

Rebe und Wein – Lebenselixier und Medizin?

Therapeutische Eigenschaften von *Vitis vinifera*

Der Wein ist seit der Antike als beliebtes Genussmittel bekannt. Schon früh wurde er auch als Heilmittel gegen verschiedene Krankheiten angewiesen. Wegen der negativen gesundheitlichen und gesellschaftlichen Auswirkungen des übermässigen Weingenusses wurde der Wein aber von der modernen Medizin lange nicht als Heilmittel anerkannt. Seit den Neunzigerjahren erleben der Wein und Extrakte aus dem Weinlaub als Heilmittel eine Renaissance.

Orlando Petrini, Liliane E. Petrini

Einleitung

Im Laufe der Zeit haben sich unsere Vorstellungen über Ernährung stark verändert. Neue Forschungsergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Antioxidanzien im menschlichen Metabolismus und haben unser Ernährungsbewusstsein stark beeinflusst. Zum Beispiel der Wein, der bis vor Kurzem kaum mehr als natürli-

ches Heilmittel galt, bekam wieder seinen Stellenwert, der ihm seit jeher gebührte. Der Wein, insbesondere der Rotwein, ist seit der Entdeckung der kardioprotektiven Wirkung der Resveratrole rehabilitiert. Seine schlechten Eigenschaften wurden kurzum zu seinen Tugenden.

Der Gebrauch des Weins als Heilmittel geht weit zurück. Bereits die Ägypter und Griechen erkannten seine Heilkraft. Schon 450 v. Chr. empfahl Hippokrates Wein zur Senkung des Fiebers, zur Desinfektion von Wunden oder ganz einfach als Nahrungsmittel. Im Mittelalter war Wein ein Bestandteil der täglichen Kost in den Spitälern. Das ist nicht verwunderlich, denn der Alkohol und die Polyphenole im Wein hemmen das Wachstum von Bakterien und anderen humanpathogenen Keimen. Deshalb wurde der Wein bis zum 18. Jahrhundert als sicherer und gesünder angesehen als Wasser.

Der Alkohol ist aber nicht die einzige pharmakologisch aktive Komponente des Weins. Die Antioxidanzien, insbesondere die Polyphenole, spielen eine wichtige Rolle im tierischen und pflanzlichen Metabolismus. Antioxidanzien sind jedoch nicht nur in den Beeren vorhanden, auch das Reblaub enthält davon eine grosse Menge. Genau solche Substanzen, aus Weinlaub extrahiert, können bei der symptomatischen Behandlung der chronischen venösen Insuffizienz unterstützend wirken.

Dieser Artikel befasst sich mit den therapeutischen Eigenschaften der Rebe und deren Derivate.

Antioxidanzien

Antioxidanzien (manchmal auch Oxidationshemmer genannt) hemmen oder vermindern eine Oxidation, das heisst eine chemische Reaktion, welche durch freie Radikale mit negativen Auswirkungen auf metabolische Prozesse produziert wird (1, 2).

Betacarotin (Provitamin A), Ascorbinsäure (Vitamin C), α -Tocopherol (Vitamin E), Polyphenole und Lycopon sind die bekanntesten Antioxidanzien. Auch das Polyphenol Resveratrol ist ein potenter Oxidationshemmer und kommt in grossen Mengen in den Schalen der roten Weinbeeren vor. Es gilt als hauptverantwortlich für die gesundheitsfördernde Eigenschaft des Weins (3–6).

Der oxidative Stress spielt eine nicht zu unterschätzende Rolle in der Pathogenese vieler Krankheiten (7), obwohl nicht ganz klar ist, ob er Ursache oder Folge dieser Krankheiten ist. Antioxidanzien werden zurzeit zur Prävention und Behandlung vaskulärer und neurodegenerativer Krankheiten verwendet (3–6, 8–14). Ihr Konsum als Nahrungsergänzungsmittel verbreitet sich immer mehr. Weil sie zum Beispiel Zellkerne und Zellmembranen vor oxidativen Schäden schützen können, nimmt man an, dass sie zum Beispiel eine günstige Rolle im Krankheitsverlauf von Arteriosklerose, Krebs oder grauem Star spielen könnten. Das ist allerdings noch umstritten und nicht bewiesen.

