

19. Wells JL, Seabrook JA, Stolee P, Borrie MJ, Knoefel F. State of the art in geriatric rehabilitation. Part I: review of frailty and comprehensive geriatric assessment [review]. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:890-7

20. Mark H. Beers, *The Merck Manual of Geriatrics* // Merck Research Laboratories, Division of Merck and Co., Inc., Third edition, 2000

## ACȚIUNEA BENEFICĂ A VINULUI FOLOSIT ÎN DOZE MICI ASUPRA SĂNĂTĂȚII (Revista literaturii)

Sergiu Matcovschi<sup>1</sup>, Veaceslav Gonciar<sup>2</sup>, Constantin Matcovschi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Catedra Medicină internă nr. 5 a USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup> Catedra Farmacologie și farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### *Beneficial action of low doses wine consumption upon health (Review)*

Alcohol consumption is wide spread all over the world. Although alcohol causes severe medical and socio-economical problems, in low doses it may prevent or regress the evolution of many diseases and increase life expectation. The article is focused on the action of low doses wine consumption upon health.

### Rezumat

Folosirea băuturilor alcoolice este răspândită în lume. În timp ce abuzul de alcool cauzează probleme grave medicale și socio-economice, în doze mici el poate preveni sau încetini dezvoltarea multor boli și spori speranța de viață. În articol este analizată acțiunea vinului folosit în doze mici asupra sănătății.

Este bine cunoscut faptul, că alimentația ce conține cantități mari de grăsimi saturate, de origine animală, se asociază cu creșterea incidenței bolilor cardiovasculare. Această corelație se remarcă peste tot în lume, cu excepția Franței. Astfel, francezii mănâncă după plăcere unt, smântână, produse de patiserie, brânzeturi grase, carne și alte alimente bogate în grăsimi saturate, fără ca aceasta să conducă la o creștere a riscului de boli de inimă și obezitate comparabilă cu cea evidențiată în rândul americanilor sau al altor populații occidentale [7, 30, 48].

Mulți cercetători, care au studiat această discrepanță numită „Paradoxul francez”, au ajuns la concluzia, că ea se explică prin obiceiul francezilor de a folosi cu regularitate vin roșu [35, 46].

Efectele benefice ale vinului sunt cunoscute încă din antichitate [16]. Despre utilitatea consumului moderat de vin pentru sănătate scria Hippocrates și Avicena. Hippocrates, părintele medicinei, îl recomanda în cazul diferitelor afecțiuni. Era recomandat drept o băutură dietetică hrănitore, pansament pentru răni și agent de scădere a febrei. Hippocrates scria: „Trebuie de băut 3 pahare de vin la masă: primul de nevoie, al doilea pentru utilitate, iar al treilea pentru plăcere”. Medicul german din veacul al 16-lea Paracelsus scria: „Vinul, în dependență de doză, poate fi un produs alimentar, un medicament sau o otrăvă”, iar renumitul biolog francez Louis Pasteur considera, că „vinul este băutura cea mai sănătoasă și igienică”.

### Componentele vinului

Vinul, în special cel roșu, este asociat unui complex de substanțe organice și minerale care provin din struguri și metabolismul drojdiilor. Deși cunoștințele noastre despre compoziția chimică a strugurilor și a vinului s-au îmbogățit considerabil în ultimii 40 de ani, multe proprietăți ale lor rămân și în zilele noastre o enigmă. Vinul conține peste 500 de componente, dintre care peste 160 sunt esteri. Concentrația la majoritatea substanțelor variază între  $10^{-1}$  și  $10^{-6}$  mg/L [16]. În general vinul este alcătuit din 75-90% apă (variația de 15% datorându-se

cantităților variabile de acid tanic, acizi organici, săruri minerale și pectine, care formează extractul vinului și care diferă de la un vin la altul). Celălalt component major este alcoolul etilic, a cărui proporție este de asemenea variabilă. Alți constituenți apar în cantități mici. Din ei prezintă un interes deosebit compușii fenolici. Aceștia predomină în coaja și în semințele bobului de strugure, fiind mai reduși cantitativ în pulpa fructului. Conținutul compușilor fenolici în vinul alb este considerabil mai mic decât în cel roșu. Acești compuși fenolici constau din flavonoizi și stilbene.

**Flavonoizii** sunt componentele ce determină aspectul și gustul vinului. Dintre aceștia fac parte *antocianinele*, *flavonolii* și *flavanii*.

*Antocianinele* colorează vinul în roșu, cu diverse tonuri.

