



FRANCUSKI PARADOKS (1992–2022) – TRZY DEKADY BADAŃ NAD KARDIOPROTEKCYJNYMI WŁAŚCIWOŚCIAMI WINA GRONOWEGO

Maciej Tadeusz Gawlik¹

¹Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Polska

Bromatologia i Chemia Toksykologiczna, ISSN (on-line) 2353-9054

Adres do korespondencji

Maciej Tadeusz Gawlik,
Katedra i Zakład Toksykologii,
Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
w Krakowie,
ul. Medyczna 9, 30–688, Kraków, Polska;
e-mail: maciej.gawlik@uj.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów

Otrzymano: 2022.10.14

Zaakceptowano: 2023.01.12

Opublikowano on-line: 2023.01.25

DOI

10.32383/bct/159229

ORCID

Maciej Tadeusz Gawlik –  0000-0002-0808-4603

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

THE FRENCH PARADOX (1992–2022) – THREE DECADES OF RESEARCH ON THE CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF GRAPE WINE

Thirty years ago, French epidemiologists Serge Renaud and his colleague Michel de Lorgeil published an article in “The Lancet”, founding science the postulate of the “French paradox”. The lower mortality of the French from arteriosclerosis of the coronary vessels (CHD) compared to the British and Americans with similar values of CHD risk factors, they attributed to greater and regular consumption of grape wine. Launched by the founding publication, the process of scientific research aimed at confirming or refuting a surprising hypothesis has led to a dynamic development of knowledge about the biological properties of grape wine and its ingredients. Among them, the greatest interest was attributed to the polyphenol fraction belonging to the group of micronutrients of the wine. For selected polyphenols (including resveratrol, quercetin, (+) - catechin), a beneficial effect has been shown in the vasodilatory balance of the vascular endothelium, lipid metabolism and the coagulation system. Despite thousands of epidemiological and laboratory experiments, it has not been possible to prejudge the accuracy of the hypothesis in the field of moderate wine consumption (20–30 g of alcohol/day). The value in itself of the “French paradox” is to inspire two generations of researchers to explain observations, broadening the knowledge of, inter alia, in the area of health effects of natural dietary ingredients. The paper presents a historical outline of the circumstances of the announcement of the “French paradox” and presents the evolution of scientific views on the controversial hypothesis. The main allegations made against the explanation pointing to grape wine as the cause of the paradoxical observation are also given. They include, among others, that the authors of the hypothesis did not take into account the chronic nature of CHD and that mortality correlated with current risk factor values rather than with past data. Part of the article is devoted to discussing the current state of knowledge and prospects for further research and the possible use of results in the area of public health and pharmacy.

Keywords: French paradox, coronary arteriosclerosis, grape wine, natural polyphenols, resveratrol.

WSTĘP

Mimo że termin „francuski paradoks” pojawił się w piśmiennictwie naukowym w roku 1981 [1], za datę ogłoszenia kontrowersyjnej do dziś tezy przyjmuje się lata 1991–1992. W listopadzie 1991 r. w USA w audycji telewizyjnej nadanej przez stację CBS z cyklu „60 minutes” [2], francuski epidemiolog, profesor Serge Renaud użył określenia „French paradox”

w stosunku do obserwowanej statystycznie istotnej różnicy zapadalności i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular diseases*, CVD), a w szczególności na arteriosklerozę naczyń wieńcowych (ang. *coronary heart diseases*, CHD) w populacji francuskiej w stosunku do m.in. Brytyjczyków i Amerykanów. W obiegu naukowym profesor Renaud wraz z kardiologiem Michelelem de Lorgerilem sprecyzowali swoje obserwacje w oparciu o dane programu WHO/MONICA/ (ang. *monitoring trends and determinants for cardiovascular diseases*) [3] na łamach prestiżowego „The Lancet” 20 czerwca 1992 r. [4].

W artykule zatytułowanym „Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease” autorzy postawili odważną tezę, że za obserwowane, sięgające średnio nawet 40%, obniżenie ryzyka umieralności z powodu CHD u Francuzów w stosunku do populacji amerykańskiej i brytyjskiej, odpowiada systematyczne i umiarkowane spożycie alkoholu etylowego (20–30 g dziennie) w postaci wina gronowego. Paradoksalność obserwacji wynikała z faktu, że spożycie zwierzęcych tłuszczów nasyconych, co jest uważane za istotny czynnik ryzyka CHD, było porównywalne, a w niektórych regionach nawet nieznacznie wyższe we Francji niż w Wielkiej Brytanii i USA. Inne czynniki ryzyka CHD, takie jak stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy krwi, ciśnienie skurczowe krwi oraz odsetek osób palących papierosy w porównywanych grupach były na zbliżonym poziomie.

Publikacja w „The Lancet” zapoczątkowała dynamiczny rozwój badań nad właściwościami biologicznymi wina gronowego, szczególną uwagę przypisując ocenie aktywności prozdrowotnej u ludzi. Świadczą o tym liczby ukazujących się na ten temat publikacji naukowych, np. odnotowanych w medycznej bazie PubMed w okresie 1946-2022 [5]. Ogólna liczba rekordów wykazanych przez bazę dla hasła „wine” w tytule artykułu wyniosła 8682, z czego 841 (9,70%) przypadło do roku 1992, a 7841 (90,30%) w ostatnich trzech dekadach. Analizie zagadnienia „francuskiego paradoksu” z perspektywy trzech dziesięcioleci badań naukowych, ze szczególnym uwzględnieniem aktualnego stanu wiedzy na temat kardioprotekcyjnych właściwości wina gronowego, jest poświęcony ten artykuł.

OGŁOSZENIE „FRANCUSKIEGO PARADOKSU” – SIŁA WINA GRONOWEGO CZY BŁĄD METODYCZNY?

