterol in de vaatwand verminderen. Details van deze mechanismen vindt u in referentie 5-20. Centraal hierbij staat de rol van een gezond endotheel: de slechts enkele cellen tellende dunne binnenste laag van de vaatwand die het NO produceert. Furchgott, Zawadzki en Ignarro kregen er de Nobelprijs voor [14]. Het is een orgaan, zo'n 700 m<sup>2</sup> groot in oppervlak wanneer je alle cellen plat naast elkaar zou leggen en zwaarder dan de lever. Het maakt een hele serie van enzymen en cytokines, actieve chemische boodschappers die de bloeddorstroming tot in de verste uithoeken van het vaatstelsel regelen. Endotheeldisfunctie is de eerste stap op de weg naar atherosclerose, zoals afgebeeld in afbeelding 5. Vroege detectie en tijdige behandeling van endotheeldisfunctie is dus essentieel. Ons staan daarbij 'lifestyle changes' en farmaca (voornamelijk statines) ter beschikking. De laatste categorie wordt veel gebruikt en sommigen denken hiermee de epidemie te kunnen bedwingen. >>



Afbeelding 6. - 66 vrijwilligers, zonder cardiovasculaire problemen, aangemeld, 24 vielen af - 42 vrijwilligers verdeeld in 2 groepen, per toeval 21 toegewezen aan rode wijn van Merlot origine, en 21 aan zuivere gin - na 6 weken zgn. "cross-over", d.w.z. de groep die de wijnalcohol kreeg, krijgt nu de gin en omgekeerd. Bloedmonsters afgenomen vóór en na de proef

EFFECTEN VAN RODE WIJN		
	Voor	Na
hCRP (mg/l)	1,63 +/- 0,97	1,28 +/- 1,02
Fibrinogeen (g/dl)	0,26 +/- 0,06	0,23 +/- 0,06
VCAM (ng/ml)	457 +/- 164	381 +/- 164
ICAM-1 (ng/ml)	320 +/- 107	291 +/- 105
IL-1 alfa (pg/ml)	51 +/- 33	41 +/- 37

Tabel 3. Alleen de wijngroep vertoonde significante vermindering in hCRP (een ontstekingsindicator), fibrinogeen (een stollingsfactor), en een lange reeks van zgn. adhesiemoleculen, substanties die voorlopers kunnen zijn van atherosclerose.

**Verklaring van de termen**

- hCRP Hooggevoelig Complement Reactive Protein, in mg/l
- Fibrinogeen Fibrinogeen is een eiwit dat het stollingsproces in de bloedbaan bevordert, in g/l
- VCAM Vascular Adhesie Molecuul, in nanogram/ml
- ICAM-1 Interstitieel Adhesie Molecuul, in nanogram/ml
- IL-1alfa Interleukine-1 alfa, een ontstekingsbevorderend cytokine, in picogram/ml

Toch wees een topautoriteit op dit gebied, Peter Libby van de Harvard Medical School, reeds in 2005 op het feit dat ondanks grote successen in de verlaging van cholesterol en mortaliteit, toch nog steeds 65% van alle cardiovasculaire 'events' plaatsvindt bij optimaal behandelde patiënten [15]. Niks 'total cure' dus. Weliswaar verlagen de statines de atherosclerotische complicaties en zelfs de mortaliteit, maar het ware aangrijpingspunt c.q. werkingsmechanisme blijft onduidelijk.

Libby stelt verder: "One day, someone could devise a way to halt the chronic, destructive inflammation of atherosclerosis." Let wel, atherosclerose is voor hem 'inflammation'. Naast de bepaling van het cholesterolgehalte pleit hij dan ook voor vroege detectie van deze ontstekingsziekte, met name door het tijdig meten van het C-reactieve proteïne (CRP) als indicator van dit proces. Hij eindigt zijn artikel als volgt: "For most of human history, inflammation's general ability to ward off infections outweighed its drawbacks. Today, as we live longer, exercise less, eat too much and smoke, many of us suffer from inflammation's dark side – including its ability to contribute to atherosclerosis." Ridker (uit dezelfde school in Boston) bepleit in zijn artikel met name het gebruik van CRP in klinische studies als een goede 'early indicator' van endotheeldisfunctie en plaqueformatie [17].