*Flavonolii* au de asemenea importanță în generarea culorii vinului, fiind factori de copigmentare, dar și în generarea gustului amărui al acestuia. Ei se găsesc exclusiv în coaja bobului de strugure. Dintre flavonoli merită de remarcat *quercetina*, care posibil, este implicată în reducerea incidenței bolilor coronariene prin întârzierea dezvoltării plăcii aterosclerotice, deoarece ea reduce oxidarea lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL).

*Flavanii*, care se găsesc în coaja bobului și în semințe, contribuie la copigmentarea vinului roșu, la generarea tentei amărui și a caracterului astringent al acestuia. Conținutul lor în vin poate fi influențat considerabil de modalitățile de obținere al lui, cu excepția vinului Pinot Noir, care este cel mai bogat în flavani și conține constant cantități mari de această substanță. Dintre flavani prezintă interes *catechina*, prin efectele sale benefice asemănătoare cu ale quercetinei, la care se adaugă efecte antioxidante asupra LDL colesterolului.

Tapas A.R. și col. [53], analizând datele literaturii au ajuns la concluzia, că flavonoizii exercită activitate antioxidantă, antibacteriană, antifungică, antivirală, hepatoprotectoare, antiinflamatoare, antidiabetică, antineoplazică, de protecție cardiovasculară (vasodilatatoare, antiaterosclerotică, antitrombogenică, cardioprotectoare) și a sistemului nervos central.

**Stilbenele** sunt produse în coaja fructului și reprezintă compuși cu efecte antimicrobiene și antifungice. Ele sunt sintetizate de vița de vie după iradierea cu ultraviolete, acțiunea infecției microbiene sau fungice, în secetă și alte condiții de stres pentru plante. Dintre stilbene cel mai bine studiat este resveratrolul. Identificarea lui s-a făcut în anii 80 ai secolului trecut, iar relația cu vinul a fost conturată la începutul anilor 90. În prezent se consideră că sursa cea mai importantă de resveratrol în alimentația omului este vinul. Resveratrolul este produs atât de strugurii albi cât și cei roșii, dar în vinul roșu concentrația acestei substanțe este de 10 ori mai mare decât în cel alb. Dintre vinurile roșii Pinot Noir se pare că este campionul conținutului de resveratrol (cel puțin de 2,5 ori mai mare decât în alte varietăți) [42]. În prezent literatura medicală care subliniază efectele deosebite ale resveratrolului este foarte bogată. Se spune despre resveratrol că este acea substanță despre care e mai ușor să enumeri ce nu face decât ce face. Important de menționat că nu se cunosc efectele adverse sau toxice consecutive administrării de resveratrol, deoarece studiile efectuate în această direcție sunt foarte puține [41].

### **Acțiunea vinului și a unor produse obținute din struguri asupra stării de sănătate**

Pentru evaluarea consumului de alcool în populație și a acțiunii lui asupra organelor și sistemelor organismului, precum și asupra stării de sănătate sunt utilizate diferite metode (experimentale, clinice, recurgerea la chestionare, anchetări individuale etc.). Dar, pentru compararea rezultatelor s-a acceptat că 1 unitate de alcool este echivalentă cu aproximativ 12 grame (15 ml) de alcool pur, 30-40 ml de băuturi tari, 120-150 ml de vin sau 360 ml de bere [30].

În prezent se cunoaște că vinul acționează benefic asupra organismului și protectiv contra a mai multor maladii prin diverse mecanisme, contribuind la asigurarea organismului cu elemente minerale, vitamine, aminoacizi.

### **Protecția cardiovasculară**

St Leger A.S. și col. [51] au studiat asocierea a mai multor indici cu decesele cauzate de bolile cardiovasculare în 18 țări dezvoltate. Ei au constatat o corelație negativă strânsă dintre

moartea de boli cardiace și consumul de alcool, îndeosebi al vinului. Fumatul, un factor de risc sever, cantitatea de grăsimi și de calorii din alimentație au corelat direct cu decesele cardiace. Într-o măsură mai mică decesele de boli cardiovasculare au corelat negativ cu venitul național pe cap de locuitor și foarte modest – cu disponibilitatea asistenței medicale pentru populație.

Puțin mai târziu, după publicația studiului lui Renaud S. și de Lorgeril M. [46], în presa medicală de specialitate au început să apară multiple lucrări consacrate „Paradoxului francez” și studiilor acțiunii alcoolului, și în particular al vinului roșu și ale componentelor lui, asupra sănătății.

Mai multe studii epidemiologice au demonstrat, că între consumul de alcool și prevalența bolilor cardiovasculare și mortalitatea cauzată de ele se stabilesc relații de tip liniar sau cu aspect de curbă J sau U: riscul este redus la un consum moderat și constant și se majorează la abstenenți și la folosirea cantităților mai mari de alcool [20, 30, 50].