Pod koniec lat 70. XX w. epidemiolodzy zwrócili uwagę na czynniki korelujące z umieralnością z przyczyn CVD w skali globalnej. Zwłaszcza prace St. Leger i wsp. [6, 7] zamieszczone w „The Lancet” i odzwierciedlające obserwacje w tzw. krajach rozwiniętych (ang. *developed countries*, DC) odznaczały się intrygującymi acz udokumentowanymi spostrzeżeniami. Odnosiło się to do krajów Europy Zachodniej (np. Francja, Włochy), Wielkiej Brytanii, krajów skandynawskich (Szwecja, Norwegia, Dania), Australii i Nowej Zelandii oraz USA. Stosując analizę regresji liniowej autorzy wskazywali m.in. na wysoką, ujemną korelację pomiędzy śmiertelnością spowodowaną niedokrwienną chorobą serca (ang. *ischemic heart disease*, IHD) zarówno w grupie mężczyzn, jak i kobiet w wieku 55–64 lat w 18 DC, a spożyciem alkoholu etylowego wyrażoną w litrach na osobę na rok (współczynnik korelacji liniowej R równy odpowiednio -0,70 i -0,58). Z zaprezentowanych danych wynikało, że po uwzględnieniu rodzaju spożywanych napojów alkoholowych, za praktycznie cały efekt obserwowany dla etanolu odpowiada wino gronowe ($R = -0,70$ i $R = -0,61$). Jednocześnie, nie budziła wątpliwości badaczy przewidywalna, stwierdzana wysoka korelacja dodatnia pomiędzy śmiertelnością z przyczyn IHD a spożyciem tłuszczów nasyconych w badanej grupie.

Przyjmując za punkt wyjścia powyższe doniesienia, Renaud i de Lorgeril [4] skupili się na zastanawiających danych, dotyczących populacji francuskiej, uwzględnianej we wcześniejszych badaniach jako grupy o najniższym odsetku śmiertelności z przyczyn CVD, ale nie odbiegającej znacząco od innych DC, jeżeli chodzi o istotne czynniki ryzyka. Paradoksalną obserwację postanowili zweryfikować w oparciu o aktualne informacje pochodzące z międzynarodowego programu epidemiologicznego MONICA, realizowanego pod nadzorem WHO. Dla 17 krajów z wytypowanymi tzw. centrami (m.in. we Francji: Tuluza, Strasbourg, Lille; w Wielkiej Brytanii: Belfast i Glasgow; w USA: Stanford; w Chinach: Pekin) autorzy dokonali korelacji umieralności na CHD (liczba zgonów na 100 000 osób w roku 1987), w połączonych grupach kobiet

i mężczyzn w przedziale wiekowym 35–64 lata, a średnim spożyciem tłuszczów mlecznych wyrażonych w przypadającej im liczbie kalorii/osobę/dzień (w latach 1980-1985). Uzyskano wysoką dodatnią korelację ($R = 0,73$, $p < 0,001$), przy czym autorzy zwrócili uwagę na duże odchylenie od prostej regresji wyników uzyskanych dla mieszkańców Francji i Szwajcarii w kierunku niższej umieralności, a dla mieszkańców Wielkiej Brytanii w kierunku wyższej umieralności. Renaud i de Lorgeril uznali to za podstawę do określenia zaobserwowanej tendencji mianem „francuskiego paradoksu” (ang. *French paradox*), choć przyznali, że równie dobrze można by było mówić o „szwajcarskim paradoksie” (ang. *Swiss paradox*). W przypadku Wielkiej Brytanii też można było mówić o paradoksie, tyle, że w przeciwną stronę.

Tabela 1. Obserwowane obniżenie umieralności wśród dorosłych osób w przedziale wieku 35–64 lat z powodu CHD w Tuluzie (Francja) w 1987 r. w stosunku do mieszkańców innych centrów programu WHO/MONICA (na podstawie [4]).

Table. 1 Observed reduction in mortality among adults aged 35-64 due to CHD in Toulouse (France) in 1987 compared to residents of other WHO/MONICA program centers (based on [4]).

Centrum MONICA	Obserwowane obniżenie umieralności na CHD (zgon/100 000 mieszkańców) w Tuluzie (Francja) w roku 1987 (osoby w wieku 35-64) w stosunku do reprezentatywnych grup mieszkańców w podanej lokalizacji [%]	
	Mężczyźni	Kobiety
Strasburg (Francja)	24	48
Lille (Francja)	26	45
Szwajcaria	24	35
Stanford (USA)	57	77
Belfast (Wlk. Brytania)	78	88
Glasgow (Wlk. Brytania)	79	92

W tabeli I przedstawiono zaobserwowane przez Renauda i de Lorgerila obniżenie umieralności z przyczyn CHD we francuskiej Tuluzie w stosunku do innych centrów projektu MONICA (Szwajcaria, USA, Wlk. Brytania) w przeprowadzonych badaniach. Imponujące wskaźniki (np. w stosunku do Glasgow śmiertelność na CHD była obniżona o 79% u mężczyzn

i aż o 92% u kobiet) przy zbliżonych wartościach średniego stężenia cholesterolu w surowicy krwi, średniego ciśnienia skurczowego krwi i odsetka osób palących w porównywanych populacjach, niezbiecie wskazywały na obecność dodatkowego (-ych) czynnika (czynników) dywersyfikującego (dywersyfikujących) ryzyko śmierci z powodu CHD. Autorzy kluczowej dla naukowej implementacji pojęcia „francuskiego paradoksu” publikacji wskazali na różnice w konsumpcji alkoholu etylowego w badanych grupach, który jako jedyny z codziennych produktów spożywczych w połączeniu ze spożyciem tłuszczów mlecznych zmieniał wcześniej uzyskaną korelację ze śmiertelnością na CHD. Po uwzględnieniu konsumpcji wina gronowego (spożycie w Tuluzie wg danych WHO/MONICA oszacowano na 383 g wina/osobę/dzień u mężczyzn), w procedurze statystycznej krokowej analizy wielowymiarowej (ang. *stepwise multivariate analysis*) korelacja śmiertelności z powodu CHD w 1987 r. ze spożyciem tłuszczów mlecznych znacznie zyskała na istotności ($R = 0,87$, $p < 0,0001$). Wyniki uzyskane dla mieszkańców Francji i Szwajcarii znalazły się na prostej regresji i tylko wyniki uzyskane dla mieszkańców Wielkiej Brytanii wciąż odstawały od liniowej charakterystyki uzyskanej zależności. Fakt ten autorzy przypisali niskiemu spożyciu wina gronowego przez Brytyjczyków.