Das französische Paradox

1970 veröffentlichte Kannel seine berühmte Framingham Heart Study (15). Erst 1991 wurde jedoch der wissenschaftlichen Welt bewusst, dass die Studie eine 50-prozentige Reduktion des Mortalitätsrisikos durch kardiovaskuläre Probleme nach moderatem Genuss von Wein beschrieb. Dies bestätigt die weitverbreitete, als das französische Paradox bekannte Theorie, die einen offensichtlichen Widerspruch zwischen den Ernährungsgewohnheiten der Franzosen des Südwestens und ihrer Gesundheit aufzeigt. In dieser Region ist die Nahrung in der Regel fettreich und der Weinkonsum kräftig, aber die Rate der Infarkte in dieser Population ist viermal ge-

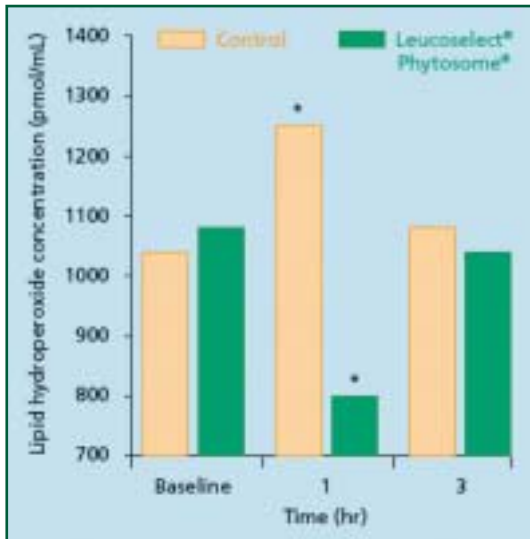


Abbildung: Wirkung der oligomeren Proanthocyanidine auf die mittlere postprandiale Konzentration von Lipidperoxyden (Bild: Indena SpA).

ringer als diejenige in der Bevölkerung der Vereinigten Staaten (16). Seit 1991 ist dieses Phänomen, englisch «French Paradox», in vielen Studien genau untersucht worden (17–21). Renaud (16) identifizierte den differenzierten Alkoholkonsum, in Frankreich vor allem in Form von Wein, als eine plausible Erklärung dieser Erscheinung. Gemäss seinen Untersuchungen kann ein moderater, täglicher Konsum von 2 bis 3 Gläsern Wein das Risiko eines Infarkts um 40 Prozent reduzieren. 1995 veröffentlichten Grønbaek und seine Mitarbeiter die berühmte Dänische Studie, die über 13 000 30- bis 70-jährige Männer und Frauen einschloss. Sie zeigte, dass sich das Mortalitätsrisiko wegen kardiovaskulären Problemen mit zunehmendem Weinkonsum verminderte (dies natürlich nur bis zu einem gewissen Grade) (22). Hingegen waren der Konsum von Bier oder Spirituosen nicht mit einem verkleinerten Risiko assoziiert. Mehrere Studien haben nun ge-

zeigt, dass Polyphenole, insbesondere das Phytoalexin Resveratrol und Quercetin, in Rotwein und – in geringer Menge – in Weisswein enthalten, wesentlich dazu beitragen, das menschliche kardiovaskuläre System zu schützen (23–25). Oligomere Proanthocyanidine, in den Traubenkernen enthaltene Flavonoide, die aber in Bier und Spirituosen fehlen, wirken präventiv auf kardiovaskuläre und andere Krankheiten (26). Diese Flavonoide haben in den letzten Jahren das Interesse der Medizin dank der Arbeit einiger italienischer Forscher geweckt. Sie klärten die antioxidativen Eigenschaften der in den Traubenkernen enthaltenen oligomeren Proanthocyanidine auf und konnten deren Bedeutung für die Physiologie durch gezielte, präklinische Experimente nachweisen (27). Diese Substanzen sind in den Traubenkernen als variables Gemisch vorhanden. Dieses resultiert in einer entsprechenden veränderlichen Bioverfüg-

Tabelle 1:

Wirkung von oligomeren Proanthocyanidinen auf den oxidativen Status von gesunden Probanden und Patienten

