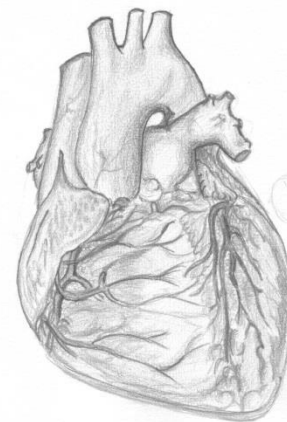


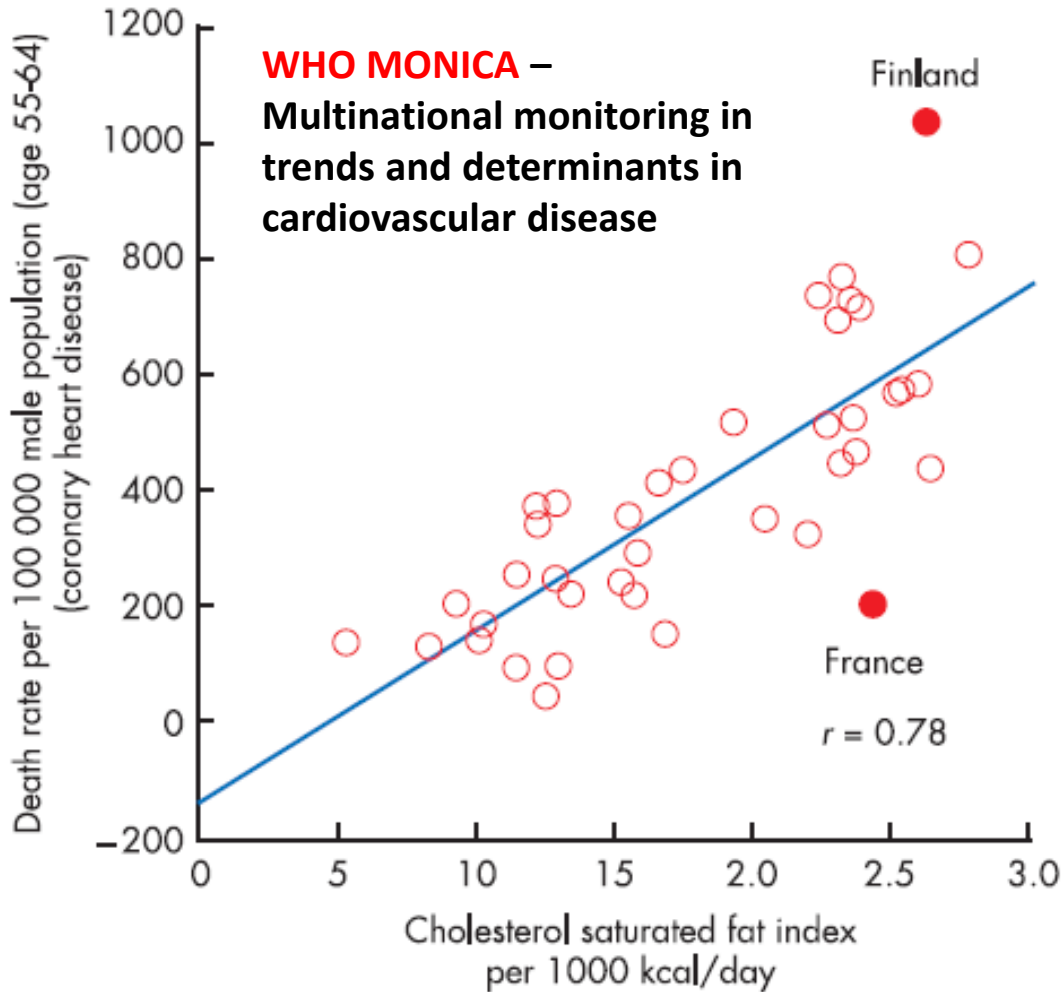
Francouzský paradox aneb kolik sklenek na zdraví



2014

Francouzský paradox

WHO MONICA –
Multinational monitoring in
trends and determinants in
cardiovascular disease

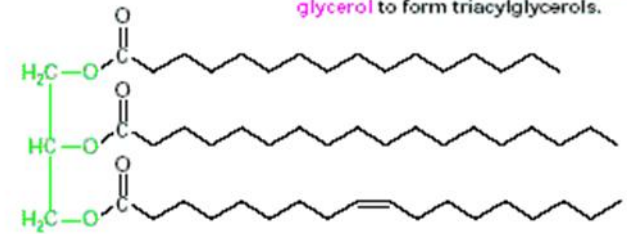


- úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění v roce 1977 (40 zemí) koreluje s denním příjmem cholesterolu a nasycených tuků (vyjádřeno jako CSI)
- CSI < 15 – nízkotučná dieta
- CSI > 22 – vysokotučná dieta

CSI = $0,001 \times (1,01 \times \text{nasycené tuky [g]} + 0,05 \times \text{cholesterol [mg]}) \times \text{celkový energetický příjem (kcal)}$

TRIACYLGLYCEROLS

Fatty acids are stored as an energy reserve (fats and oils) through an ester linkage to glycerol to form triacylglycerols.



Korelační studie (Artaud-Wild a kol. 1993)

Francouzský paradox

- doporučení WHO → saturevané tuky (SF) < **10 %** celkového energetického příjmu (TEI)
 - Francie 1986 – 1987 → SF > **15 %** TEI (tuky celkem Toulouse – 36 % TEI)
 - Francie 1995 – 1997 → SF > **16 %** TEI (tuky celkem Toulouse – 39 % TEI)

Table 1 Age standardised coronary heart disease (CHD) mortality and event rate in selected European regions (men, aged 35–64 years)

Population	Official CHD mortality rate per 100000*	CHD mortality per 100000†	Coronary events per 100 000‡
Glasgow (UK)	332	365	777
Belfast (UK)	280	279	695
Lille (northern France)	89	172	298
Strasbourg (north eastern France)	80	141	292
Toulouse (south western France)	53	91	233
Barcelona (north eastern Spain)	63	76	210

*Based on death certificate enumeration.

†Fatal events included definite, possible, and unclassifiable (mainly sudden deaths with no available diagnostic information) coronary deaths.

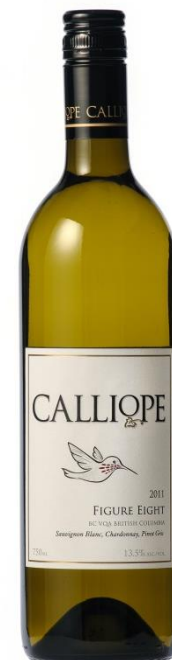
‡Coronary events included non-fatal events (definite myocardial infarction) and fatal events.