Renaud i de Lorgeril nie poprzestali na stwierdzeniu korelacyjnego charakteru poczynionych obserwacji. Powołując się m.in. na doniesienie Rimm i wsp. [8], w którym opisano średnio 57% obniżenie ryzyka CHD w grupie ponad 51 000 mężczyzn wraz z umiarkowaną konsumpcją etanolu (30–50 g/dzień), zaproponowali dwa prawdopodobne mechanizmy protekcyjnego działania związku. Pierwszy, to udokumentowany wpływ umiarkowanych dawek alkoholu etylowego na podwyższenie frakcji HDL-cholesterolu we krwi, co przeciwdziałała inicjowaniu (poprzez oksydacyjną modyfikację lipidów nagromadzonej frakcji LDL) procesu miażdżycowego w naczyniach wieńcowych. Drugi mechanizm ma związek z utrzymaniem prawidłowej hemostazy w naczyniach wieńcowych dzięki antyagregacyjnemu działaniu etanolu na płytki krwi. Przytoczone przez Renauda i de Lorgerila wyniki badań faworyzują drugi mechanizm, ze względu na

podobny poziom cholesterolu HDL w przeprowadzonej porównawczej ocenie między populacjami farmerów z południa Francji i ze Szkocji, przy obniżonej o 55% wtórnej agregacji trombocytów pod wpływem ADP u rolników francuskich w stosunku do Szkotów [9]. Spożycie alkoholu etylowego w porównywanych grupach wynosiło średnio 45 i 20 g/dzień odpowiednio w grupie Francuzów (głównie w postaci wina gronowego) i Szkotów (głównie w postaci piwa i whisky). Co ciekawe, Renaud i de Lorgeril preferencyjność wina gronowego w przeciwdziałaniu CHD w stosunku do innych napojów alkoholowych (w tym piwa i mocnych alkoholi, jak wódka, whisky czy brandy) przypisali różnicom w farmakokinetyce etanolu w warunkach spożywania go z posiłkiem (jak to ma głównie miejsce w przypadku wina gronowego) w umiarkowanych stężeniach. Wolniejsze wchłanianie alkoholu w tych warunkach przekłada się na wydłużone działanie protekcyjne, gdy poposiłkowy wzrost poziomu lipidów stwarza największe zagrożenie zainicjowania procesów miażdżycowych. Autorzy pionierskiej publikacji dotyczącej „francuskiego paradoksu” nie połączyli prozdrowotnych właściwości wina gronowego z obecnością w nim składników polifenolowych, co obecnie jest praktyką powszechną.

Po siedmiu latach od ogłoszenia, w roku 1999, hipoteza przypisująca winu gronowemu przyczynę „francuskiego paradoksu” doczekała się gruntownej krytyki. Brytyjczycy Malcom Law i Nicholas Wald [10] na łamach „British Medical Journal” dokonali szczegółowej analizy założeń paradoksalnej obserwacji francuskich epidemiologów i wskazali na błędy metodyczne w podejściu do danych statystycznych dotyczących czynników ryzyka śmiertelności na CHD w populacji francuskiej i brytyjskiej. Powołując się na dane Francuskiego Narodowego Instytutu Badań Zdrowia i Medycyny INSERM dotyczące śmiertelności z przyczyn CVD w roku 1992 we Francji i Wlk. Brytanii, Law i Wald podnieśli trzy istotne wg nich zarzuty niweczące wnioski zawarte w artykule Renauda i de Lorgerila. Po pierwsze zwrócili uwagę na różnice w kwalifikowaniu zgonów w wyniku CHD, które we Francji nie obejmowały tych spowodowanych przez nie do końca zdiagnozowane komplikacje związane z niewydolnością serca

i przebyłym zawałem (ang. *poorly specified causes*). Uwzględnienie tej poprawki niwelowało różnicę w śmiertelności na CHD w populacji francuskiej i brytyjskiej o 12 %. Drugi zarzut dotyczył pominięcia zwiększonego ryzyka CHD u brytyjskich kobiet ze względu na istotnie wyższy odsetek Brytyjek palących tytoń w stosunku do Francuzek (odpowiednio 30 i 9% w latach 1985–1990). Po skorygowaniu danych, ryzyko CHD zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet zawierało się w stosunku 1 : 2,5 (przed korektą – 1 : 4 u mężczyzn i aż 1 : 6 u kobiet) na korzyść mieszkańców Francji.

Do wyjaśnienia pozostawała właśnie ta dwu i pół krotnie większa częstość umieralności na CHD u Brytyjczyków, skoro badacze odrzucili hipotezę o dywersyfikującym wpływie spożycia alkoholu, w tym wina gronowego, mimo półtorakrotnie większego spożycia etanolu we Francji zgodnie z przytoczonymi przez krytyków argumentu enologicznego danymi (w 1988 r. odpowiednio 13,1 i 8,5 L/osobę we Francji i Wlk. Brytanii). Na podstawie pięciu dużych, kohortowych badań epidemiologicznych, w tym American Cancer Society [11], obejmujących łącznie prawie 32 000 przypadków, Law i Wald ocenili, że wpływ spożycia alkoholu etylowego na śmiertelność na CHD ma bardzo ograniczony przedział dawko-zależności i maksimum, tj. spadek ryzyka zgonu o 20% stosunku do osoby nie pijącej, osiąga dla konsumpcji jednej jednostki standardowej etanolu (10 g) dziennie. Większe spożycie nie wpływa znacząco na spadek ryzyka CHD, a raczej wzmacnia inne zagrożenia zdrowotne, w tym wzrost ciśnienia krwi. W tej sytuacji, wg prostych wyliczeń statystycznych, wpływ różnicy w spożyciu alkoholu etylowego, w tym wina gronowego w populacji francuskiej i brytyjskiej, nie może być większy niż 5%. Krytycy hipotezy winnej przyczyny „francuskiego paradoksu” wykluczyli przy tym wpływ polifenoli czerwonego wina jako udokumentowanych antyoksydantów, ze względu na brak doniesień potwierdzających dawko-zależny wzrost stężenia polifenoli we krwi po spożyciu wina. Potwierdza to również obserwacja, że nie stwierdza się różnic w śmiertelności na CHD, zgodnie z przytoczonymi badaniami kohortowymi, pomiędzy osobami pijącymi wyłącznie czerwone wino (ok. 10-krotnie wyższa zawartość polifenoli niż w winie białym) a tymi, którzy piją wino białe.