Studie	Probanden Studiendesign Behandlung	Endpunkte	Ergebnis	Referenz
Einfluss von oligomeren Proanthocyanidinen auf die antioxidative Kapazität im Plasma gesunder Probanden	20 gesunde Probanden Einfach verblindete, plazebokontrollierte Cross-over-Studie 2 x täglich Kapseln mit 300 mg Proanthocyanidinextrakt aus Trauben (Leucoselect-phytosom) oder Plazebo, 5 Tage	Messung der gesamten oxidativen Kapazität mittels TRAP am Tag 1 und 5	Schutz der LDL-Lipoproteine vor Oxidation durch freie Radikale	30
Verbesserung des oxidativen Status des Plasmas gesunder Probanden nach einer fettreichen Mahlzeit	8 gesunde Probanden Offene Studie; Ausgangswerte nach der fettreichen Mahlzeit am Tag 0, einmalige Dosierung mit während der Mahlzeit verabreichten Proanthocyanidinen (300 mg Extrakt) am Tag 7	Messung der gesamten oxidativen Kapazität im Plasma mittels TRAP nach der Mahlzeit am Tag 1 (Baseline) und 7	Reduktion des postprandialen oxidativen Stress und Zunahme des Spiegels der Antioxidanzien im Plasma (Abbildung 1)	29
Reduktion der LDL-Empfindlichkeit auf oxidativen Stress bei Rauchern durch oligomere Proanthocyanidine	24 gesunde, männliche Raucher Randomisierte, doppelverblindete, plazebokontrollierte Cross-over-Studie 2 x täglich Kapseln mit 75 mg Proanthocyanidinextrakt aus Trauben (Leucoselect-phytosom) oder Plazebo (Lactose und Soja-Phosphatidylcholin) Kapseln. 4 Wochen mit 3 Wochen Auswaschzeit	Lipidperoxidation, mittels TBARS (ein Index zur Messung von oxidation und peroxidativen Stresses) gemessen. Die Proanthocyanidine wurden während 4 Wochen verabreicht. Messungen: Ausgangswerte und Werte nach 4 Wochen	Statistisch signifikante Reduktion des oxidativen Stresses und Zunahme des Widerstands von LDL auf Oxidation	31
Reduktion des oxidativen Stresses bei Diabetikern	24 Patienten mit Typ-2-Diabetes Randomisierte, doppelverblindete, plazebokontrollierte Cross-over-Studie Oligomere Proanthocyanidine, 1 x täglich 300 mg, 4 Wochen	Exkretion von 8-epi-PGF ₂ α (einem Marker von oxidativem Stresses) im Urin nach 4 Wochen Behandlung	Signifikante Reduktion der 8-epi-PGF ₂ α-Exkretion	28

Tabelle 2:

Wirksamkeit des roten Weinlaubs in der Behandlung der chronisch-venösen Insuffizienz