2004

Chemické složení vína

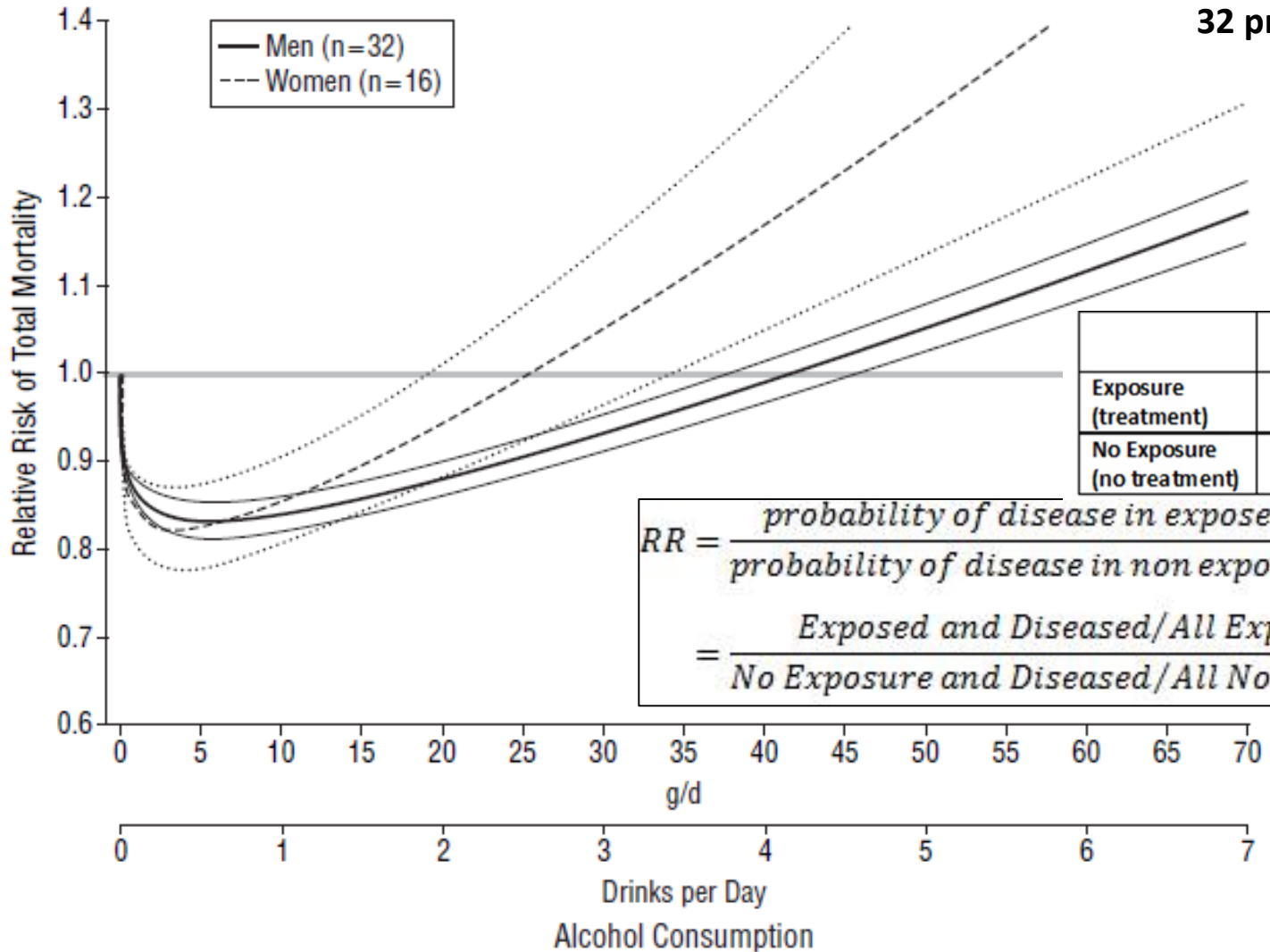


Složka	%	Popis
Voda	70-90	
Alkohol	8 - 20	
Kyseliny	0,3 - 1	vinná, jablečná, citronová, mléčná
Těkavé kyseliny		kyselina octová, ethylacetát
Cukry	0,1 - 20	fruktóza, glukóza
Pigmenty a fenoly	< 0,4	flavonoidy – antokyany a taniny ne-flavonoidy - stibeny
Minerály	< 0,3	K, Na, Ca, Mg a Fe
Vitamíny		Skupina B (thiamin B1, riboflavin B2 a kyselina pantothenová B5), vitamín P
Terpeny a terpenoidy		Geraniol, linalool, nerol
Ostatní		Glycerol, kyselina sorbová, CO ₂ , SO ₂



Alkohol a mortalita (všechny příčiny)

A



32 prospektivních studií
1 015 835 osob
94 533 úmrtí

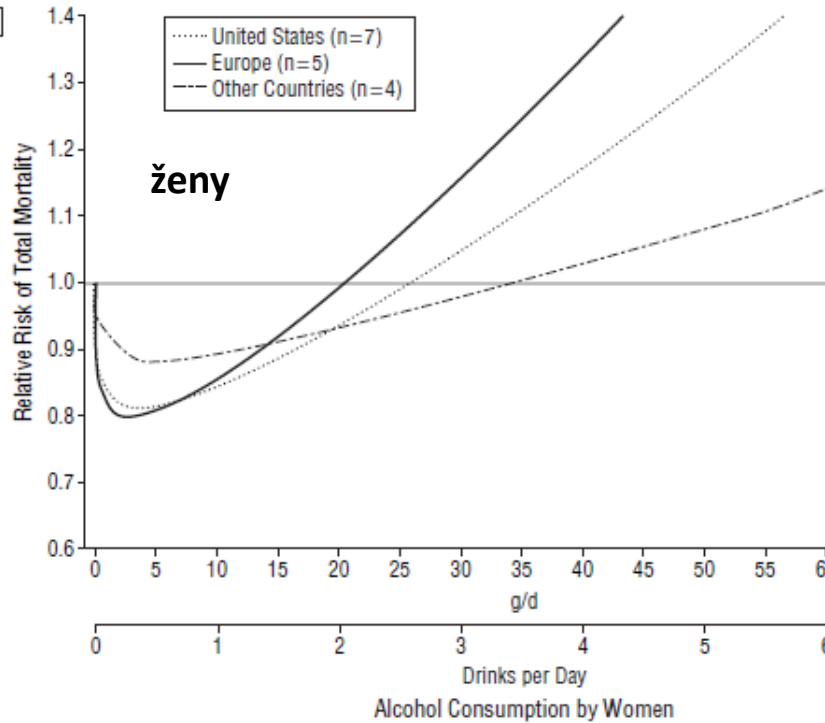
	Disease (cases)	No Disease (control)
Exposure (treatment)	a	b
No Exposure (no treatment)	c	d

$$RR = \frac{\text{probability of disease in exposed group}}{\text{probability of disease in non exposed group}}$$

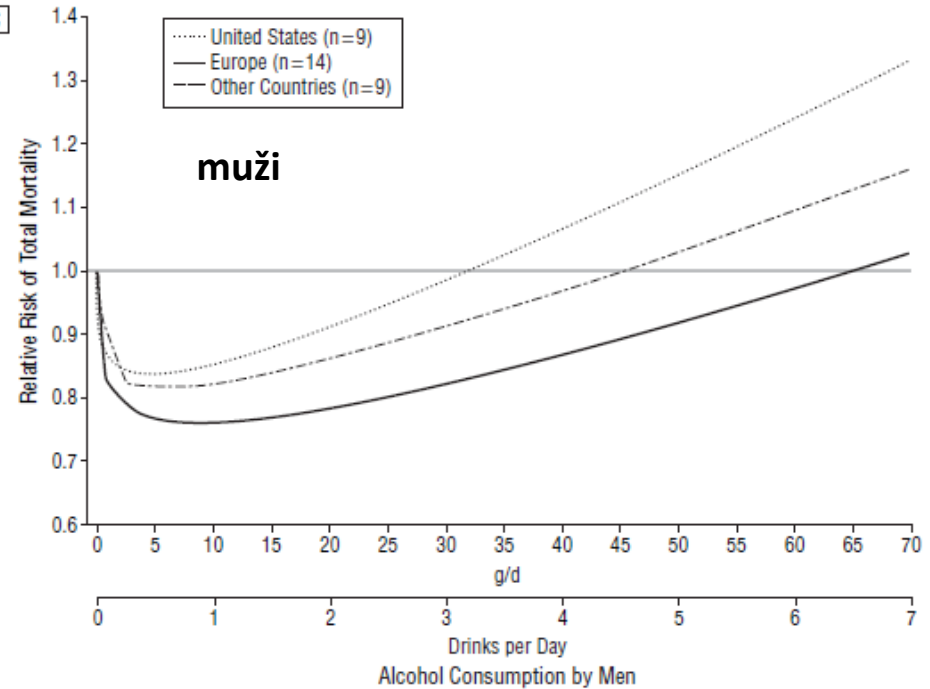
$$= \frac{\text{Exposed and Diseased} / \text{All Exposed}}{\text{No Exposure and Diseased} / \text{All Not Exposed}} = \frac{a/a + b}{c/c + d}$$