Rozstrzygający był jednak dowód medyczny. CHD jest schorzeniem przewlekłym, rozwijającym się na przestrzeni kilkunastu do nawet ponad dwudziestu lat. Zatem poziom czynników ryzyka śmiertelności z przyczyn CHD, a więc w momencie końcowym procesu arteriosklerozy naczyń wieńcowych, winien być korelowany nie z wartościami bieżącymi, jak to uczynili Renaud i de Lorgeril, a z wartościami przypadającymi na odpowiedni okres w przeszłości. Brytyjscy badacze porównali dane dla spożycia tłuszczów zwierzęcych wyrażonych jako odsetek energii uzyskiwanej z nich w całkowitej diecie i poziom cholesterolu w surowicy krwi w latach 1965–1970 i 1988–1990 w 20 krajach DC. Okazało się, że Francuzi w ciągu 20 lat zmienili nawyki żywieniowe, zaś Brytyjczycy praktycznie nie. Różnica w spożyciu tłuszczów zwierzęcych w roku 1965 wynosiła 10 punktów procentowych (odpowiednio 20,5 i 30,8% dla Francuzów i Brytyjczyków), a w roku 1988 nie było jej już prawie wcale (25,7 i 27,0%). Różnica w średnim stężeniu cholesterolu też zmieniła się przez 20 lat. W roku 1970 odnotowane wartości wyniosły 5,7 i 6,3 mmol/L odpowiednio we Francji i Wlk. Brytanii, zaś w roku 1990 – 6,1 i 6,2 mmol/L. Kiedy śmiertelność na CHD w roku 1992 dla wszystkich 20 DC w grupie mężczyzn w wieku 55–64 lat korelowano rozdzielnie z powyższymi danymi, współczynnik determinacji R^2 wzrastał od 0,07 do 0,54 dla spożycia tłuszczów zwierzęcych i od 0,08 do 0,54 dla stężenia cholesterolu odpowiednio w przedziale czasowym w przeszłości i nieodległym. Law i Wald przyjęli ten wynik jako jednoznaczny dowód na tzw. opóźnienie czasowe (ang. *time lag*) jako ostateczne wyjaśnienie „francuskiego paradoksu”.

EWOLUCJA WIEDZY O PROZDROWOTNYCH WŁAŚCIWOŚCIACH WINA WRAZ Z POSTĘPEM BADAŃ

Zanim jednak doszło do krytyki postulatu Reanuda i de Lorgerila, naukowcy z całego świata podchwycili wywołany temat i skupili uwagę na próbie wyjaśnienia paradoksalnego zjawiska. Za cel postawiono sobie przejście od obserwowanej i praktycznie niekwestionowanej zależności korela-

cyjnej, epidemiologicznej, do znacznie bardziej przekonującej, jeżeli chodzi o wpływ niezależnych czynników – zależności przyczynowo-skutkowej. Zdano sobie sprawę, że konsumpcja wina gronowego jest socjologicznie przypisana pewnym zachowaniom i nawykom, ogólnie określanym mianem „stylu życia” (ang. *lifestyle*), w którym zawierają się elementy mające wpływ na zdrowie, w tym na niezakłócony stan układu sercowo-naczyniowego. Te elementy, to zwiększona konsumpcja warzyw i owoców, spożywanie alkoholu etylowego w umiarkowanych ilościach, w większości do posiłków, ograniczone palenie tytoniu, brak otyłości i z reguły zwiększona aktywność fizyczna. Epidemiologiczną wykładnię tych uwarunkowań przedstawili duńscy badacze na podstawie przekrojowego badania w latach 1995–1997 na grupie 23 284 mężczyzn i 25 479 kobiet [12].

Jeżeli spożycie wina gronowego jako takie miałyby rzeczywiście stwarzać preferencje w zapobieganiu zapadalności i umieralności z powodu CHD, a w szerszej perspektywie także w związku z CVD, należałoby wykazać podstawę mechanistyczną wiążącą charakterystykę chemiczną i biologiczną, ale i farmakokinetyczną, mieszaniny specyficznych związków chemicznych z przypisanymi właściwościami zawartych w przefermentowanym soku z winogron, a ściśle sprecyzowanym efektem biologicznym w modelu badawczym wolnym od czynników zakłócających. W latach 90. XX w. punktem wyjścia do tak postawionego zagadnienia była dobrze udokumentowana epidemiologicznie J-kształtna zależność pomiędzy spożyciem alkoholu etylowego a całkowitą śmiertelnością w populacji generalnej. Akceptacja tego postulatu towarzyszyła wszystkim uczestnikom konferencji „Symposium on Alcohol and Cardiovascular Diseases”, która odbyła się w Londynie pod egidą Fundacji Novartis w październiku 1997 r. Materiał dokumentacyjny, zawierający zarówno konspekty prezentacji w formie artykułów przeglądowych najznakomitszych ówczesnych badaczy zagadnienia problematyki wpływu alkoholu na stan zdrowia w skali populacyjnej, łącznie z prof. Renaudem, jak i zapis dyskusji po wygłoszeniu doniesień, został zebrany w formie książkowej i stanowi wyczerpujące podsumowanie stanu wiedzy w tamtym okresie [13].

W kontekście „francuskiego paradoksu” już sam fakt przyznania korzystnego wpływu umiarkowanego i systematycznego spożycia alkoholu etylowego na ryzyko CHD był w zgodzie z założeniami francuskich epidemiologów. Rehm i Bondy określili maksymalne dzienne spożycie alkoholu, niezwiększające ryzyka całkowitej śmiertelności w stosunku do pełnej abstynencji, na poziomie 20 g/dzień dla kobiet i 30 g/dzień dla mężczyzn [14]. Najkorzystniejsze dawki, tj. minimum J-kształtnej krzywej zależności, plasowały się na poziomie 10 g/dzień dla mężczyzn i poniżej tej wartości dla kobiet. Biorąc pod uwagę, że w tym samym doniesieniu autorzy przyznali, że zależność umieralności z powodu zawału serca i IHD, zgodnie z badaniami Maclure [15] i swoimi własnymi [16], wypłaszcza krzywą J-kształtną do postaci L-kształtnej, z utrzymującym się poziomem obniżonego ryzyka IHD w stosunku do osób nie pijących nawet powyżej dawki alkoholu 40 g/dzień, zbieżność z obserwacjami Renaud staje się jednoznaczna. Dodatkowo, przypomnieć wypada, że na L-kształtny przebieg zależności korelacyjnej pomiędzy umieralnością z powodu CHD a spożyciem alkoholu etylowego (brak dawko-zależności od poziomu 20 g/dzień) powoływali się nawet krytycy hipotezy „francuskiego paradoksu” Law i Wald [10], jak to opisano powyżej.