Het eerste prospectieve, gerandomiseerde, humane 'cross-over' onderzoek naar het effect van polyfenolen uit Merlot wijnen op het endotheel werd uitgevoerd op Spaanse artsen werkzaam in het universiteitsziekenhuis in Barcelona (afbeelding 6 en 7). Estruch stelde vast dat het rode-wijnextract onder andere het CRP en fibrinogeen, alsmede een reeks andere biomarkers (waaronder een serie van adhesiemoleculen) verlaagde, terwijl pure alcohol in de vorm van gin dit niet deed. Doordat deze studie bij een humane populatie werd uitgevoerd, kan er geen twijfel meer bestaan: het zijn voornamelijk de 'bijproducten' van de wijnproductie, de polyfenolen, en niet de alcohol die de beschermende actie op het endotheel verklaren. Het is jammer dat Opie c.s. deze studie niet vermelden, want het is deze wetenschappelijk correct uitgevoerde studie die de Paradox heeft ontrafeld [18].

Opie en Lecour gaan wel in op de moleculaire basis van de Franse paradox. Terecht citeren zij allereerst Serafini, die in 1998 al wees op de antioxidantwerking van rode wijn en later ook de vasodilaterende actie aantoonde. Maar tevens vond Serafini de LDL-verlagende werking in macrofagen die geïncubeerd waren met polyfenolen, met name door vermindering van het geoxideerde LDL. Maar dan wijden Opie en Lecour verder slechts een kwart bladzijde aan de "specific protective chemical effects" en citeren zij maar vijf studies. Schini en Stoclet doen dat zorgvuldiger in hun onderzoek naar de werking van het natuurlijk RWPC-mengsel aangetoond in tientallen studies [7].

Opie en Lecour zeggen "attracting most attention is resveratrol". In een uitgebreide tabel met zo'n twintig studies tonen zij aan - vanaf endotheel-celcultuur tot aan ischemische rattenharten dat slechts één substantie, het resveratrol, dezelfde vasculaire beschermende effecten heeft als het natuurlijke mengsel van polyfenolen. Verder zou het ook anti-ischemische bescherming bieden aan het myocardium via multiple receptoren [5].

Nog enthousiaster worden zij door de invloed van dit resveratrol op de sirtuïns (een intracellulair controlesysteem) met een, zowel bij monocellulaire wezens als wormen en muizen, levensverlengende werking. De pro-apoptotische factor P53 zou door remming van het poly-ADP-ribose polymerase afgezwakt worden, met als resultaat een langere levensduur van onder meer de myocardecel [5]. Wordt dit wellicht het cardiologische levenselixir?! Het zal u niet verbazen dat resveratrol's rol bij het falende hart in de Verenigde Staten thans hét onderwerp van onderzoek is. Want, zoals Libby al verzuchtte: "in contemporary American society, seeking solutions with drugs, such therapy seems to have more appeal than lifestyle modification" [16]. Bij muizen zou een levensverlenging met meerdere jaren reeds bewezen zijn. Wordt vervolgd!

Echter, de epidemiologische data wijzen er ook op dat een optimale resveratrolconcentratie 10 tot 20 maal hoger moet zijn als onder experimentele condities. Men vond bij vrijwilligers na het drinken van 2,5 liter rode wijn een piekwaarde van 450 mg/l in het menselijk serum. Uiteraard een alcoholdosering die niet lang vol te houden is! [20] Zo zou de Pinot Noir van Australische bodem de beste donor van het resveratrol zijn, maar dan praten we weer alleen over resveratrol en niet over het natuurlijke mengsel met zijn talloze andere polyfenolen tezamen, dat volgens Stoclet en Schini het meest effectief zal zijn [6,7]. En dat mengsel zou in de Australische wijnen nu juist het laagst in gehalte zijn. Kortom, naar resveratrol zal nog veel onderzoek gedaan moeten worden.

Onlangs wees De Lorgeril in een editorial (januari 2008) op de significantie van de Zweedse SHEEP-studie waarin 1346 patiënten ná hun infarct gevolgd werden gedurende acht jaar mét hun drankgebruik. Hij concludeert: "Cardiologists should be aware that moderate drinking (of wine, - ons commentaar) appears to be more effective than intense cholesterol lowering to protect the lives of their high-risk and post AMI-patients" [19]. Secundaire preventie dus net als voorspeld door Stoclet [7], zie ook afbeelding 2.