Alkohol a mortalita (všechny příčiny)

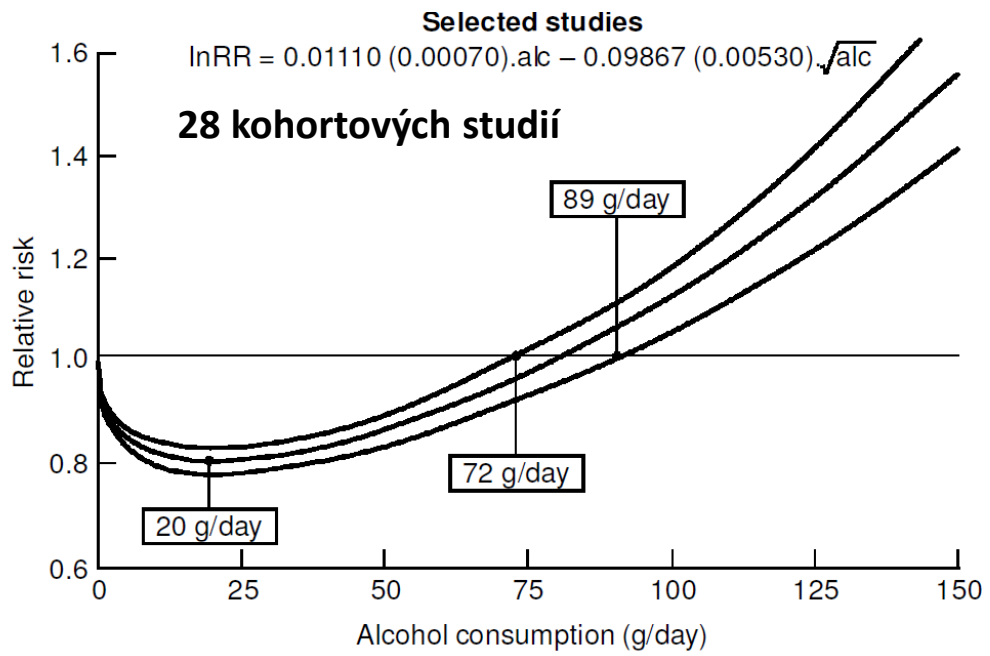
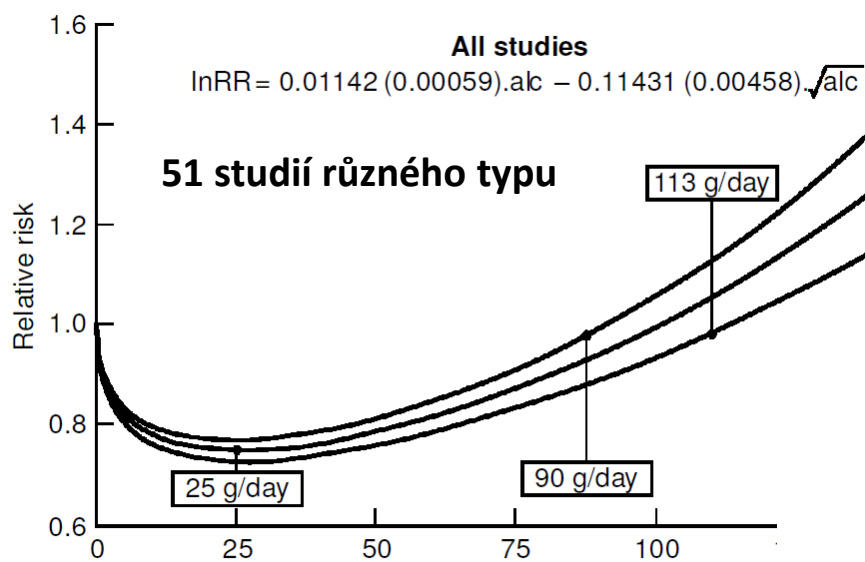
B



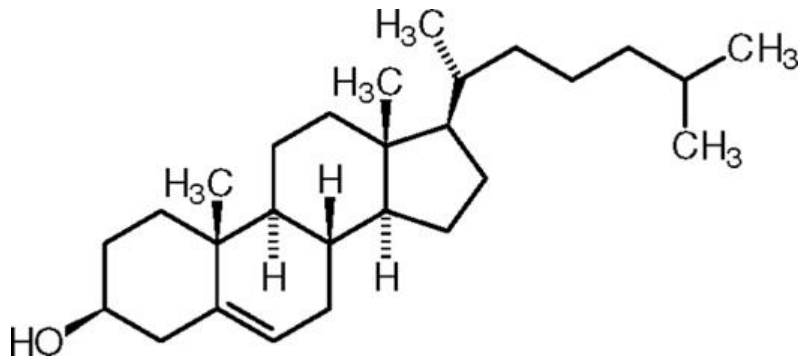
C



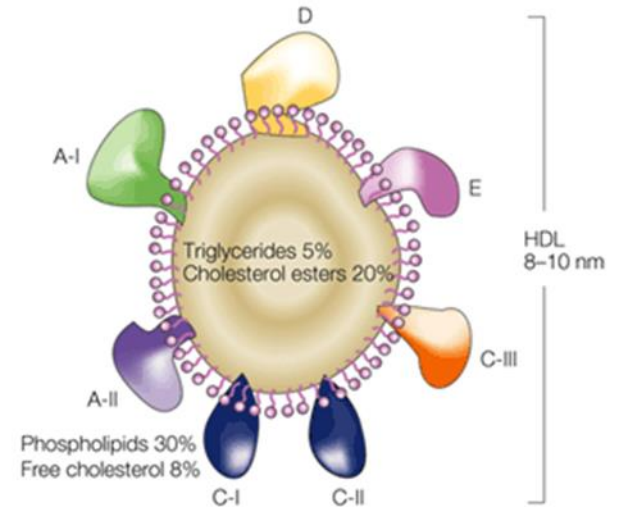
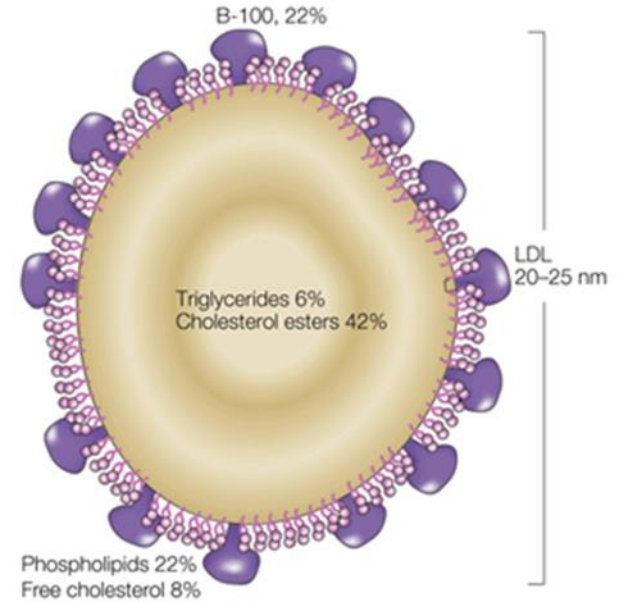
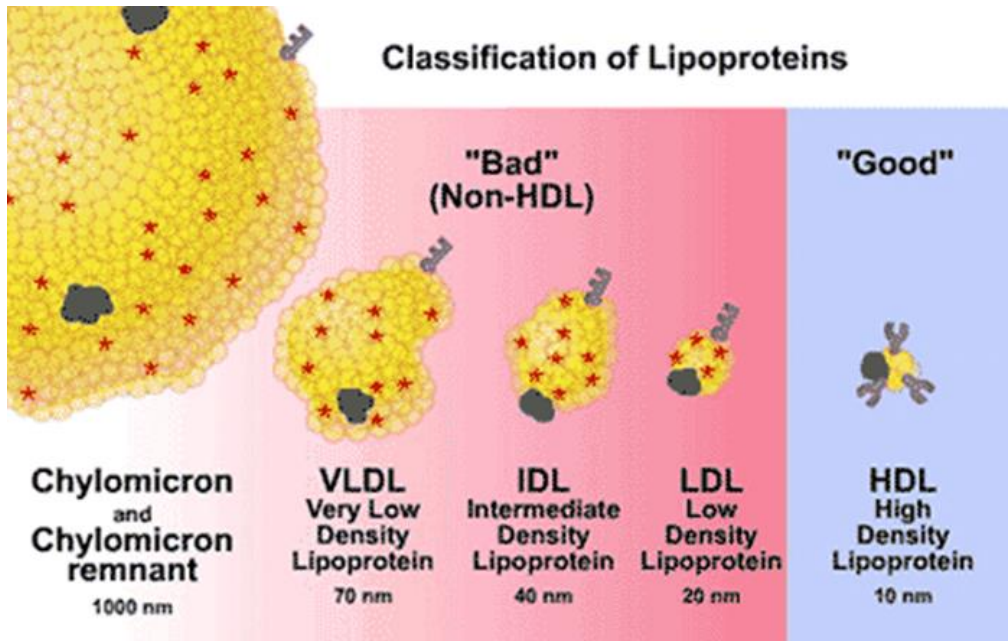
Alkohol a mortalita na CHD (Coronary heart disease)