W Londynie profesor Reanud zaprezentował uaktualnioną i wzbogacaną wersję swoich postulatów sprzed 5 lat [17]. Odnosił się do danych WHO z 1995 r., według których korelacja śmiertelności na CHD w roku 1989 w 21 DC ze spożyciem tłuszczów mlecznych (w latach 1985–1988) jeszcze dobitniej unaoczniła wyjątkową pozycję Francji w stosunku do innych krajów. Tym razem spożycie tłuszczów nasyconych było oszacowane jako wyższe we Francji niż w Wielkiej Brytanii i USA, a umieralność z powodu CHD była obniżona o 61 i 69 % odpowiednio wśród mężczyzn i kobiet w porównaniu z populacją amerykańską, a o 68 i 71 % w porównaniu z Brytyjczykami. Francuski epidemiolog uwzględnił w swoich doświadczeniach wpływ spożycia owoców i warzyw, co było podnoszone przez innych badaczy zagadnienia, ale dane statystyczne WHO wniosły niewiele do paradoksalnej obserwacji we Francji. Spożycie to wcale nie szło

w parze z wysoką konsumpcją wina i było znacznie niższe niż w Grecji (ok. trzykrotnie) czy we Włoszech (ok. dwukrotnie), a śmiertelność na CHD była w obu przypadkach niższa we Francji.

Pierwszy raz w kontekście „francuskiego paradoksu”, pojawia się u Renauda wskazanie na frakcję polifenolową wina gronowego jako potencjalnej grupy związków chemicznych zaangażowanych w korzystne procesy biochemiczne u umiarkowanych konsumentów trunku. Powołując się na pionierskie prace Frankel i wsp. [18], opisujące wyniki badań aktywności antyoksydacyjnej polifenoli wina gronowego w układach biologicznych, Renaud był zgodny, że mogą one odgrywać rolę w przeciwdziałaniu CHD poprzez hamowanie oksydacji LDL. Nie znajdowało to jednak potwierdzenia w dużym systematycznym przeglądowym doniesieniu Rimm i wsp. [19], w którym nie odnotowano istotnych różnic w udokumentowanym obniżaniu ryzyka śmiertelności na CHD u konsumentów wina i innych napojów alkoholowych, w tym piwa i trunków mocnych. Pojawiły się za to inne wątki możliwego, korzystnego wpływu polifenoli, w tym działania zmniejszającego ryzyko chorób nowotworowych rezweratrolu, stilbenu zawartego w czerwonym winie. Renaud wspominał o nim w dyskusji po swojej prezentacji w kontekście obserwowanej w swoich najnowszych badaniach J-kształtnej krzywej zależności pomiędzy konsumpcją wina a umieralnością na nowotwory u mieszkańców Nancy (wschodnia Francja) [20].

Można przyjąć, że do końca XX w. określono wszystkie obszary badawcze, które w sposób istotny mogły rzutować na wyjaśnienie „francuskiego paradoksu” i na udział w tym wyjaśnieniu spożycia wina gronowego. Największe zainteresowanie budziły aspekty synergicznego oddziaływania etanolu i polifenoli zawartych w winie na równowagę fizjologiczną i biochemiczną w obrębie śródbłonna naczyń, ze szczególnym uwzględnieniem wazodylatacji, homeostazy lipidowej i układu krzepnięcia. Polifenole poddano systematycznym badaniom, wychodząc od przyjętej standardowej klasyfikacji, dzielącej tę obszerną grupę związków chemicznych na flawonoidy i nieflawonoidy. Wytypowano najbardziej aktywne biologicznie polifenole w winie – kwercetynę, mirycetynę, antocyjanidyny, katechinę

i epikatechinę w grupie flawonoidów, oraz pochodne kwasów benzoowego (m.in. kwas galusowy), cynamonowego i hydroksycynamonowego (m.in. kwas kumarowy i kwas kawowy) w grupie nieflawonoidów [21]. Duże zainteresowanie badawcze przypisano rezweratrolowi z grupy nieflawonoidów, który, jak wspomniano wyżej, wykazywał zróżnicowane działanie biologiczne.

Niewątpliwie, rozwój technik badawczych zarówno w zakresie bazy instrumentalnej, wspomagającej eksperymenty laboratoryjne, jak i wspomaganą komputerowo analizy danych i wnioskowania statystycznego, przyczyniły się do postępu w zakresie badań nad prozdrowotnym działaniem wina gronowego i jego składników. Przykładem użycia do badań nowoczesnych metod molekularnych było poddanie ocenie wpływu na ekspresję genów w śródbłonku naczyń (w wyhodowanych komórkach ludzkiej żyły pępowinowej; ang. *cultured human umbilical vein endothelial cells*, HUVEC) wybranych polifenoli zawartych w winie gronowym, w tym kwercetyny i rezweratrolu [22]. Użyto mikromacierzy DNA oraz ilościowej RT-PCR (ang. *reverse-transcription polymerase chain reaction*). Na 10 000 genów reprezentowanych w teście, rezweratrol istotnie (ponad dwukrotnie) zwiększał ekspresję 233 genów oraz obniżał ekspresję 363 genów. Nieznacznie mniejszą skalę zmian obserwowano dla kwercetyny. Wśród genów budzących największe zainteresowanie w kontekście „francuskiego paradoksu” znalazły się geny dla śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (ang. *endothelial nitric oxide synthase*, eNOS,) oraz dla endoteliny 1 (ET-1) – kluczowych białek w utrzymaniu równowagi skurczowo–rozkurczowej w śródbłonku. Rezweratrol zwiększał ekspresję eNOS 1,62 razy ($p < 0,05$), a obniżał ekspresję ET-1 2,62 razy ($p < 0,001$). Kwercetyna w tych samych warunkach nie wykazywała istotnego efektu w stosunku do eNOS, ale podobnie do rezweratrolu obniżała ekspresję ET-1 (2,57 razy, $p < 0,001$). Podany przykład jest wymowny jeszcze pod jednym względem odnośnie problemów ze skalowaniem badań aktywności biologicznej wina gronowego i jego składników z modeli *in vitro* i *in vivo* u zwierząt (zazwyczaj gryzoni) na organizm człowieka i rzeczywistą ekspozycję. Problemem tym jest bar-

dzo niska biodostępność polifenoli przyjmowanych ze składnikami diety. Autorzy zastosowali w swych badaniach z wykorzystaniem HUVEC stężenia polifenoli na poziomie 0,1 μM , co i tak przekraczało średnie stężenie rezweratrolu w osoczu, obserwowane po jednoznaczowym spożyciu przez człowieka dawki 25 mg, oszacowane na 0,02 μM [23]. Biorąc pod uwagę orientacyjne stężenia rezweratrolu w winach francuskich (3,7–7,1 mg/L), hiszpańskich (2,5–14 mg/L), a nawet amerykańskich (do 32 mg/L) [24], daje to niemieszające się w normach umiarkowanego spożycia, a nawet w normach zdrowego rozsądku, objętości wina przypadające na jednorazową ekspozycję (0,78–10 L wina).