Efectul benefic al consumului moderat de alcool, și în particular al vinului roșu, asupra sistemului cardiovascular poate fi atribuit micșorării concentrației de lipoproteine proaterogene (LDL-colesterol), măririi nivelului de lipoproteine cu densitate înaltă (HDL), descreșterii coagulării sanguine, sporirii fibrinolizei, inhibiției agregării plachetare, ameliorării funcției endoteliale, influenței oxidului nitric și creșterii activității antioxidante [1, 4, 11, 17, 20]. Albert A.M. și col. [3] au constatat, că la persoanele care folosesc regulat alcool în cantități moderate, nivelul proteinei C-reactive (marker al inflamației) din sânge este mai jos decât la subiecții care nu folosesc alcool sau îl consumă ocazional. Autorii consideră, că proprietatea alcoolului de a scădea mortalitatea cardiovasculară poate fi explicată și prin acțiunea lui antiinflamatoare. Acțiunea antiinflamatoare a consumului moderat de alcool a fost stabilită și în studiul lui Volpato S. și col. [58] efectuat pe un lot de vârstnici sănătoși la care s-a observat o diminuare a interleukinei-6 (IL-6) și a proteinei C-reactive. Imhof A. și col. [36] consideră, că atât consumul moderat de vin, cât și cel de bere, se asociază cu un nivel scăzut de markeri al inflamației, sugerează, că însuși etanolul are un potențial antiinflamator.

Lefèvre J. și col. [39] au demonstrat în experiențe pe șoareci, că consumul moderat de vin roșu ameliorează neovascularizarea și circulația sanguină în ischemia produsă de condiții de hipercolesterolemie. Autorii explică acest fenomen prin acțiunea polifenolilor, și în special a resveratrolului, care reduc stresul oxidativ și optimizează permeabilitatea vaselor.

O reinterpretare recentă a studiului SHEEP [37] demonstrează, că consumul moderat de alcool (1-2 unități/zi pentru femei și 2-4 unități/zi pentru bărbați) pare a fi mai eficient în prevenția mortalității decât scăderea agresivă a nivelelor de colesterol, la pacienții care au suferit un infarct de miocard [18].

Într-un studiu a stării sănătății a 21601 de doctori din SUA, efectuat pe parcursul anilor 1982-2005, s-a demonstrat, că consumul moderat de alcool micșorează riscul de insuficiență cardiacă, îndeosebi celei provocate de cardiopatia ischemică [22]. În experiență pe șobolani s-a demonstrat, că resveratrolul conținut în vin are capacitatea de a proteja și mușchii scheletici contra ischemiei datorită efectului antioxidant [24].

În unele studii s-a demonstrat, că acțiunea de protecție cardiovasculară poate să depindă de tipul de alcool consumat. Într-o meta-analiză a fost studiată eficacitatea vinului roșu și a berii în cantități echivalente de conținut al etanolului și s-a demonstrat, că vinul roșu micșorează riscul patologiilor cardiovasculare cu 32%, iar berea – cu 22% [19]. Conform rezultatelor studiului lui Gronbaek M. și col. [29] folosirea vinului în cantități moderate se asociază cu scăderea mortalității de boli cardiovasculare, cerebrovasculare și de alte cauze. Întrebuințarea aceleiași cantități (recalculate în g de alcool) de băuturi alcoolice tari mărește riscul de instalare a acestor maladii, iar berea (în aceeași cantitate, recalculată în g de alcool) nu influențează riscul. Dar, alți cercetători nu au găsit o oarecare dependență de tipul de alcool consumat [16]. Van de Wille A. și de Lange D.W. [55] consideră, că efectul de protecție cardiovasculară mai mult depinde de cantitate decât de tipul de alcool folosit.

Dacă conținutul de etanol în vin și bere este egal, atunci acțiunea acestor băuturi alcoolice asupra lipidelor sanguine și factorii hemostatici vor fi similare [16]. Dar, vinul roșu, spre

deosebite de bere, conține și alte substanțe cu acțiune benefică, precum sunt antioxidanții, polifenolii etc. Este interesant faptul, că persoanele care folosesc vin cumpără produse alimentare mai sănătoase, decât subiecții care preferă bere [38]. Ruidavetsa J.B. și col. [47] au observat, că cei care beau alcool în cantități moderate și amatorii de vin se alimentează mai corect decât alți consumatori de băuturi alcoolice sau cei care se abțin de la ele.