Cholesterol



Classification of Lipoproteins



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Lipoprotein Complexes

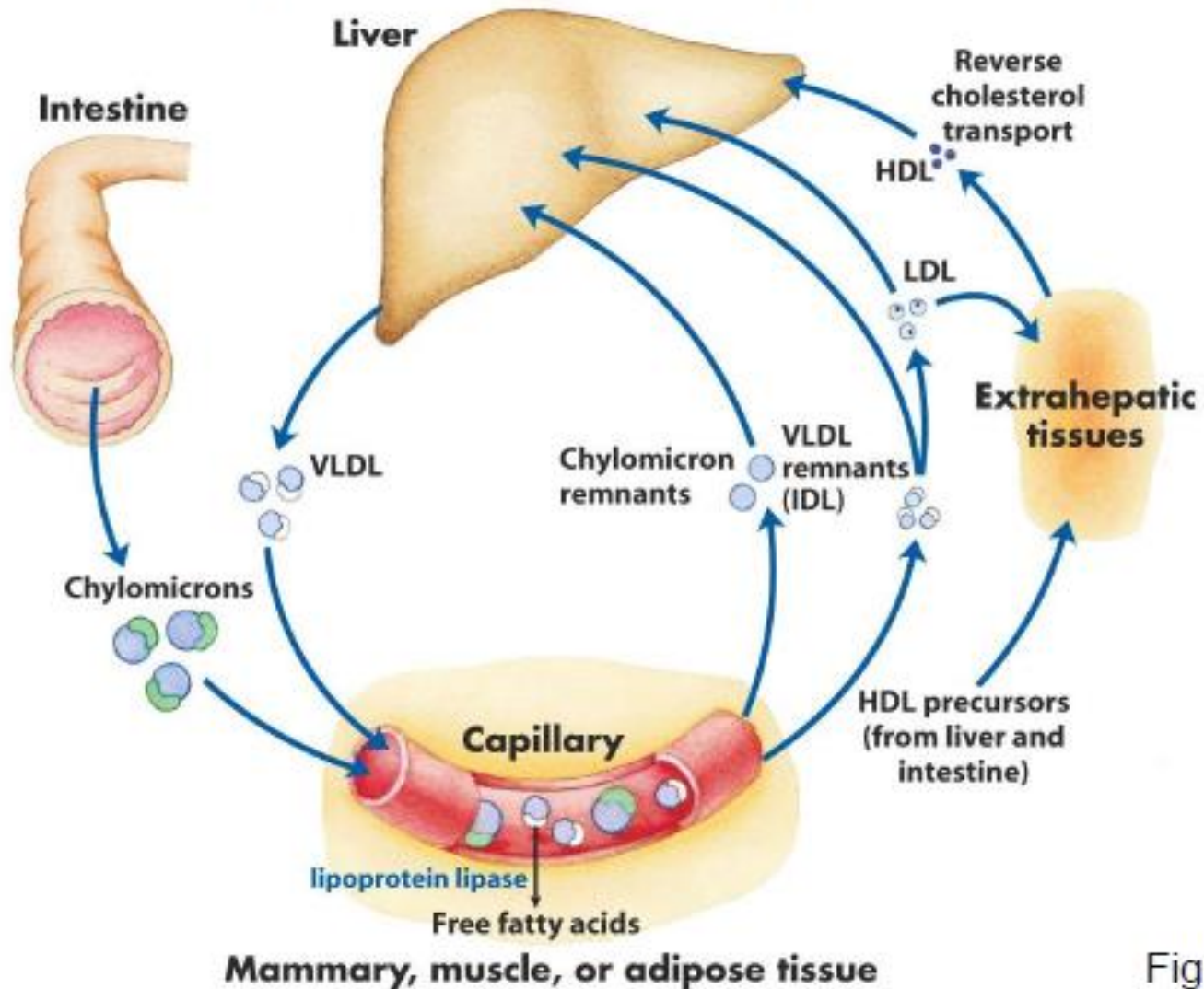
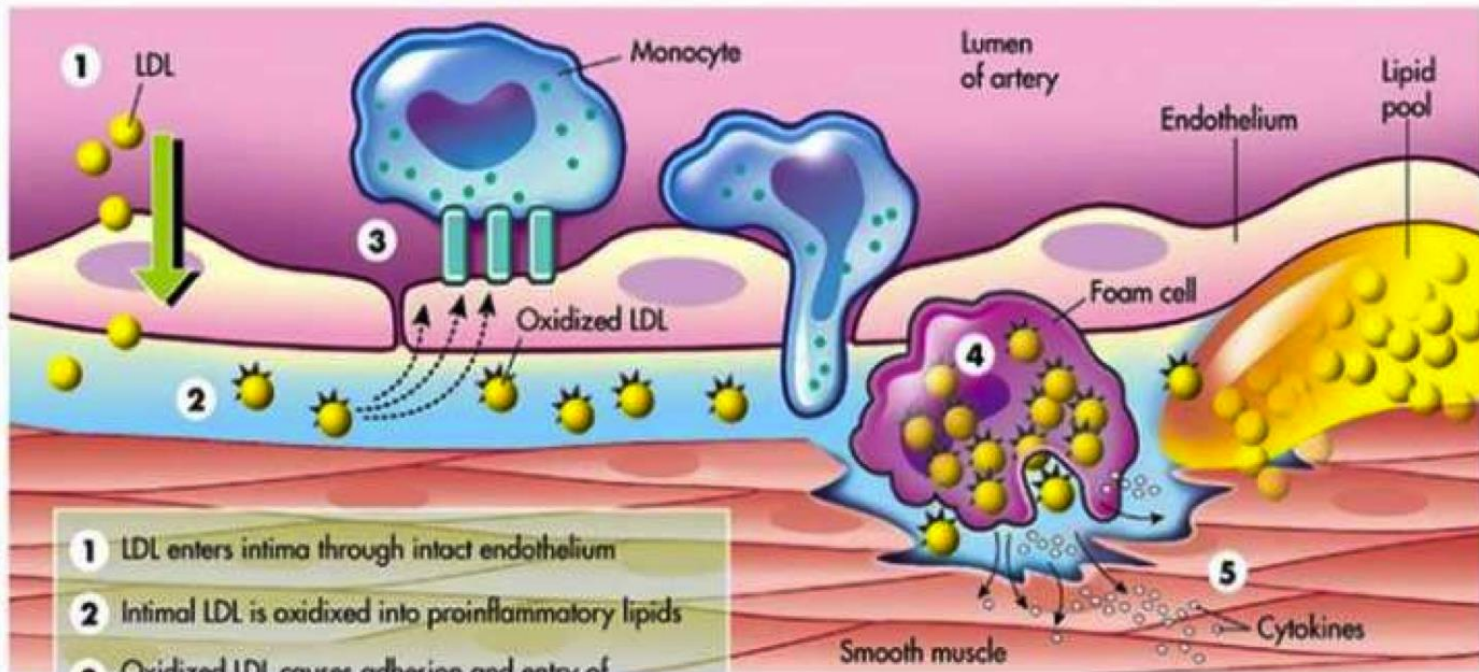