Z kolei, szeroko zakrojone meta-analizy dotyczące wpływu wina gronowego na CHD i CVD, prowadzone w latach 2000–2020, potwierdziły korzystne skutki regularnego i lekkiego do umiarkowanego (ang. *light-to-moderate*) spożycia trunku (1–3 kieliszków dziennie) na wielorakie parametry odzwierciedlające ryzyko wystąpienia schorzeń. Nie rozstrzygnęły jednakże ostatecznie, czy protekcyjne efekty można przypisać wyłącznie alkoholowi etylowemu czy też niealkoholowym składnikom wina z uwzględnieniem również możliwej synergii. Di Castelnuovo i wsp. [25] przeprowadzili meta-analizę łącznie 26 badań epidemiologicznych oceniających wpływ spożycia wina gronowego i piwa na ryzyko wystąpienia CVD. Względne ryzyko dla konsumentów wina w stosunku do abstynentów w grupie 209 418 osób (uczestnicy 13 badań) autorzy ocenili na 0,68 (95% CI: 0,59–0,77), przy czym statystycznie istotna odwrotna zależność dotyczyła jedynie spożycia do 150 mL/dzień. U konsumentów piwa ryzyko względne wyniosło 0,78 (95% CI: 0.70 to 0.86), w 15 badaniach obejmujących łącznie 208 036 osób. W 7 badaniach (136 382 osób) nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności u regularnych konsumentów piwa. Do podobnych wniosków dotyczących wina i piwa doszli autorzy kolejnej meta-analizy [26]. Rozpatrując 16 badań korelujących regularne spożycie wina gronowego ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, zakończonymi i niezakończonymi zgonem, wskaźnik działania protekcyjnego wyniósł 31% (95% CI: 19–42%) w stosunku do pełnej abstynencji przy dawce

dziennej etanolu 21 g/dzień. W przypadku piwa wartości te wynosiły odpowiednio 42% (95% CI: 19–58%) przy 43 g/dzień alkoholu. W tej samej pracy badacze nie stwierdzili J-kształtnej zależności w toku meta-analizy 10 badań oceniających wpływ napojów spirytusowych na ryzyko CVD.

Jedną z najbardziej złożonych meta-analiz w zakresie problematyki „francuskiego paradoksu” przedstawił zespół kanadyjskich i amerykańskich badaczy pod kierunkiem Ghali [27]. Analizując doniesienia z baz bibliotecznych MEDLINE (w latach 1950–2009) i EMBASE (1980–2009) z 4690 artykułów, na podstawie rygorystycznych kryteriów wiarygodności (m.in. tylko artykuły w czasopismach recenzowanych), zakwalifikowano ostatecznie 63. Porównywano wpływ spożycia alkoholu etylowego u dorosłych konsumentów (kobiety i mężczyźni) napojów, które różnicowano w zależności od rodzaju (wino, piwo, napoje spirytusowe), bez wcześniejszego zdiagnozowania u nich CVD. Wpływ oceniano na podstawie zmienności (różnica wartości po ekspozycji i w okresie abstynencji) 21 biologicznych markerów ryzyka CHD, wśród których znalazły się wskaźniki metabolizmu lipidów: HDL-cholesterol, całkowity cholesterol, triglicerydy, LDL-cholesterol, apolipoproteina A1 (apoA1) i lipoproteina Lp(a); wskaźniki odpowiedzi immunologicznej i stanu zapalnego: białko C-reaktywne (CRP), interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworów (TNF- α); wskaźniki hemostazy: inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1), tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA), fibrynogen; wskaźnik insulionowrażliwości: adiponektyna. Istotność statystyczną ($P < 0,01$) stwierdzono dla czterech markerów, tj. HDL-cholesterolu (średni wzrost o 0,094 mmol/L, 95% CI: 0,064–0,123 mmol/L), apoA1 (średni wzrost o 0,101 g/L, 95% CI: 0,073–0,129 g/L), adiponektyny (średni wzrost o 0,56 mg/L, 95% CI: 0,39–0,72 mg/L) i fibrynogenu (średni spadek o 0,20 g/L, 95% CI: 0,29–0,11 g/L). We wszystkich objętych analizą badaniach, spożycie alkoholu zawierało się w przedziale 10–90 g/dzień, a zakres czasowy ekspozycji mieścił się w przedziale 1–8 tygodni. Nie stwierdzono różnic we wpływie spożycia w zależności od rodzaju napoju alkoholowego. We wnioskach autorzy konkludują, że zaprezentowane

wyniki stanowią pośredni dowód na poparcie przyczynowego ochronnego działania etanolu w stosunku do CHD.

AKTUALNY POGLĄD NAUKOWY NA ZAGADNIENIE I PERSPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ

Po blisko trzech dekadach badań i kontrowersji dotyczących „francuskiego paradoksu”, obrony tez profesora Renauda podjął się francuski enolog, wychowanek Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu w Montpellier, obecnie reprezentujący Uniwersytet w Bordeaux (macierzysta uczelnia profesora Renauda), profesor Pierre-Louis Teissedre z zespołem. W przeglądowej pracy z 2018 r. [28], a więc tuż przed epidemiczną „hibernacją” COVID-19 również w obszarze badań naukowych, autorzy podsumowali dotychczasowe wyniki badań epidemiologicznych, eksperymentalnych *in vitro* i *in vivo* na modelach zwierzęcych oraz badań klinicznych u ludzi i przyznali naukowo potwierdzoną przyczynowość we wpływie umiarkowanego i regularnego spożycia alkoholu etylowego (10–40 g/dzień) na ryzyko wystąpienia CHD. Wymiernym tego dowodem jest obserwowana w większości prac korelacyjnych J-kształtna zależność dawka-efekt pomiędzy ekspozycją na etanol a śmiertelnością z powodu CHD oraz z towarzyszącymi jej czynnikami ryzyka. Wynika z niej, że umiarkowane dawki alkoholu powodują nie wzrost, a spadek ryzyka w stosunku do braku spożycia napojów alkoholowych, czyli tzw. abstynencji. Wysokie dawki nasilają ryzyko i przyspieszają patologiczne skutki, z letalnymi włącznie. Teissedre i wsp. [28] zaakcentowali wyjątkowe znaczenie wina gronowego wśród napojów alkoholowych w tym zakresie, ze względu na unikalne składniki zawarte w przefermentowanym soku z winogron. Te składniki to polifenole, z których autorzy wyróżnili kwercetynę, (+)-katechinę oraz rezweratrol.