În pofida multiplelor studii efectuate și în prezent rămâne controversată întrebarea prin ce se explică efectul benefic al consumului moderat de vin: prin acțiunea alcoolului sau a polifenolelor? Diverși cercetători și-au pus întrebarea, care băutură alcoolică (vodca, berea, vinul etc.) are o acțiune de protecție cardiovasculară mai puternică. În baza rezultatelor a mai multor studii se consideră, că vinul roșu ce conține polifenoli ocupă o poziție excepțională în protejarea inimii și vaselor sanguine, îndeosebi dacă este consumat în timpul mesei [50].

Consumul de alcool în cantități mici sau moderate contribuie la micșorarea riscului de accidente vasculare cerebrale și în particular a riscului de producere a ictusului cerebral ischemic. Mărirea dozei de alcool consumat nu se asociază cu sporirea efectului menționat [8].

Apreciind rolul benefic al alcoolului în cantități mici pentru micșorarea riscului accidentelor vasculare cerebrale, nu trebuie de uitat că ultimele pot fi dependente și de un șir de factori de risc importanți, precum sunt: hipertensiunea arterială, fumatul, diabetul zaharat, obezitatea, sedentarismul, hipercolesterolemia.

#### ***Protecția neurodegenerativă***

Alcoolul se arată a fi o substanță cu potențial și în profilaxia și tratamentul unor afecțiuni degenerative ale sistemului nervos [14].

Alcoolul poate influența benefic funcțiile cognitive ale sistemului nervos central [25]. Stampfer M.J. și col. [52] au demonstrat pe un lot de peste 11000 de infirmiere, că consumul alcoolului în cantități mici sau moderate (de la 1,0 până la 14,9 g de alcool/zi) ameliorează procesele cognitive la femei.

Conform datelor prezentate de Vingtdoux V. și col. [57] câteva studii epidemiologice au demonstrat, că consumul de vin roșu în cantități moderate se asociază cu reducerea incidenței demenței și a bolii Alzheimer. Resveratrolul ce se conține în vinul roșu poate fi eficient și în boala Parkinson [40].

#### ***Acțiunea hepatoprotectoare și asupra funcției tubului digestiv***

Vinurile roșii influențează favorabil funcția tubului digestiv. Aciditatea vinului corespunde condițiilor optime pentru digestia proteinelor. Vinul permite accelerarea proceselor de nutriție, mai ales prin fosfatul de calciu sub forma organica (vinurile roșii). Acizii organici din vin măresc aportul energetic. De asemenea vinul sporește secreția glandelor salivare și îmbunătățește asimilarea proteinelor. El reduce colesterolul aflat în exces la nivelul ficatului și îl elimină prin bilă.

Weisse M.E. și col. [59] au demonstrat, că vinul roșu, precum și cel alb, are capacitatea de a proteja tubul digestiv de infecția enteropatogenă (*Salmonella*, *Shigella* și *Escherichia coli*) prin acțiune antibacteriană comparabilă cu cea a salicilatului de bismut. Autorii consideră că vinul este un supliment alimentar foarte util.

Rezultatele studiului lui Dunn W. și col. [23] demonstrează, că consumul de vin în cantități mici (în doză echivalentă cu până la 10 g de alcool pur/zi) duce la micșorarea îmbolnăvirii de steatoză hepatică non-alcoolică.

În experiențe pe șobolani s-a demonstrat, că resveratrolul are un efect protectiv afectării ischemice hepatice și poate fi considerat ca un remediu terapeutic în această patologie [26].

De menționat, că folosirea vinului în cantități moderate nu sporește riscul cancerului căilor digestive superioare, iar folosirea regulată în cantități moderate a berii și a spiritului mărește riscul instalării acestei patologii maligne [28].

#### ***Efectul asupra metabolismului și a longevității***

Athyros V.G. și col. [5] au cercetat pe un lot din 4153 adulți corelația dintre consumul de alcool și prevalența sindromului metabolic, diabetului zaharat de tip 2, cardiopatiei ischemice,

accidentelor vasculare cerebrale și a bolilor cardiovasculare în ansamblu. Caracteristica subiecților incluși în studiu a fost următoarea: 17% din ei nu foloseau deloc alcool, 23% – îl foloseau doar ocazional, iar restul foloseau băuturi alcoolice regulat în cantități mici (de la 1 până la 19 g de etanol pe zi; 27%), moderate (de la 20 până la 45 g de etanol pe zi; 24%) sau mari (mai mult de 45 g de etanol pe zi; 9%). Autorii au ajuns la concluzia, că consumul de alcool în cantități moderate se asociază cu prevalența joasă a sindromului metabolic, diabetului zaharat de tip 2, cardiopatiei ischemice și a bolilor cardiovasculare în ansamblu, dar nu și cu accidentele vasculare cerebrale. Maladiile enumerate se întâlnesc mult mai des la subiecții care folosesc regulat băuturi alcoolice în cantități mari [5].