Fig.

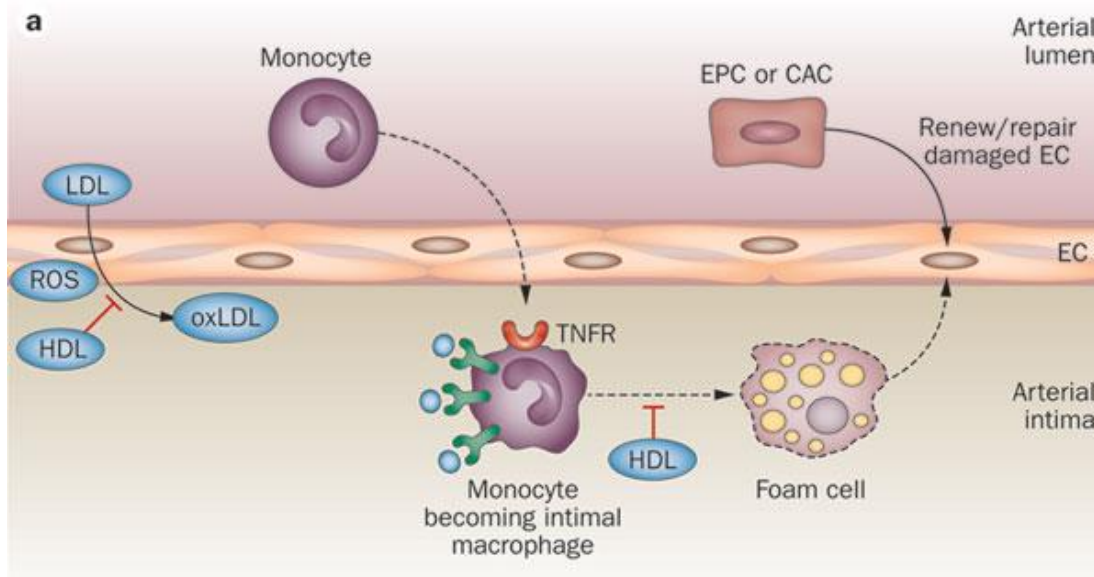
LDL a ateroskleróza



- 1 LDL enters intima through intact endothelium
- 2 Intimal LDL is oxidized into proinflammatory lipids
- 3 Oxidized LDL causes adhesion and entry of monocytes and T lymphocytes across endothelium
- 4 Monocytes differentiate into macrophages and then consume large amounts of LDL, transforming into foam cells
- 5 Foam cells release growth factors (cytokines) that encourage atherosclerosis

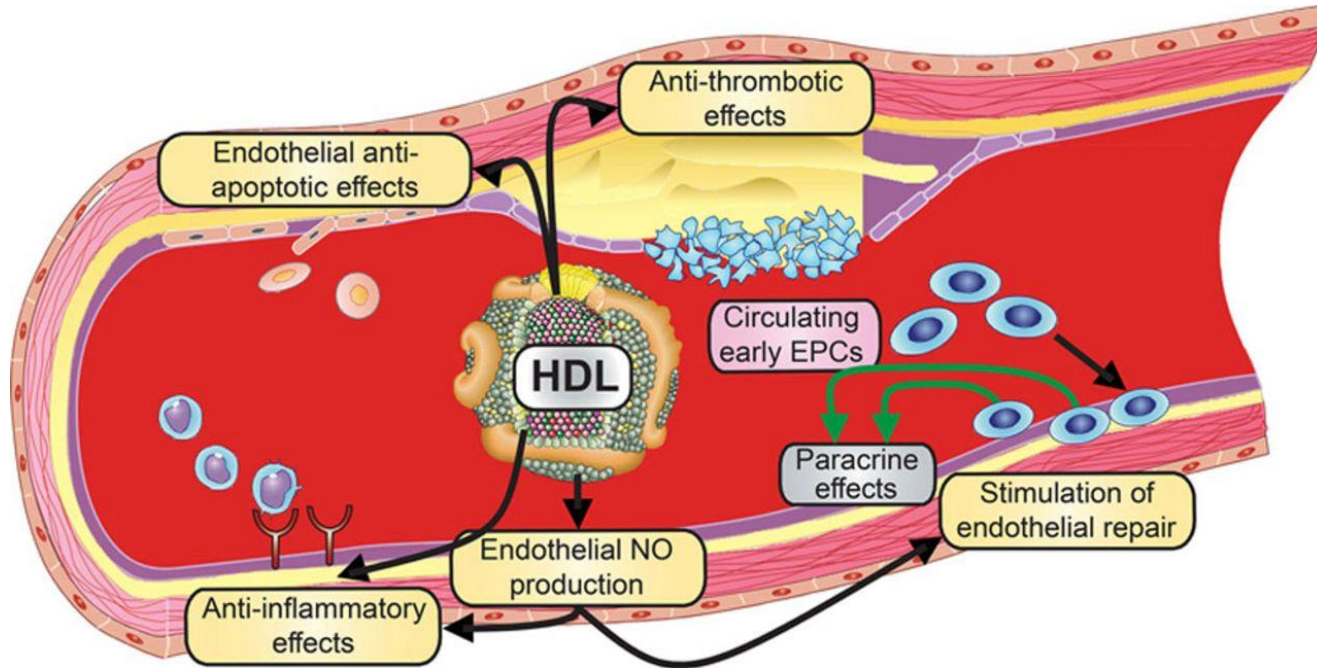
(Modified from Crawford MH, DiMarco JP, editors: *Cardiology*, London, 2001, Mosby.)