Rozpatrując bezpośrednią przyczynę CHD i jej śmiertelnych skutków jako złożenie procesów arteriosklerozy naczyń wieńcowych i następczą zakrzepicę w miejscach utworzenia blaszki miażdżycowej (ang. *athero-*

thrombosis) badacze zwrócili uwagę, że wino gronowe, dzięki zawartości alkoholu etylowego i polifenoli, posiada właściwości protekcyjne w stosunku do obydwu tych patologicznych procesów. Wzmożenie wazorelaksacji śródbłonna jako wynik aktywacji eNOS i zwiększenie poziomu NO, zwiększenie poziomu HDL-cholesterolu i powiązanego ściśle z tą frakcją lipoprotein białka Apo 1, można przypisać zarówno polifenolom, jak i etanolowi. Kluczowy dla inicjacji procesu miażdżycowego proces oksydacyjnej modyfikacji cholesterolu frakcji LDL może być skutecznie ograniczany przez antyoksydacyjne działanie frakcji polifenolowej wina, co potwierdzają badania *in vitro* i *in vivo* [18, 29]. Co więcej, przeciwutleniające działanie polifenoli może objawiać się już w świetle przewodu pokarmowego i nie dopuszczać do szkodliwej, poposiłkowej oksydacji tłuszczów pokarmowych, której produkty po wchłonięciu mogą stanowić zagrożenie dla naczyń wieńcowych. Ta nowa obserwacja, którą grupa Teissedra przytacza za Van Hecke i wsp. [30], jest szczególnie istotna wobec podnoszonych zarzutów, że niska biodostępność polifenoli, mimo dobrego wchłaniania z przewodu pokarmowego, nie pozwala im na skuteczne antyoksydacyjne działanie w kompartmentcie naczyniowym i tkankowym. Nie można wykluczyć również, że szybki metabolizm polifenoli zmienia zasadniczo ich charakter chemiczny, z elektrofilowego na nukleofilowy, i fakt ten objawia się wzmożonym efektem antyoksydacyjnym poprzez stymulację komórkowej bariery antyoksydacyjnej, a nie dzięki bezpośredniemu działaniu zmiatającemu reaktywne formy tlenu (RFT) czy chelatującemu metale polifenoli [31, 32].

Teissedre i wsp. [28] przedstawili dodatkowo bardzo ciekawy argument na rzecz działania przeciwzkrzepowego polifenoli wina gronowego, wynikającego z ich antyagregacyjnego wpływu na płytki krwi, które pozwala zapobiec efektowi odbicia agregacji trombocytów po odstawieniu alkoholu, co jest często przyczyną poweekendowych i powakacyjnych udarów i nagłej śmierci. Na modelu zwierzęcym udokumentowano, że odbicie agregacji w podanych warunkach nie pojawia się po wcześniejszej ekspozycji na wino gronowe, jak to ma miejsce po narażeniu na rozcieńczony etanol [33].

Jedną z istotniejszych okoliczności w tworzeniu blaszki miażdżycowej w toku arteriosklerozy naczyń wieńcowych jest rozwój stanu zapalnego. Na korzystne działanie wina gronowego w tym aspekcie CHD zwrócili ostatnio uwagę w przeglądowej pracy Fragopoulou i Antonopoulou [34]. Zaprezentowali oni wyniki badań klinicznych, w których długotrwałe spożywanie wina gronowego w dawkach 20–30 g/dzień w przeliczeniu na czysty alkohol etylowy obniża istotnie poziom CRP i IL-6 u zdrowych ochotników w stosunku do osób niepijących. O ile jednak obniżenie CRP wydaje się być etanolo-zależne (podobny efekt wywołuje konsumpcja wina i ginu), o tyle obniżenie IL-6 jest zależne zarówno od alkoholu, jak i bioaktywnych mikroskładników w winie. Interesująca jest obserwacja w warunkach ostrego narażenia na alkohol etylowy i wino gronowe w kontekście markerów stanu zapalnego. Efekt nasilenia sekrecji IL-6 przez etanol po spożyciu, podczas konsumpcji wina gronowego jest bilansowany przez działanie polifenoli. Dodatkowo, polifenole obniżają ekspresję jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), czego na podstawie badań nie można przypisać etanolowi.

Pomimo przytoczonych powyżej argumentów, przemawiających za wiarygodnością podstawowej tezy „francuskiego paradoksu”, tj. o korzystnym wpływie wina gronowego na ryzyko CHD, po trzydziestu latach od ogłoszenia zaskakującego poglądu wciąż nie można ostatecznie przesądzić o wyjaśnieniu udokumentowanej obserwacji. Większość badaczy jest zgodna, że jest zdecydowanie za wcześnie na decyzje o dokonywaniu zaleceń, co do profilaktycznego spożycia wina, zwłaszcza u osób do tychczas niepijących. Absolutnie kluczowe jest nieprzekraczanie dawek umiarkowanych, tj. 2 kieliszków (2 x 125 mL) wina u mężczyzn dziennie i 1 kieliszka wina u kobiet, najlepiej z dwoma dniami całkowitej abstynencji w tygodniu [35]. Nie ulega wątpliwości, że krytyczna jest tutaj obecność w winie etanolu. Konieczne wydaje się przeprowadzenie precyzyjnie celowanych badań prospektywnych u ludzi, podwójnie ślepych, na grupach reprezentatywnych i rygorystycznie randomizowanych, wspartych

przez nowoczesne techniki analizy instrumentalnej, w tym przeżywającej swój dynamiczny rozwój – metabolomiki.

PODSUMOWANIE

Pomimo wciąż niejednoznacznych dowodów na korzystny wpływ wina gronowego na ryzyko CHD, niewątpliwie wartościowym skutkiem ogłoszenia trzy dekady temu hipotezy „francuskiego paradoksu” przez francuskiego epidemiologa Serga Renauda, jest zainicjowanie naukowej debaty wspartej przez dynamiczny postęp badań korelacyjnych i analitycznych. Efektem tych badań jest ewolucja wiedzy od potwierdzenia obserwacji epidemiologicznych do wskazania mechanizmów przyczynowo-skutkowych na poziomie molekularnym. Skalowanie badań *in vitro* i *in vivo* na modelach zwierzęcych do rzeczywistej ekspozycji ludzi napotyka na duże trudności w związku z faktem znikomej biodostępności aktywnych biologicznie składników wina w postaci polifenoli. To im właśnie, obok alkoholu etylowego spożywanego w umiarkowanych ilościach (20–30 g dziennie), przypisuje się korzystne efekty obserwowane w warunkach zarówno długotrwałej, jak i epizodycznej konsumpcji. Spotykane w literaturze wyjaśnienia tego wewnątrznie sprzecznego postulatu wymaga dalszych badań, pozwalających na ostateczne wykluczenie profilaktyczno-terapeutycznych właściwości wina, bądź ich warunkowe zaakceptowanie.