Într-un studiu randomizat efectuat pe un lot de 63 femei în perioada postmenopauzală s-a demonstrat, că consumul alcoolului în doză de 30 g/zi timp de 8 săptămâni a contribuit la sporirea sensibilității organismului la insulină și scăderea conținutului de trigliceride din sânge [15]. În alt studiu efectuat pe pacienți cu diabet zaharat de tip 2 s-a constatat, că administrarea zilnică a unei doze de alcool timp de 30 zile duce la scăderea concentrației glucozei în sânge [49]. Efectul benefic al consumului moderat de alcool asupra metabolismului glucozei a fost confirmat și în alte studii [9, 21].

Prin studii experimentale s-a constatat, că resveratrolul mărește longevitatea [44]. Baur J.A. și col. [6] au demonstrat, că resveratrolul mărește durata de viață a șoarecilor hrăniți cu alimente cu multe calorii. Resveratrolul are capacitatea de a spori activitatea genei responsabile de longevitate, și anume a sirtuinei 1 (SIRT1), și prin aceasta de a mări durata vieții [56]. Miyazaki R. și col. [43] au demonstrat, că resveratrolul inhibă receptorii angiotensinei II in vivo și in vitro prin intermediul SIRT1. Acest fapt (inhibarea sistemului renin-angiotensină) poate explica cel puțin parțial mecanismul de mărire a longevității cauzat de resveratrol și efectul lui antiaterogenic.

Resveratrolul trezește speranțe mari în profilaxia și tratamentul multiplelor maladii, menținerea și ameliorarea sănătății, precum și mărirea longevității [31, 45].

#### ***Activitatea antineoplazică***

Tratamentul standard al cancerului, care prezintă a doua cauză de deces pe glob, se asociază cu multiple efecte adverse serioase și în cel mai bun caz lungește viața cu câțiva ani. De aceea savanții sunt în permanentă căutare de metode noi de profilaxie și tratament a acestei stări patologice. În ultimele decade s-a demonstrat, că unele produse naturale pot servi drept agenți de prevenție a cancerului. În special aceasta se referă la vinul roșu, care conține o variație de antioxidanți puternici, precum sunt flavonoizii și stilbenele, cu acțiune anticanceroasă, care poate fi folosit în profilaxia acestei maladii fără a provoca efecte adverse [10, 34].

Unul din primele efecte observate în experiențe pe șoareci și șobolani, în prezent bine stabilite, este capacitatea resveratrolului de a inhiba inițializarea creșterii și progresarea tumorilor canceroase [41]. A fost demonstrat, că resveratrolul poate încetini progresarea cancerului de colon [54] și de prostată [32] și mări substanțial supraviețuirea șoarecilor cu neuroblastom subcutanat [12]. Se cunoaște, că vinul roșu este un remediu efectiv de prevenție a cancerului pulmonar și celui de prostată [56].

Mecanismul prin care resveratrolul previne sau încetinește dezvoltarea cancerului sunt multiple și au un efect cumulativ. Ele includ inhibarea angiogenezei și efectul antioxidant. Alt mecanism posibil constă în efectul antiproliferativ și apoptotic, ce duce la sporirea apoptozei celulelor canceroase [2, 41].

#### ***Alte acțiuni benefice***

Rolul mineralizant al vinului constă în aportul de potasiu, magneziu, calciu, mangan etc.

*Potasiul* participă la desfășurarea normală a funcțiilor celulare, a activității musculare (în special mușchiul cardiac). Hipopotasemia se manifestă prin slăbiciune musculară generală, ileus paralytic și aritmii cardiace. Rezultatele experiențelor pe animale și a studiilor epidemiologice au demonstrat, că aportul suficient de potasiu reduce riscul de accidente vasculare cerebrale, micșorează tensiunea arterială, inhibă efectele radicalilor liberi și proliferarea mușchilor netezi

vasculari, diminuează riscul de tromboză arterială, scade aderența macrofagilor de pereții vasculari (un factor important în dezvoltarea leziunilor arteriale și a stresului oxidativ) [13]. Potasiul are și alte efecte benefice asupra organismului: previne dezvoltarea afecțiunilor renale vasculare, glomerulare și tubulare, diminuează excreția calciului prin urină, reduce riscul de formare a calculilor renali, micșorează demineralizarea oaselor (osteoporoza) [33].