Studie	Probanden Studiendesign Behandlung	Endpunkte	Ergebnis	Referenz
Wirksamkeit des roten Weinlaubextrakts AS 195 (folia vitis viniferae) bei CVI	260 Männer und Frauen mit CVI (Stadium I-II) Randomisierte, doppelverblindete, plazebokontrollierte, multizentrische Studie 360 mg (n = 86), 720 mg (n = 84) AS 195 Kapseln, Plazebo (n = 87), einmal täglich p.o., 12 Wochen	Volumen des Unterschenkels Wadenumfang bei Beginn, nach 6 und 12 Wochen Behandlung und 2 Wochen Nachbeobachtung (Wasserverdrängungs-Plethysmografie) CVI Symptome	Das Unterschenkelvolumen nahm bei den mit Plazebo behandelten Patienten nach 12 Wochen um $33,7 \pm 96,1$ g (verdrängtes Wasser) zu, im aktiv behandelten Arm nahm es ab. Der Unterschied des Unterschenkelvolumens zwischen den aktiv und mit Plazebo behandelten Patienten verringerte sich nach 12 Wochen um $75,9$ g bei den mit AS 195 360 mg und um $99,9$ g bei den mit AS 195 720 mg behandelten Patienten gegenüber Plazebo. Reduktion des Wadenumfangs um $-1,40$ bis $-0,56$ cm sowie um $-1,73$ bis $-0,88$ cm für AS 195 360 und 720 mg, keine Reduktion bei Plazebo. CVI-Hauptsymptome waren in den aktiven Behandlungsgruppen nach 12 Wochen deutlich verbessert. Die aktive Behandlung wurde gut vertragen. Unerwünschte Ereignisse waren selten und meistens von leichter Intensität.	50
Verträglichkeit und Wirksamkeit von rotem Weinlaubextrakt bei CVI	65 Männer und Frauen mit CVI (Stadium I-II) Offene, unkontrollierte, multizentrische Studie AS 195 Filmtabletten 2 x 180 mg einmal täglich, 42 Tage	Subjektive CVI-Symptome Verträglichkeit	Signifikante Verbesserung der subjektiven CVI-Symptome verglichen mit Ausgangswerten. Bei 6 Patienten traten leichte bis mittelschwere unerwünschte Ereignisse auf.	51
Verbesserung der kutanen Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung bei CVI	71 Männer und Frauen mit CVI (Stadium I-II) Randomisierte, doppelverblindete, plazebokontrollierte Cross-over-Studie AS 195 Filmtabletten 2 x 180 mg einmal täglich, 6 Wochen Plazebo einmal täglich, 6 Wochen 2 Wochen Auswaschzeit zwischen den Behandlungen	Kutane Mikrozirkulation in der malleolaren Region (TcpO ₂ gemessen mit einem Laser-Doppler-Gerät)	Bei den aktiv behandelten Patienten war die Mikrozirkulation stark verbessert (Zunahme um $+241,8 \pm 18,7$ willkürliche Einheiten [AU] gegenüber einer Abnahme von $-41,0 \pm 18,7$ AU in der Plazebogruppe; $p < 0,0001$). Bei den mit AS 195 behandelten Patienten nahmen der Sauerstoffpartialdruck um $1,35 \pm 0,97$ mmHg zu (Plazebo: Abnahme um $-7,27 \pm 0,97$ mmHg; $p < 0,0001$), der Wadenumfang (AS 195: $-0,39 \pm 0,09$ cm, Plazebo: $+0,29 \pm 0,09$ cm; $p < 0,0001$) und der Knöchelumfang (AS 195: $-0,54 \pm 0,05$ cm, Plazebo: $+0,14 \pm 0,05$ cm; $p < 0,0001$) deutlich ab.	52
Wirksamkeit des roten Weinlaubextrakts bei CVI	39 Männer und Frauen mit CVI (Stadium I-II) Offene, unkontrollierte Studie AS 195 180 mg b.i.d., 6 Wochen	Volumen des Unterschenkels (Wasserverdrängungs-Plethysmografie) Subjektives Empfinden von Schwere und Schmerzen in den Beinen (visuelle Analogskala: 0 keine Schwere/Schmerzen, 10 starke Symptome)	Das Unterschenkelvolumen nahm nach 2 ($26,3$ ml, $t = -5,37$, $p < 0,001$), 4 ($29,8$ ml, $t = -6,44$, $p < 0,001$) und 6 ($32,7$ ml, $t = -7,67$, $p < 0,001$) Behandlungswochen signifikant ab. Das subjektive Empfinden von Schwere/Schmerzen in den Beinen nahm nach 2 Wochen um 2,2 Punkte ($t = -8,21$, $p < 0,001$), nach 4 um 2,6 ($t = -10,93$, $p < 0,001$), nach 6 um 2,6 ($t = -10,75$, $p < 0,001$) ab. Die Behandlung wurde generell gut vertragen.	53

barkeit je nach Herkunft der untersuchten Produkte.

Die gleichen Wissenschaftler waren auch in der Lage, eine standardisierte Zusammensetzung dieser Proanthocyanidine aus Traubenkernen zu entwickeln¹. Dieses definierte Gemisch wurde in vier klinischen Studien mit gesunden Probanden und Diabetespatienten untersucht (*Tabelle 1*). Das mit oligomeren Proanthocyanidinen standardisierte Produkt verbesserte den antioxidativen Schutz (*Abbildung*) und reduzierte den oxidativen Stress bei den Probanden (28–31).

Der Wein: ein Heilmittel für andere Krankheiten?