HDL a ateroskleróza



- **Endoteliální buňky**
 - (-) apoptóza
 - (-) tvorba ROS
 - (+) tvorba NO
 - (-) tvorba destičky aktivujícího faktoru (PAF)
- **Krevní destičky**
 - (-) aktivace
- **Monocyty**
 - (-) adheze
 - (-) cytokiny
- **Slinivka - β -buňky**
 - (-) apoptóza
 - (+) inzulin

HDL a ateroskleróza



- **hladké svalstvo cév**
 - (-) apoptóza
 - (-) tvorba ROS
 - (-) migrace
 - (-) degradace ECM
- **EPC buňky (obnova cévního epitelu)**
 - (-) apoptóza
 - (+) dělení
 - (+) migrace
- **Adipocyty**
 - (+) příjem glukózy
 - (+) adiponektin

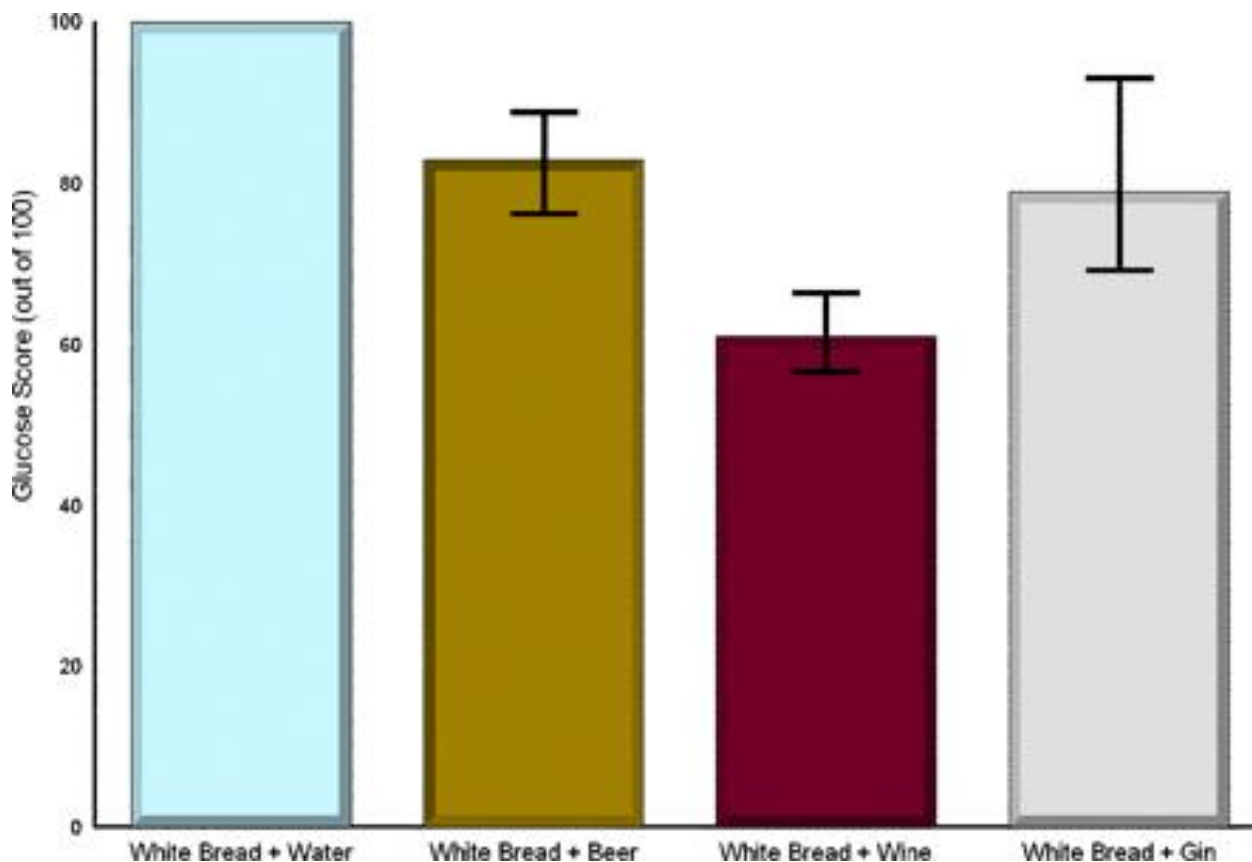
Hypotetické mechanismy účinku alkoholu při prevenci CAD (coronary artery disease)

Heberden W: 1796 – vztah anginy pectoris a konzumace alkoholu – vasodilatace

Lorenzo a kol.: 1999 – vasodilatační účinek kyseliny octové

Mechanismus	Komentář	Síla důkazů
Zvýšení hladiny HDL v krvi	Transport LDL z cév, prevence oxidace LDL, asi 50 % účinku alkoholu	Vysoká
Snižuje hladinu LDL v krvi	Tento vliv silně souvisí se složením stravy	Slabá
Snížení míry oxidace LDL	Oxidace LDL na stěnách cév podporuje vznik aterosklerózy, efekt patrně souvisí spíše s antioxidanty v alkoholických nápojích (pivo vs. víno)	Slabá až střední
Snížení hladin fibrinogenu a tromboxanu A v krvi, snížení adhezivity krevních destiček	Snížení srážlivosti krve, snížení rizika záchyty krevních sraženin v aterosklerotických cévách	Dobrá
Snížení rizika diabetu	Redukce inzulinové rezistence	Dobrá
Snížení míry psychologického stresu		Slabá
Stabilizace myocytů	Ochrana před poškozením při nedostatku kyslíku	Dobrá

Další účinky nízkých dávek alkoholu



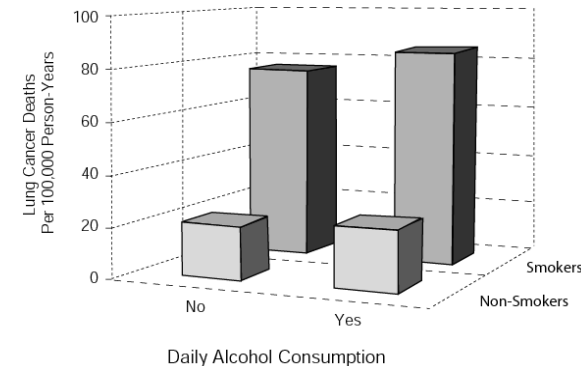
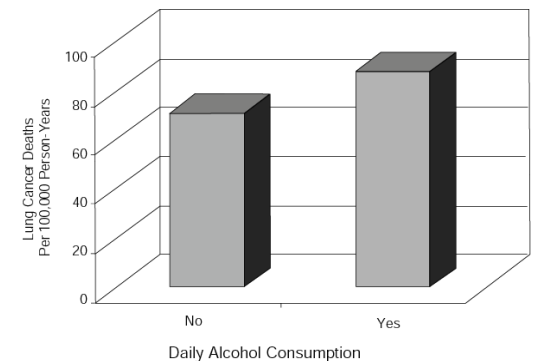
Snížení hladiny glukózy v krvi 2-3h po jídle, pokud je před jídlem (1h) konzumován alkohol (20g)
(zdraví mladí muži)