Samenvattend zouden wij de rode Franse en Italiaanse wijnen met een hoog gehalte aan diverse polyfenolen verkiezen, zoals die gemaakt van

Merlot, Cabernet Sauvignon of Petit Verdot druiven. Een matige concentratie van 3-4 mg/l resveratrol in combinatie met de overige procyanidines en alle andere flavonoïden bij een maximaal totaal alcoholgehalte in 4 glazen per dag lijkt de beste en veilige 'trade off', al is deze aanbeveling niet goedkoop en bij jeugdigen niet raadzaam. Beter nog is om het optimale rode wijn polyfenolenconcentraat uit specifieke druivensoorten in poedervorm (250 mg, tweemaal daags) in een of ander voedingsmiddel (bijvoorbeeld yoghurt of vruchtensap) te verwerken. Dat is de goedkoopste en meest doelmatige weg, omdat deze alcoholverslaving en/of calorie-overschot voorkomt, terwijl de geneeskrachtige werking behouden blijft. <<

**Referenties**

1. Van Dam B. Van Nature, 2007, no. 5, blz. 67
2. Faergeman B. Coronary Artery Disease, Genes, Drugs and the Agricultural Connection, Published by Elsevier, 2003
3. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets and the French Paradox for Coronary Heart Disease, Lancet, 1992;339:1520-1526
4. Gordon T, Kannel WB. Drinking and Mortality. The Framingham Study. Am.J.Epidemiol., 1984;120:97-107
5. Opie LH, Lecour S. The Red Wine Hypothesis: From Concepts to Protective Signalling Molecules. Eur.Heart J. 2007;28:1683-1693
6. Stoclet JC. Bonum Vinum Laetificat Cor Hominum. Med. Sciences Monitor, 2001;Vol. 7,842-847
7. Stoclet JC, Chataigneau, T, Ndiaye M, et al. Vascular Protection by Dietary Polyphenols, Eur. J. of Pharmacology, 2004; 299-313
8. Di Castelnuovo et. al. Wine Consumption and the Risk of Cardiovascular Diseases. Circulation, 2002, vol. 105; 2836-2844
9. Van de Wiel A. Voeding en Gezondheid - Gunstig Effect van Wijn en Wijnflavonoïden op Hart- en Vaatziekten. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 2002;Vol. 146;2460-2469
10. de Lorgeril M, Salem P, Paillard F. et al. Mediterranean Diet and The French Paradox: Two distinct biogeographic concepts for one consolidated scientific theory. Cardiovasc. Research, 2002;54:503-512
11. Corder R, Douthwaite JA, Lees DM, et al. Endothelin Synthesis reduced by Red Wine, Nature, 2001; Vol. 414:863-864
12. Corder R, Muller W, Khan NQ, Oenology, Red Wine Procyanidins and Vascular Health, Nature, 2006;Vol. 444:566
13. Wallerath, T, Poleo, D, Li H, Förstermann U. Red Wine increases the Expression of Human Endothelial Nitricoxide Synthase: A Mechanism that may contribute to its beneficial cardiovascular effects. J.Am.Coll.Cardiol, 2003;Vol. 41:471-478
14. Furchgott RE, Zawadzki JV, Ignarro, L. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, Nature, 1980;Vol. 288:373-376
15. Libby P. The Forgotten Majority. Unfinished Business in Cardiovascular Risk Reduction. Journal of the American College of Cardiology 2005; vol. 46: no 7, 1225-1228
16. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis, Circulation, 2002;Vol 105:1135-1143
17. Ridker PM, Clinical Applications of C-reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention, Circulation, 2003;Vol.107:63-369
18. Estruch R, Sacanella E.L., Badia E, et al., Different Effects of Wine and Gin Consumption on inflammatory Biomarkers of Atherosclerosis: a Prospective Randomised Crossover Trial. Effects of Wine on Inflammatory Markers, Atherosclerosis, 2004;Vol. 175:117-123
19. De Lorgeril, M., Salen, P. Corcos T, et. al. Is Moderate Drinking as Effective as Cholesterol lowering in Reducing Mortality in High-risk Coronary Patients? Editorial in Europ. Heart Journal, 2008; Vol. 29: 4-6
20. Goldberg, M., To drink or Not to drink. New Engl. J. Med. 2003; vol. 348: 163-164.

**Redactionele aanvulling**

Recent onderzoek suggereert dat matig wijn drinken is geassocieerd met een toename van EPA in het bloed die tot 50% reikt. De onderzoekers spreken van "a fish-like effect". Dit effect van wijn zou deels het beschermend effect tegen hart- en vaatziekten kunnen verklaren. Een mogelijk werkingsmechanisme zou kunnen zijn dat het drinken van wijn de conversie van alfa-linoleenzuur naar EPA bevordert.

de Lorgeril M, Salen P, et al. Interactions of wine drinking with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: a fish-like effect of moderate wine drinking, Am Heart J, 2008; 155(1): 175-81.