Încă la începutul secolului trecut H. Zwaardemaker a demonstrat, că potasiul (inclusiv cel radioactiv – ce este important!) are o importanță esențială în activitatea fiziologică a celulelor și țesuturilor [60]. Odată cu vârsta scade concentrația potasiului (inclusiv celui radioactiv).

Potasiul este sursa naturală de radioactivitate intracelulară. 0,017% din potasiu este radioactiv. H. Zwaardemaker [60] a fost primul care a observat pe inimă izolată de broască că înlăturarea componentei radioactive a potasiului are drept consecință oprirea lucrului inimii. Înlocuirea porțiunii radioactive a potasiului cu o doză izoradioactivă de poloniu, radiu sau alt element radioactiv restabilește lucrul inimii. De aici concluzia că potasiul introduce în celulă acea doză de radioactivitate care este necesară pentru vitalitatea organelor în parte și a organismului în întregime.

*Magneziul* conținut în vin contribuie într-o măsură importantă la satisfacerea nevoilor zilnice ale organismului. El intra în compoziția a peste 50 de enzime având proprietăți antispastice și de dilatare a vaselor sanguine.

*Calciul* contribuie la mineralizarea organismului, înrând în structura sistemului osos, accelerează asimilarea zaharurilor, calmează sistemul nervos.

*Manganul* existent în vin poate favoriza formarea sângelui și funcționarea normală a glandelor endocrine.

Vinul fiind bogat în *vitamine*, mai ales din grupa B, favorizează mai multe reacții fiziologice ale digestiei, ale reînnoirii sângelui și al circulației lui.

Vinul conține *aminoacizi esențiali* care contribuie la sporirea tonusului muscular, prin acțiunea directă asupra sistemului nervos periferic.

## **Concluzii**

Vinul, în special cel roșu, posibil și alte băuturi alcoolice, folosite în doze mici pot preveni sau încetini dezvoltarea multor boli și mări speranța de viață.

Cele expuse demonstrează necesitatea continuării studiilor acțiunii băuturilor alcoolice folosite în cantități mici asupra indicilor vitali ai funcțiilor organismului.

## **Bibliografie**

1. Agewall S., Wright S., Doughty R.N., Whalley G.A., Duxbury M., Sharpe N. Does a glass of red wine improve endothelial function? *Eur Heart J* 2000; 21: 74-78.
2. Aggarwal B.B., Bhardwaj A., Aggarwal R.S., et al. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2004; 24(5A): 2783-2840.
3. Albert A.M., Glynn R.J., Ridker P.M. Alcohol Consumption and Plasma Concentration of C-Reactive Protein. *Circulation* 2003;107: 443-447.
4. Araya J., Rodrigo R., Orellana M., Rivera G. Red wine raises plasma HDL and preserves long-chain polyunsaturated fatty acids in rat kidney and erythrocytes. *Br J Nutr* 2001; 86: 189-195.
5. Athyros V.G., Liberopoulos E.N., Mikhailidis D.P., et al. Association of Drinking Pattern and Alcohol Beverage Type With the Prevalence of Metabolic Syndrome, Diabetes, Coronary Heart Disease, Stroke, and Peripheral Arterial Disease in a Mediterranean Cohort. *Angiology* 2008; 58: 689-697.
6. Baur J.A., Pearson K.J., Price N.L., et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444: 337-342.
7. Belleville J. The French Paradox: Possible Involvement of Ethanol in the Protective Effect Against Cardiovascular Diseases. *Nutrition* 2002; 18: 173-177.