Ein massloser Alkoholkonsum wurde immer als Risikofaktor für das Auftreten neurologischer Krankheiten betrachtet. Orgozo und Mitarbeiter begleiteten mehr als 3700 über 65 Jahre alte Personen und konnten im Vergleich zu Abstinente zeigen, dass bei den moderaten Weintrinkern während der ersten fünf Studienjahre das Risiko einer Demenz um 80 Prozent, dasjenige einer Alzheimer-Krankheit um 75 Prozent abnahm. Der Schutz nahm mit Zunahme des Alters ab (32). Ein kürzlich publizierter Übersichtsartikel kommt zum Schluss, dass Resveratrol, die stark antioxidierende Substanz im roten Weinlaub, wahrscheinlich für diese neuro- wie übrigens auch für die kardioprotektive Wirkung verantwortlich ist (33, 34). Die günstige Wirkung von Resveratrol ist nicht nur auf die neurologischen und kardiovaskulären Mechanismen beschränkt. Tatsächlich beschreiben mehrere Studien eine pharmakologische Wirkung von Resveratrol auf Krebszellen (35–41) sowie auf die Bildung von Plaques (42).

Das rote Weinlaub in der Behandlung der chronischen venösen Insuffizienz

Die chronische venöse Insuffizienz (CVI) ist eine weitverbreitete Krankheit mit mehreren Ursachen, die häufiger bei Frauen als bei Männern auftritt (43, 44). Die damit verbundenen subjektiven Symptome wie Müdigkeit, schwere und schmerzhaft Beine

sowie die Entwicklung eines Ödems sind die ersten Anzeichen dieser Krankheit und auch charakteristisch für die sich später manifestierenden venösen Probleme (45). Die Krankheit ist kräftezehrend und verursacht hohe soziale und medizinische Kosten (46). Bis heute ist sie nicht heilbar, aber eine geeignete symptomatische Behandlung mindert die Beschwerden und kann einen chirurgischen Eingriff hinauszögern (43, 45).

In der französischen und deutschen Natur- und Volksmedizin wurde das rote Weinlaub immer als Heilmittel gegen Beinbeschwerden betrachtet. Diese Idee beruhte grösstenteils auf Beobachtungen der Bauern in den Weinanbaugebieten Frankreichs, die offensichtlich kaum an müden oder schweren Beinen litten. Man dachte, dass der Brauch dieser Weinbauern, sich mit einem Aufguss und auch mit einer Art Paste aus den Blättern der roten Rebe (*Vitis vinifera*) zu pflegen, die Erklärung dafür sein könnte. Der Aufguss wurde in kleinen Mengen zu sich genommen, während die Paste auf die schweren und müden Beine aufgelegt wurde.

Das rote Weinlaub enthält hauptsächlich Flavonoide, darunter Flavonole (Quercetin-3-glucuroid, Isoquercitrin, Rutin, Quercetin und Kaempferol) sowie Flavone (Luteolin) als wichtigste Komponenten. Diese Substanzen sind auch in der Rinde von *Pinus maritima* gespeichert, die auch für die Therapie der CVI verwendet wird (47). Die standardisierten Extrakte des roten Weinlaubs (z.B. AS 195²) enthalten Flavonoide in einer Konzentration von 4 bis 6%. Die Blätter von *Vitis vinifera* enthalten zudem auch noch zahlreiche organische Säuren (Wein-, Apfel-, Zitronen-, Oxalsäure, Succinat, Protocatekin) sowie Mineralstoffe, Kalium und Kalzium. Die breitgefächerten aktiven Prinzipien tragen wahrscheinlich zur komplementären Wirkung dieser Substanzen auf die CVI bei.

Während der letzten Jahre wurde die historische Erfahrung in mehreren klinischen Studien mit Probanden mit CVI oder Krampfadern bestätigt (*Tabelle 2*). Die meisten Studien, die den Extrakt AS 195 verwendeten, konnten zeigen, dass der Extrakt aus dem Laub der roten Rebe den Schmerz und die Schwere in den Beinen verminderte und das von der CVI verursachte Knöchelödem verkleinerte (53). Plazebokontrollierte Studien zeigten ebenfalls, dass der Extrakt AS 195 aus der roten Weinrebe das Ödem der er-

krankten Beine signifikant verringerte und die CVI-Symptome sowie die Mikrozirkulation verbesserte (48–52).