PIŚMIENNICTWO

1. Richard JL, Cambien F, Ducimetière P. Particularités épidémiologiques de la maladie coronarienne en France [Epidemiologic characteristics of coronary disease in France]. *Nouv Presse Med.* 1981; 10(14): 1111–1114.
2. YouTube PL. The French Paradox, 1991. Dostępny w internecie: <https://www.youtube.com/watch?v=njm1LkXP2sg>. Dostęp 26.08.2022.
3. World Health Organisation. World health statistics annual. Geneva: World Health Organisation, 1989.
4. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339(8808): 1523–1526. doi: 10.1016/0140-6736(92)91277-f.
5. PubMed.gov. Dostępny w internecie: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1351198/>. Dostęp 26.08.2022
6. 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(8124): 1017–1020. doi: 10.1016/s0140-6736(79)92765-x.

7. St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Ischaemic heart-disease and wine. *Lancet*. 1979; 1(8129): 1294. doi: 10.1016/s0140-6736(79)92250-5.
8. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet*. 1991; 338(8765): 464–468. doi: 10.1016/0140-6736(91)90542-w.
9. Renaud SC, Beswick AD, Fehily AM, Sharp DS, Elwood PC. Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55(5): 1012–1017. doi: 10.1093/ajcn/55.5.1012.
10. Law M, Wald N. Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. *BMJ*. 1999; 318(7196): 1471–1476. doi: 10.1136/bmj.318.7196.1471.
11. Boffetta P, Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. *Epidemiology* 1990; 1(5): 342–348. doi: 10.1097/00001648-199009000-00003.
12. Tjønneland A, Grønbaek M, Stripp C, Overvad K. Wine intake and diet in a random sample of 48763 Danish men and women. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69(1): 49–54. doi: 10.1093/ajcn/69.1.49.
13. Novartis Foundation. Alcohol and Cardiovascular Disease – Symposium No. 216. 1st ed. John Wiley & Sons Ltd., Chichester, England; 1998.
14. Rehm J, Bondy S. Alcohol and all-cause mortality: an overview. *Novartis Found Symp*. 1998; 216: 223–232; discussion 232–236. doi: 10.1002/9780470515549.ch14.
15. Maclure M. Demonstration of deductive meta-analysis: ethanol intake and risk of myocardial infarction. *Epidemiol Rev*. 1993; 15(2): 328–351. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036124.
16. Rehm JT, Bondy SJ, Sempos CT, Vuong CV. Alcohol consumption and coronary heart disease morbidity and mortality. *Am J Epidemiol*. 1997; 146(6): 495–501. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009303.
17. Renaud S, Gueguen R. The French paradox and wine drinking. *Novartis Found Symp*. 1998; 216: 208–217; discussion 217–222, 152–158. doi: 10.1002/9780470515549.ch13.
18. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet*. 1993; 341(8843): 454–457. doi: 10.1016/0140-6736(93)90206-v.
19. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *BMJ* 1996; 312(7033): 731–736. doi: 10.1136/bmj.312.7033.731.
20. Renaud SC, Guéguen R, Schenker J, d’Houtaud A. Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology* 1998; 9(2): 184–188.
21. Puddey IB, Croft KD, Abdu-Amsha Caccetta R, Beilin LJ. Alcohol, free radicals and antioxidants. *Novartis Found Symp*. 1998; 216: 51–62; discussion 63–67, 152–158. doi: 10.1002/9780470515549.ch5.
22. Nicholson SK, Tucker GA, Brameld JM. Effects of dietary polyphenols on gene expression in human vascular endothelial cells. *Proc Nutr Soc*. 2008; 67(1): 42–47. doi: 10.1017/S0029665108006009.
23. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JE Jr, Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos*. 2004; 32(12): 1377–1382. doi: 10.1124/dmd.104.000885.
24. Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. Moderate red wine consumption and cardiovascular disease risk: beyond the “French paradox”. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36(1): 59–70. doi: 10.1055/s-0030-1248725.
25. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002; 105(24): 2836–2844. doi: 10.1161/01.cir.0000018653.
26. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2011; 26(11): 833–850. doi: 10.1007/s10654-011-9631-0.
27. Brien SE, Ronskley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011; 342: d636. doi: 10.1136/bmj.d636.
28. Teissedre P-L, Stockley C, Boban M, Gambert P, Ortiz Alba M, Flesh M, Ruf J-C. The effects of wine consumption on cardiovascular disease and associated risk factors: a narrative review. *OENO One* 2018; 52(1): 67–79. doi: 10.20870/oeno-one.2018.52.1.2129.

29. Teissedre P-L, Frankel EN, Waterhouse AL, Peleg H, German JB. Inhibition of In Vitro Human LDL Oxidation by Phenolic Antioxidants from Grapes and Wines. *J Sci Food Agric*. 1996; 70: 55–61. doi: 10.1002/(SICI)1097-0010(199601)70:1<55::AID-JSFA471>3.0.CO;2-X.
30. Van Hecke T, Wouters A, Rombouts C, et al. Reducing Compounds Equivocally Influence Oxidation during Digestion of a High-Fat Beef Product, which Promotes Cytotoxicity in Colorectal Carcinoma Cell Lines. *J Agric Food Chem*. 2016; 64(7): 1600–1609. doi: 10.1021/acs.jafc.5b05915.
31. Plauth A, Geikowski A, Cichon S, et al. Hormetic shifting of redox environment by pro-oxidative resveratrol protects cells against stress. *Free Radic Biol Med*. 2016; 99: 608–622. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.08.006.
32. Gawlik M. Potencjał prozdrowotny polifenoli wina gronowego w prewencji schorzeń o etiologii środowiskowej. *Farm Pol*. 2017; 73(9): 542: 548.
33. Ruf JC. Alcohol, wine and platelet function. *Biol Res*. 2004; 37(2): 209–215. doi: 10.4067/s0716-97602004000200006.
34. Fragopoulou E, Antonopoulou S. The French paradox three decades later: Role of inflammation and thrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020; 510: 160–169. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.013.
35. National low-risk drinking recommendations (or drinking guidelines) and standard units. An official website of the European Union. Dostępny w internecie: https://knowledge4policy.ec.europa.eu/health-promotion-knowledge-gateway/national-low-risk-drinking-recommendations-drinking-guidelines_en. Dostęp: 23.09.2022r.