8. Berger K., Ajani U.A., Kase C.S., et al. Light-to-moderate alcohol consumption and the risk of stroke among U.S. physicians. *N Engl J Med* 1999; 341: 1557-1564.
9. Brand-Miller J.C., Fatema K., Middlemiss C., Bare M., Liu V., Atkinson F., Petocz P. Effect of alcoholic beverages on postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1545-1551.
10. Brown L., Kroon P.A., Das D.K., Das S., Tosaki A., Chan V., Singer M.V., Feick P. The biological responses to resveratrol and other polyphenols from alcoholic beverages. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33(9): 1513-1523.
11. Casani L., Segales E., Vilahur G., Bayes de Luna A., Badimon L. Moderate Daily Intake of Red Wine Inhibits Mural Thrombosis and Monocyte Tissue Factor Expression in an Experimental Porcine Model. *Circulation* 2004; 110: 460-465.
12. Chen Y., Tseng S.H., Lai H.S., et al. Resveratrol-induced cellular apoptosis and cell cycle arrest in neuroblastoma cells and antitumor effects on neuroblastoma in mice. *Surgery* 2004; 136: 57-66.
13. Cohn J.N., Kowey P.R., Whelton P.K., Prisant L.M. New Guidelines for Potassium Replacement in Clinical Practice. A Contemporary Review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2429-2436.
14. Collins M.A., Neafsey E.J., Mukamal K.J., Gray M.O., Parks D.A., Das D.K., Korthuis R.J. Alcohol in moderation, cardioprotection, and neuroprotection: epidemiological considerations and mechanistic studies. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33(2): 206-219.
15. Davies M.J., Baer D.J., Judd J.T., Brown E.D., Campbell W.S., Taylor P.R. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 2559-2562.
16. de Lange D.W. From red wine to polyphenols and back: A journey through the history of the French Paradox. *Thromb Res* 2007; 119: 403-406.
17. de Lange D.W., van de Wiet A. Drink to prevent: review on the cardioprotective mechanisms of alcohol and red wine polyphenols. *Semin Vase Med* 2004; 4: 173-186.
18. de Lorgeril M., Salen Patricia, Corcos T., Defaye P., Juneau M., Pavy B., Saoudi N. Is moderate drinking as effective as cholesterol lowering in reducing mortality in high-risk coronary patients? *Eur Heart J* 2008; 29: 4-6.
19. Di Castelnuovo A., Rotondo S., Iacoviello L., Donati M.B., de Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002; 105: 2836-2844.
20. Di Castelnuovo A., Costanzo S., di Giuseppe R., de Gaetano G., Iacoviello L. Alcohol consumption and cardiovascular risk: mechanisms of action and epidemiologic perspectives. *Future Cardiology* 2009; 5 (5): 467-477.
21. Djoussé L., Biggs M.L., Mukamal K.J., Siscovick D. Alcohol consumption and type 2 diabetes among older adults: The Cardiovascular Health Study. *Obesity* 2007; 15: 1758-1765.
22. Djoussé L., Gaziano J.M. Alcohol Consumption and Risk of Heart Failure in the Physicians' Health Study I. *Circulation* 2007; 115: 34-39.
23. Dunn W., Xu R., Schwimmer J.B. Modest Wine Drinking and Decreased Prevalence of Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2008; 47: 1947-1954.
24. Elmali N., Esenkaya I., Karadağ N., Ferhat Taş F., Elmali N. Effects of resveratrol on skeletal muscle in ischemia-reperfusion injury. *TJTES* 2007; 13(4): 274-280.
25. Evans D.A., Bienias J.L. Alcohol Consumption and Cognition. *N Engl J Med* 2005; 352: 289-290.
26. Gedik E., Girgin S., Ozturk H., Obay B.D., Ozturk H., Buyukbayram H. Resveratrol attenuates oxidative stress and histological alterations induced by liver ischemia/reperfusion in rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14(46): 7101-7106.
27. Goldfinger T.M. Beyond the French paradox: the impact of moderate beverage alcohol and wine consumption in the prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Clin* 2003; 21: 449-457.