Schlussfolgerungen

Die bis anhin durchgeführten wissenschaftlichen Studien zeigen auf, dass sowohl der Wein als auch das rote Weinlaub Substanzen mit einer therapeutischen oder präventiven Wirkung enthalten. Dies weckt das Interesse für die Rebe über den Wein und die Önologie hinaus. In den letzten Jahren veränderte sich auch die Beziehung der Leute zum Wein. Tatsächlich stieg der Weinkonsum drastisch an (54). Die Bevölkerung tendiert dazu, den Wein als essenzielles Nahrungsmittel zur Erhaltung der Gesundheit und zur Prävention von Beschwerden wahrzunehmen. Der medizinische Gesichtspunkt hingegen hat sich noch nicht gross geändert. Viele Ärztinnen und Ärzte halten den Wein und die Rebe noch nicht vorbehaltlos für ein therapeutisches Mittel. Selbstverständlich erlauben die mit dem Alkoholkonsum verbundenen Gesundheitsrisiken nicht, den Wein uneingeschränkt als Medikament zu empfehlen, auch wenn die therapeutischen Eigenschaften der Rebe und ihrer Derivate gezeigt wurden. Jedoch sollte seine Rolle als gesundheitsförderndes Mittel nicht ganz vernachlässigt werden. ◆

Anschrift der Verfasser:

Dr. Orlando Petrini
(Korrespondenzadresse)
Istituto cantonale di microbiologia
Via Mirasole 22A
6500 Bellinzona

Liliane E. Petrini
Via Al Perato 15C
6932 Breganzona

Bibliografie:

1. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants: how do we know that they are working? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1995 Jan; 35(1–2): 21–39.
2. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc.* 1988 Apr; 63(4): 381–9.
3. Faustino RS, Clark TA, Sobrattee S, Czubyrl MP, Pierce GN. Differential antioxidant properties of red wine in water soluble and lipid soluble peroxy radical generating systems. *Mol Cell Biochem.* 2004 Aug; 263(1–2): 211–5.
4. Bertelli A, Falchi M, Lo Scalzo R, Morelli R. EPR evaluation of the antiradical activity of wines containing high concentrations of resveratrol. *Drugs Exp Clin Res.* 2004; 30(3): 111–5.
5. Lopez-Velez M, Martinez-Martinez F, Del Valle-Ribes C. The study of phenolic compounds as natural antioxidants in wine. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2003; 43(3): 233–44.

¹ Leucoselect® Phytosome®, Indena S.p.A., Milan, Italy

² Antistax®, Boehringer Ingelheim, Deutschland (Anmerkung der Redaktion: Das Präparat ist unter diesem Markennamen auch in der Schweiz im Handel.)