28. Gronbæk M., Becker U., Johansen D., Tonnesen H., Jensen G., Sorensen T.I.A. Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. *BMJ* 1998; 317: 844-848.
29. Gronbaek M., Deis A., Sorensen T.I.A., Becker U., Schnohr P., Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ* 1995; 310:1165-1169.
30. Grosu A. Bolile cardiovasculare și alcoolul. *Curierul medical* 2005 nr. 3 (285): 55-59.
31. Harikumar K.B., Aggarwal B.B. Resveratrol: a multitargeted agent for age-associated chronic diseases. *Cell Cycle* 2008; 7(8): 1020-1035.
32. Harper C.E., Patel B.B., Wang J., et al. Resveratrol suppresses prostate cancer progression in transgenic mice. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1946-1953.
33. He F.J., MacGregor G.A. Beneficial effects of potassium. *BMJ* 2001; 323: 497-501.
34. He S., Sun C., Pan Y. Red wine polyphenols for cancer prevention. *Int J Mol Sci* 2008; 9(5): 842-853.
35. Hein H.O., Suadicani P., Gyntelberg F. Alcohol consumption, serum low density lipoprotein cholesterol concentration, and risk of ischaemic heart disease: six year follow up in the Copenhagen male study. *BMJ* 1996; 312: 736-741.
36. Imhof A., Woodward M., Doering A., Helbecque N., Loewel H., Amouyel P., Lowe G.D.O., Koenig W. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Eur Heart J* 2004; 25: 2092-2100.
37. Janszky I., Ljung R., Ahnve S., Hallqvist J., Bennet Anna M., Mukamal K.J. Alcohol and long-term prognosis after a first acute myocardial infarction: the SHEEP study. *Eur Heart J* 2008; 29: 45-53.
38. Johansen D., Friis K., Skovenborg E., Gronbæk M. Food buying habits of people who buy wine or beer: cross sectional study. *BMJ* 2006; 332: 519-522.
39. Lefèvre J., Michaud S.-E., Haddad P., Dussault S., Ménard C., Groleau J., Turgeon J., Rivard A. Moderate consumption of red wine (cabernet sauvignon) improves ischemia-induced neovascularization in ApoE-deficient mice: effect on endothelial progenitor cells and nitric oxide. *FASEB J* 2007; 21: 3845-3852.
40. Lu K.T., Ko M.C., Chen B.Y., et al. Neuroprotective effects of resveratrol on MPTP-induced neuron loss mediated by free radical scavenging. *J Agric Food Chem* 2008; 56(16): 6910-6913.
41. Markus M.A., Morris B.J. Resveratrol in prevention and treatment of common clinical condition of aging. *Clin Invest Aging* 2008; 3(2): 331-339.
42. Micu S. Altfel despre ... vin (2). *Stetoscop* 2008; nr. 71: 44-46.
43. Miyazaki R., Ichiki T., Hashimoto T., Inanaga K., Imayama I., Sadoshima J., Sunagawa K. SIRT1, a Longevity Gene, Downregulates Angiotensin II Type 1 Receptor Expression in Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1263-1269.
44. Pallàs M., Casadesús G., Smith M.A., Coto-Montes A., Pelegri C., Vilaplana J., Camins A. Resveratrol and neurodegenerative diseases: activation of SIRT1 as the potential pathway towards neuroprotection. *Curr Neurovasc Res* 2009; 6(1): 70-81.
45. Penumathsa S.V., Maulik N. Resveratrol: a promising agent in promoting cardioprotection against coronary heart disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87(4) :275-286.
46. Renaud S., de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1523-1526.
47. Ruidavetsa J.B., Bataillea V., Dallongeville J., Simonc C., Binghamd A., Amouyelb P., Arveilerc D., Ducimetièred P., Ferrière J. Alcohol intake and diet in France, the prominent role of lifestyle. *Eur Heart J* 2004; 25: 1153-1162.
48. Saremi A., Arora R. The Cardiovascular Implications of Alcohol and Red Wine. *Am J Ther* 2008; 15: 265-277.



49. Shai I., Wainstein J., Harman-Boehm I., Raz I., Fraser D., Rudich A., Stampfer M.J. Glycemic effects of moderate alcohol intake among patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, clinical intervention trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 3011-3016.
50. Sinkiewicz W., Weglarz M. Alcohol and wine and cardiovascular diseases in epidemiologic studies. *Przegl Lek* 2009; 66(5): 233-238.
51. St Leger A.S., Cochrane A.L., Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979; 313, Issue 8124: 1017-1020.
52. Stampfer M.J., Kang J.H., Chen J., Cherry R., Grodstein F. Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 245-253.
53. Tapas A.R., Sakarkar D.M., Kakde R.B. Flavonoids as Nutraceuticals: A Review. *Trop J Pharm Res* 2008; 7(3): 1089-1099.
54. Tessitore L., Davit A., Sarnotto I., et al. Resveratrol depresses the growth of colorectal aberrant crypt foci by affecting bax and p21<sup>CIP</sup> expression. *Carcinogenesis* 2000; 16: 1619-1622.
55. van de Wiell A., de Lange D.W. Cardiovascular risk is more related to drinking pattern than to the type of alcoholic drinks. *Neth J Med* 2008; 66 (11): 467-473.
56. Vidavalur R., Otani H., Singal P.K., Maulik N. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11(3): 217-225.
57. Vingtdeux V., Dreses-Werringloer U., Zhao H., Davies P., Marambaud P. Therapeutic potential of resveratrol in Alzheimer's disease. *BMC Neurosci* 2008; 9 Suppl 2: S6.
58. Volpato S., Pahor M., Ferrucci L., Simonsick E.M., Guralnik J.M., Kritchevsky S.B., Fellin R., Harris T.B. Relationship of Alcohol Intake With Inflammatory Markers and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Well-Functioning Older Adults. The Health, Aging, and Body Composition Study. *Circulation* 2004; 109: 607-612.
59. Weisse M.E., Eberly B., Person D.A. Wine as a digestive aid: comparative antimicrobial effects of bismuth salicylate and red and white wine. *BMJ* 1995; 311: 1657-1660.
60. Zwaardemaker H. Radium as a Substitute, to an equiradio-active amount, for Potassium in the so-called physiological fluids; an experimental investigation in collaboration with Mr. T.P. Feenstra, assistant at the Utrecht Physiol. Lab." *KNAW Proceeding* 1917; 633-636.