6. Fang JG, Lu M, Chen ZH, Zhu HH, Li Y, Yang L, et al. Antioxidant effects of resveratrol and its analogues against the free-radical-induced peroxidation of linoleic acid in micelles. *Chemistry*. 2002 Sep 16; 8(18): 4191–8.
7. Bauer V, Bauer F. Reactive oxygen species as mediators of tissue protection and injury. *Gen Physiol Biophys*. 1999 Oct; 18 Spec No: 7–14.
8. Uddin S, Ahmad S. Antioxidants protection against cancer and other human diseases. *Compr Ther*. 1995; 21(1): 41–5.
9. Jia Z, Zhu H, Misra BR, Mahaney JE, Li Y, Misra HP. EPR studies on the superoxide-scavenging capacity of the nutraceutical resveratrol. *Mol Cell Biochem*. 2008 Jun; 313(1–2): 187–94.
10. Elmali N, Esenkaya I, Karadag N, Tas F. Effects of resveratrol on skeletal muscle in ischemia-reperfusion injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2007 Oct; 13(4): 274–80.
11. Kaga S, Zhan L, Matsumoto M, Maulik N. Resveratrol enhances neovascularization in the infarcted rat myocardium through the induction of thioredoxin-1, heme oxygenase-1 and vascular endothelial growth factor. *J Mol Cell Cardiol*. 2005 Nov; 39(5): 813–22.
12. Cui J, Tosaki A, Bertelli AA, Bertelli A, Maulik N, Das DK. Cardioprotection with white wine. *Drugs Exp Clin Res*. 2002; 28(1): 1–10.
13. Sato M, Ray PS, Maulik G, Maulik N, Engelman RM, Bertelli AA, et al. Myocardial protection with red wine extract. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000 Feb; 35(2): 263–8.
14. Ray PS, Maulik G, Cordis GA, Bertelli AA, Bertelli A, Das DK. The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts from ischemia reperfusion injury. *Free Radic Biol Med*. 1999 Jul; 27(1–2): 160–9.
15. Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke. The Framingham study. *JAMA*. 1970 Oct 12; 214(2): 301–10.
16. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992 Jun 20; 339(8808): 1523–6.
17. de Gaetano G, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L. The mediterranean lecture: wine and thrombosis – from epidemiology to physiology and back. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003 Sep–2004 Dec; 33(5–6): 466–71.
18. Lamuela-Raventos RM, Andres-Lacueva C. Wine in Mediterranean Diet. *Arch Latinoam Nutr*. 2004 Jun; 54(2 Suppl 1): 79–82.
19. de Lorgeril M, Salen P, Paillard F, Laporte F, Boucher F, de Leiris J. Mediterranean diet and the French paradox: two distinct biogeographic concepts for one consolidated scientific theory on the role of nutrition in coronary heart disease. *Cardiovasc Res*. 2002 Jun; 54(3): 503–15.
20. Yarnell JW, Evans AE. The Mediterranean diet revisited – towards resolving the (French) paradox. *QJM*. 2000 Dec; 93(12): 783–5.
21. Richard JL. Coronary risk factors. The French paradox. *Arch Mal Coeur Vais*. 1987 Apr; 80 Spec No: 17–21.
22. Grønbaek M, Deis A, Sorensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ*. 1995 May 6; 310(6988): 1165–9.
23. Abu-Amsha Caccetta R, Burke V, Mori TA, Beilin LJ, Puddey IB, Croft KD. Red wine polyphenols, in the absence of alcohol, reduce lipid peroxidative stress in smoking subjects. *Free Radic Biol Med*. 2001 Mar 15; 30(6): 636–42.
24. Balzer J, Rassaf T, Kelm M. Reductase activity of polyphenols?: A commentary on «red wine-dependent reduction of nitrite to nitric oxide in the stomach». *Free Radic Biol Med*. 2007 Nov 1; 43(9): 1226–8.
25. Barbaste M, Berke B, Dumas M, Soulet S, Delaunay JC, Castagnino C, et al. Dietary antioxidants, peroxidation and cardiovascular risks. *J Nutr Health Aging*. 2002 May; 6(3): 209–23.
26. Maffei Facino R, Carini M, Aldini G, Berti F, Rossoni G, Bombardelli E, et al. Procyanidines from *Vitis vinifera* seeds protect rabbit heart from ischemia/reperfusion injury: antioxidant intervention and/or iron and copper sequestering ability. *Planta Med*. 1996 Dec; 62(6): 495–502.
27. Bombardelli E, Morazzoni P. *Vitis vinifera* L. Fitoterapia (Milano). 1995; 66(4): 291–317.
28. Morazzoni P. Effect of Leucoselect Phytosome in diabetic patients. 2009.
29. Natella F, Belelli F, Gentili V, Ursini F, Scaccini C. Grape seed proanthocyanidins prevent plasma postprandial oxidative stress in humans. *J Agric Food Chem*. 2002 Dec 18; 50(26): 7720–5.
30. Nuttall SL, Kendall MJ, Bombardelli E, Morazzoni P. An evaluation of the antioxidant activity of a standardized grape seed extract, Leucoselect. *J Clin Pharm Ther*. 1998 Oct; 23(5): 385–9.
31. Vigna GB, Costantini F, Aldini G, Carini M, Capapano A, Schena F, et al. Effect of a standardized grape seed extract on low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in heavy smokers. *Metabolism*. 2003 Oct; 52(10): 1250–7.
32. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R, et al. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris)*. 1997 Apr; 153(3): 185–92.
33. Raval AP, Lin HW, Dave KR, Defazio RA, Della Morte D, Kim EJ, et al. Resveratrol and ischemic preconditioning in the brain. *Curr Med Chem*. 2008; 15(15): 1545–51.
34. Zhuang H, Kim YS, Koehler RC, Dore S. Potential mechanism by which resveratrol, a red wine constituent, protects neurons. *Ann NY Acad Sci*. 2003 May; 993: 276–86; discussion 87–8.
35. Atten MJ, Attar BM, Wilson T, Holian O. Resveratrol-induced inactivation of human gastric adenocarcinoma cells through a protein kinase C-mediated mechanism. *Biochem Pharmacol*. 2001 Nov 15; 62(10): 1423–32.
36. Damianaki A, Bakogeorgou E, Kampa M, Notas G, Hatzoglou A, Panagiotou S, et al. Potent inhibitory action of red wine polyphenols on human breast cancer cells. *J Cell Biochem*. 2000 Jun 6; 78(3): 429–41.
37. Kampa M, Hatzoglou A, Notas G, Damianaki A, Bakogeorgou E, Gemetzi C, et al. Wine antioxidant polyphenols inhibit the proliferation of human prostate cancer cell lines. *Nutr Cancer*. 2000; 37(2): 223–33.
38. Sala G, Minutolo F, Macchia M, Sacchi N, Ghidoni R. Resveratrol structure and ceramide-associated growth inhibition in prostate cancer cells. *Drugs Exp Clin Res*. 2003; 29(5–6): 263–9.
39. Scarlatti F, Sala G, Somenzi G, Signorelli P, Sacchi N, Ghidoni R. Resveratrol induces growth inhibition and apoptosis in metastatic breast cancer cells via de novo ceramide signaling. *FASEB J*. 2003 Dec; 17(15): 2339–41.
40. Ulrich S, Wolter F, Stein JM. Molecular mechanisms of the chemopreventive effects of resveratrol and its analogs in carcinogenesis. *Mol Nutr Food Res*. 2005 May; 49(5): 452–61.
41. Wolter F, Ulrich S, Stein J. Molecular mechanisms of the chemopreventive effects of resveratrol and its analogs in colorectal cancer: key role of polyamines? *J Nutr*. 2004 Dec; 134(12): 3219–22.
42. de Lange DW, Verhoef S, Gorter G, Kraaijenhagen RJ, van de Wiel A, Akkerman JW. Polyphenolic grape extract inhibits platelet activation through PECAM-1: an explanation for the French paradox. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Aug; 31(8): 1308–14.
43. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volonte M, Petrini O. Chronic venous disorders: correlation between visible signs, symptoms, and presence of functional disease. *J Vasc Surg*. 2007 Aug; 46(2): 322–30.
44. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volonte M, Schaefer E, Petrini O. Demographic factors and their relationship with the presence of CVI signs in Italy: the 24-cities cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 Dec; 30(6): 674–80.
45. Grossmann K. *Chronische venöse Insuffizienz*. Bremen, London, Boston: Uni-Med Verlag; 2000.
46. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volonte M, Schaefer E, Petrini O. Effect of chronic venous insufficiency on activities of daily living and quality of life: correlation of demographic factors with duplex ultrasonography findings. *Angiology*. 2007 Aug–Sep; 58(4): 440–9.
47. Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2002 Apr; 40(4): 158–68.
48. Kiesewetter H. Clinical study of efficacy and tolerability of the red wine leaf extract AS 195 in CVI in conformity with Good Clinical Practice. *Vasomed*. 2002; 14: 18–20.
49. Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus U, Grigorov A. The ability of Antistax to improve chronic venous insufficiency (CVI) I and II in male and female patients: a dose response study. *Vasa*. 1999; 28: 55.
50. Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus U, Vix JM, Peil H, Petrini O, et al. Efficacy of orally administered extract of red wine leaf AS 195 (folia vitis viniferae) in chronic venous insufficiency (stages I – II): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arzneimittelforschung*. 2000; 50: 109–17.
51. Schaefer E. Red wine leaf extract AS 195: tolerance and efficacy: 6 weeks of treatment and observation. Treatment of the chronic venous insufficiency. *Phlebologie (Stuttg)*. 2003; 32: 43–5.
52. Kalus U, Koscielny J, Grigorov A, Schaefer E, Peil H, Kiesewetter H. Improvement of cutaneous microcirculation and oxygen supply in patients with chronic venous insufficiency by orally administered extract of red wine leaves AS 195: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Drugs R D*. 2004; 5(2): 63–71.
53. Monsieur R, Van Snick G. Action de l'extrait de feuilles de vigne rouge AS 195 dans l'insuffisance veineuse chronique. *Schweizerische Rundschau für Medizin PRAXIS*. 2006; 95(6): 187–90.
54. Fournier V. Médicalisation et médiatisation du vin (note de recherche). *Anthropologie et Sociétés*. 2003; 27(2): 155–65.