Způsob konzumace alkoholu a CAD

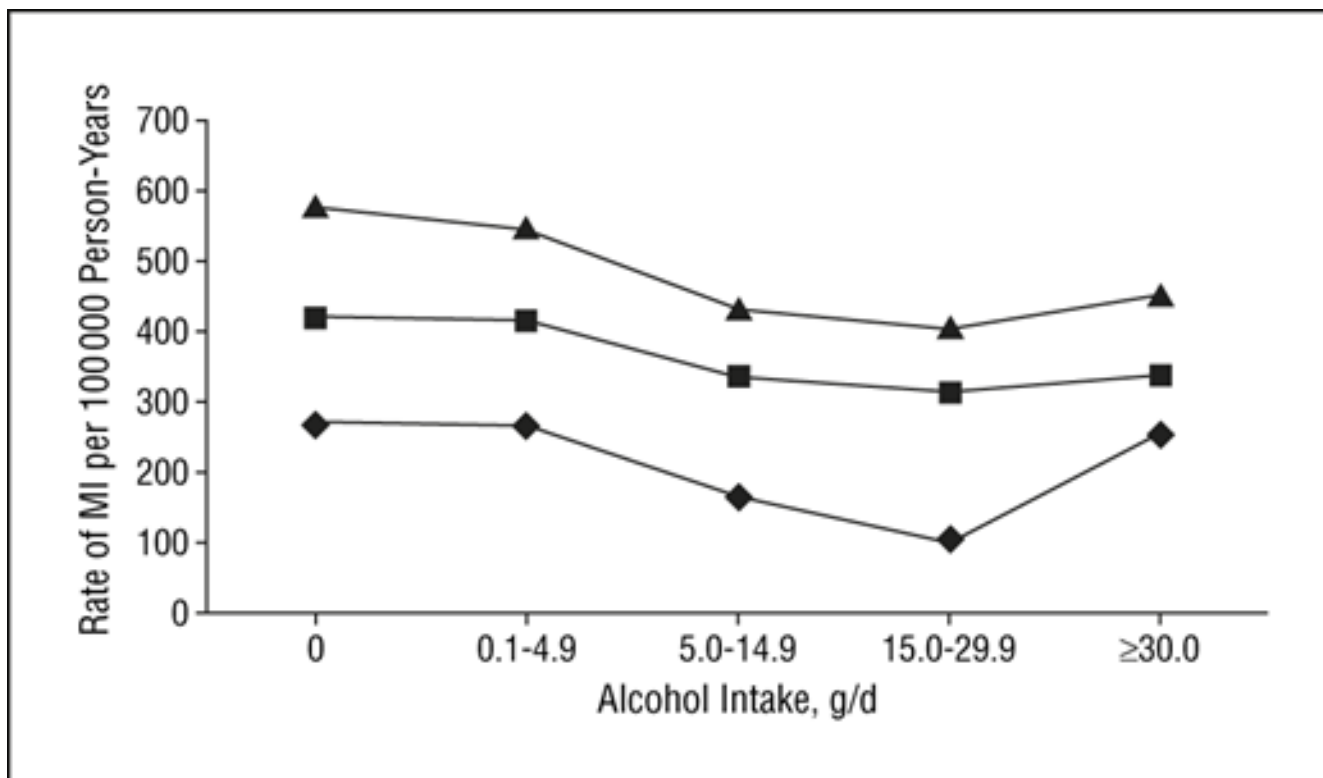
- nárazové pití představuje zdravotní riziko i při nižší spotřebě alkoholu
- protektivní účinek alkoholu proti CAD a HTN → pití spolu s jídlem, pití v době oběda
 - 37 % snížení CAD u lidí pijících 5-7 krát týdně, oproti pijícím 1 týdně (24h – trvání účinku)
- protektivní účinek vína (méně CAD v zemích kde je preferováno víno, než v zemích, kde je preferováno pivo a tvrdý alkohol)
 - vliv způsobu konzumace alkoholu?
 - vliv dalších složek vína (zejména antioxidanty?)

Další faktory (confounding factors)

- kouření (potlačení protektivního účinku alkoholu)
- „Recal bias“ - těžký alkoholik se k alkoholismu těžko přiznává
- ADH polymorfismus – u pomalých metabolizátorů vyšší protektivní účinek alkoholu proti CAD



Protektivní účinek alkoholu a životní styl



Riziko vzniku infarktu myokardu (zohledněn věk) – muži vykazujících 4, 2 nebo 3, 1 nebo 0 indikátorů zdravého životního stylu

Indikátory: BMI < 25; 30 min denně pohybová aktivita; nekouření; index konzumace zeleniny

Potential long-term effects of

Ethanol

Red - generally "bad"
Green - generally "good"

Large consumption

Brain:

- Impaired development
- Wernicke-Korsakoff syndrome
- * Vision changes
- * Ataxia
- * Impaired memory

Mouth, trachea and esophagus:

- Cancer

Blood:

- Anemia

Heart:

- Alcoholic cardiomyopathy

Liver:

- Cirrhosis
- Hepatitis

Stomach:

- Chronic gastritis

Pancreas:

- Pancreatitis

Peripheral tissues:

- Increased risk of diabetes type 2

Psychological:

- * Cravings
- * Irritability
- * Antisociality
- * Depression
- * Anxiety
- * Panic
- * Psychosis
- * Hallucinations
- * Delusions
- * Sleep disorders

Small to moderate consumption

Systemic:

- Increases insulin sensitivity
- Lower risk of diabetes

Brain:

- Reduce the number of silent infarcts

Blood:

- Increases HDL
- Decreases thrombosis
- Reduces fibrinogen
- Increases fibrinolysis
- Reduces artery spasm from stress
- Increases coronary blood flow

Skeletal:

- Higher bone mineral density

Effects linked with both small and large consumption

Joints:

- Reduced risk of rheumatoid arthritis

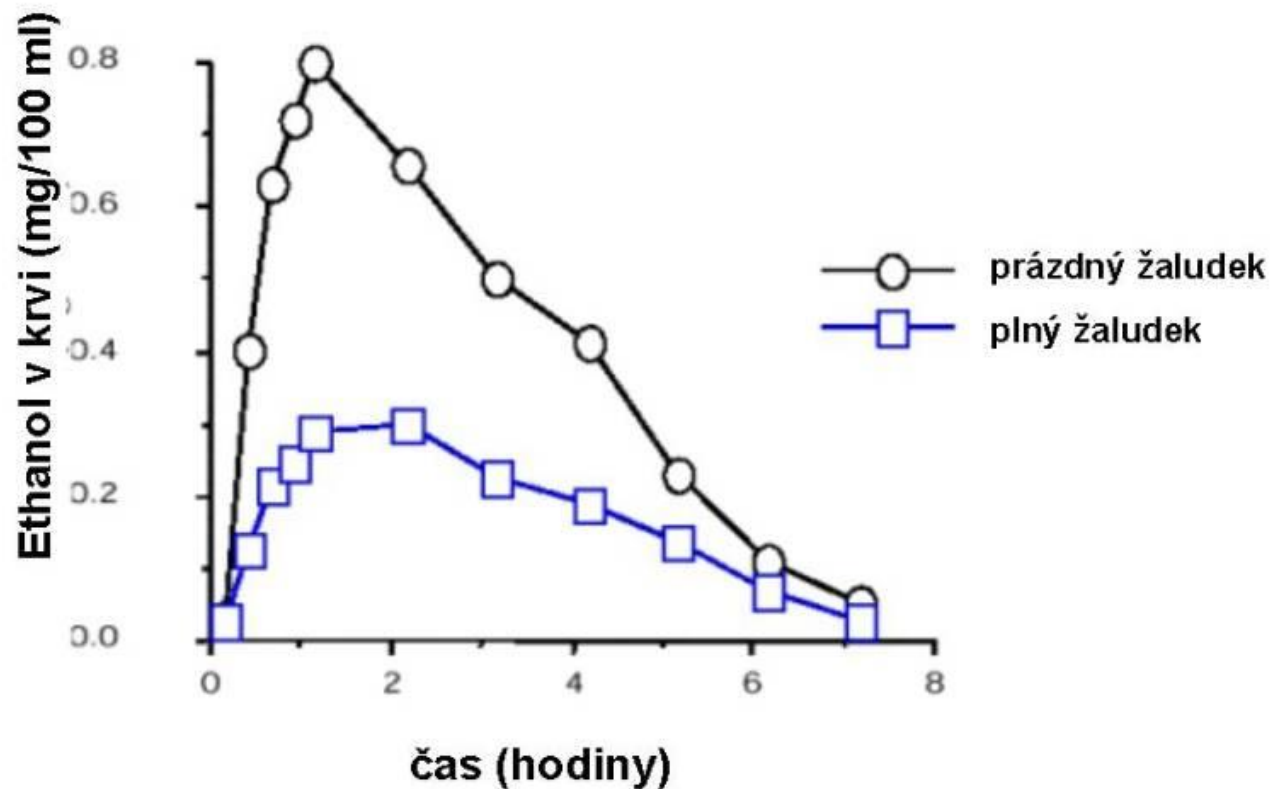
Gallbladder:

- Reduced the risk of developing gallstones

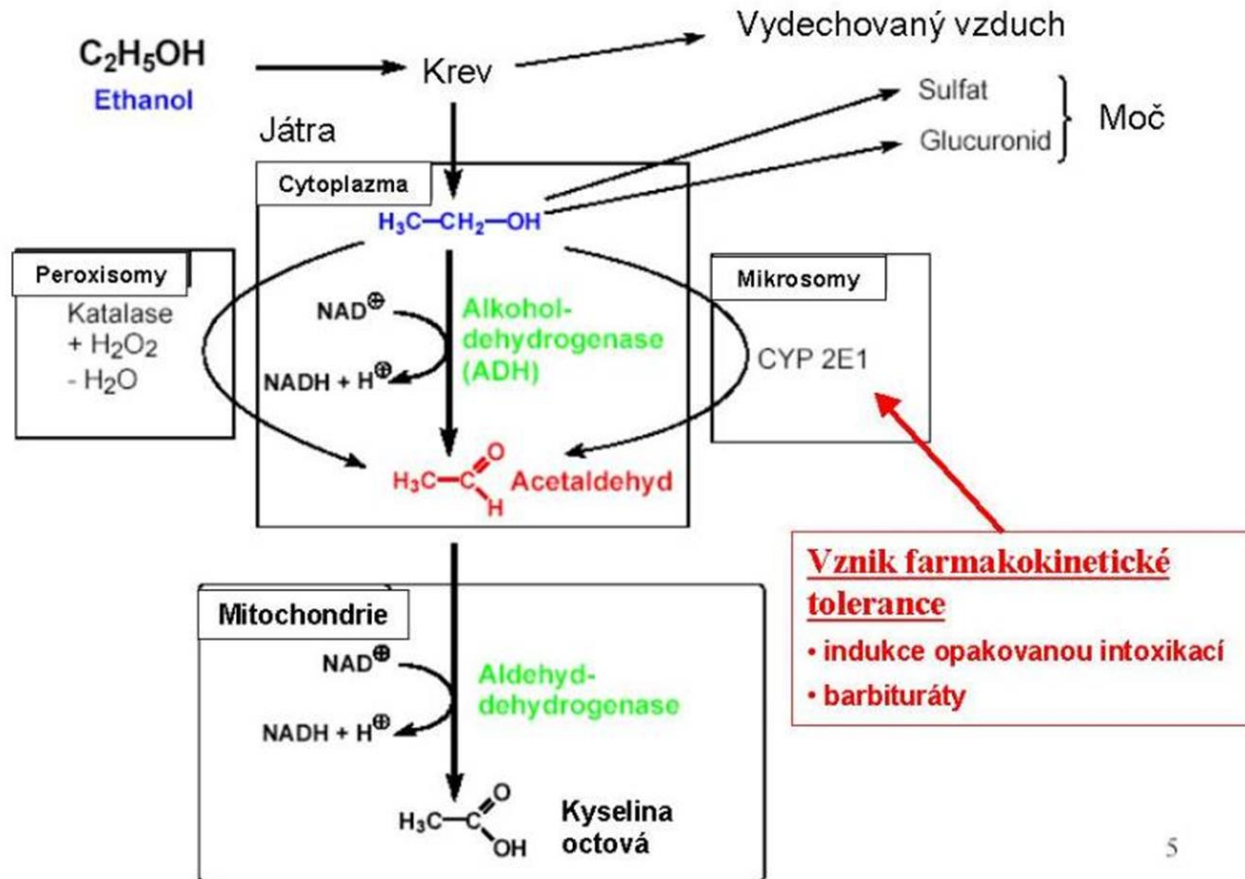
Kidney:

- Reduced risk of developing kidney stones

Vliv náplně žaludku na rychlost a stupeň absorpce ethanolu



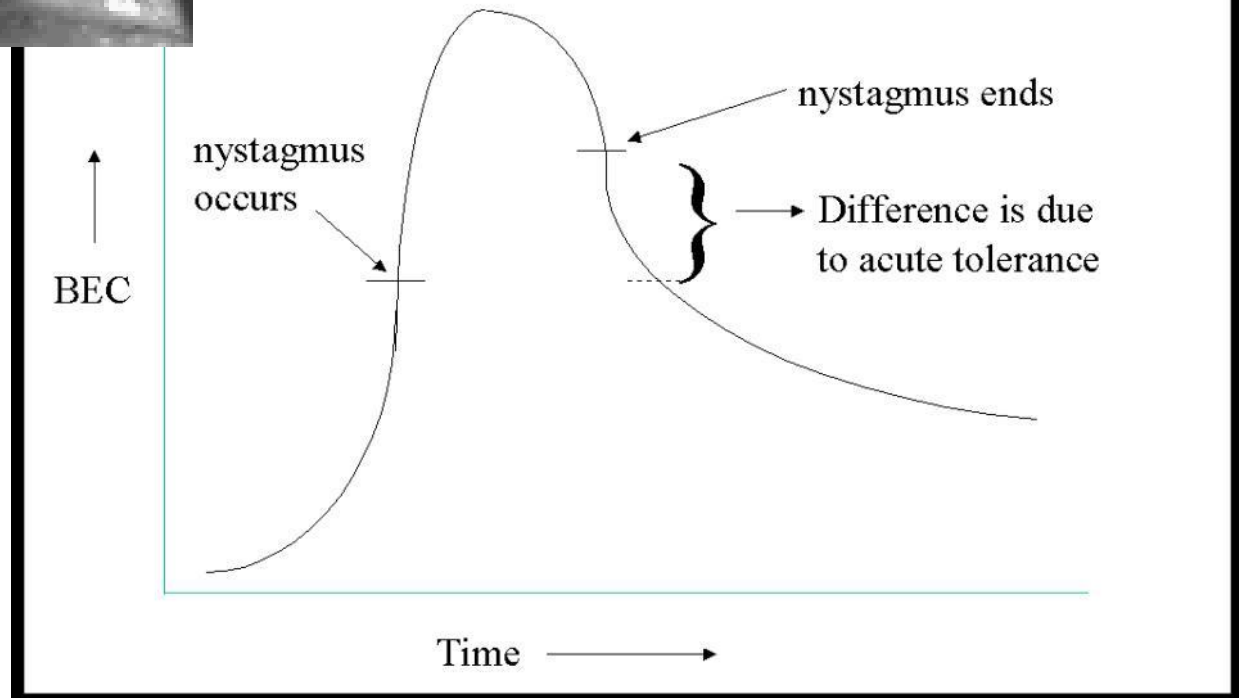
Alkohol metabolismus, tolerance



Alkohol → vztah dávka - účinek



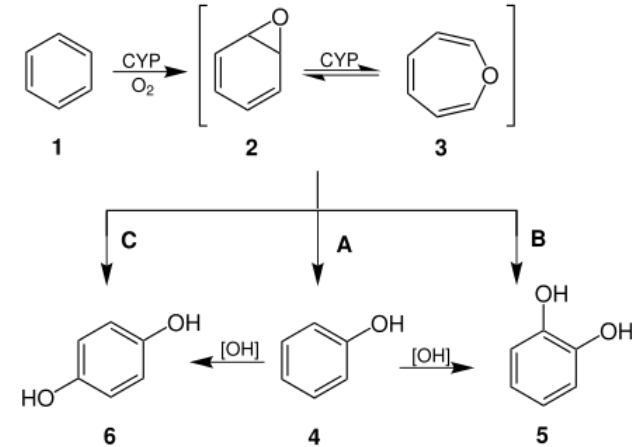
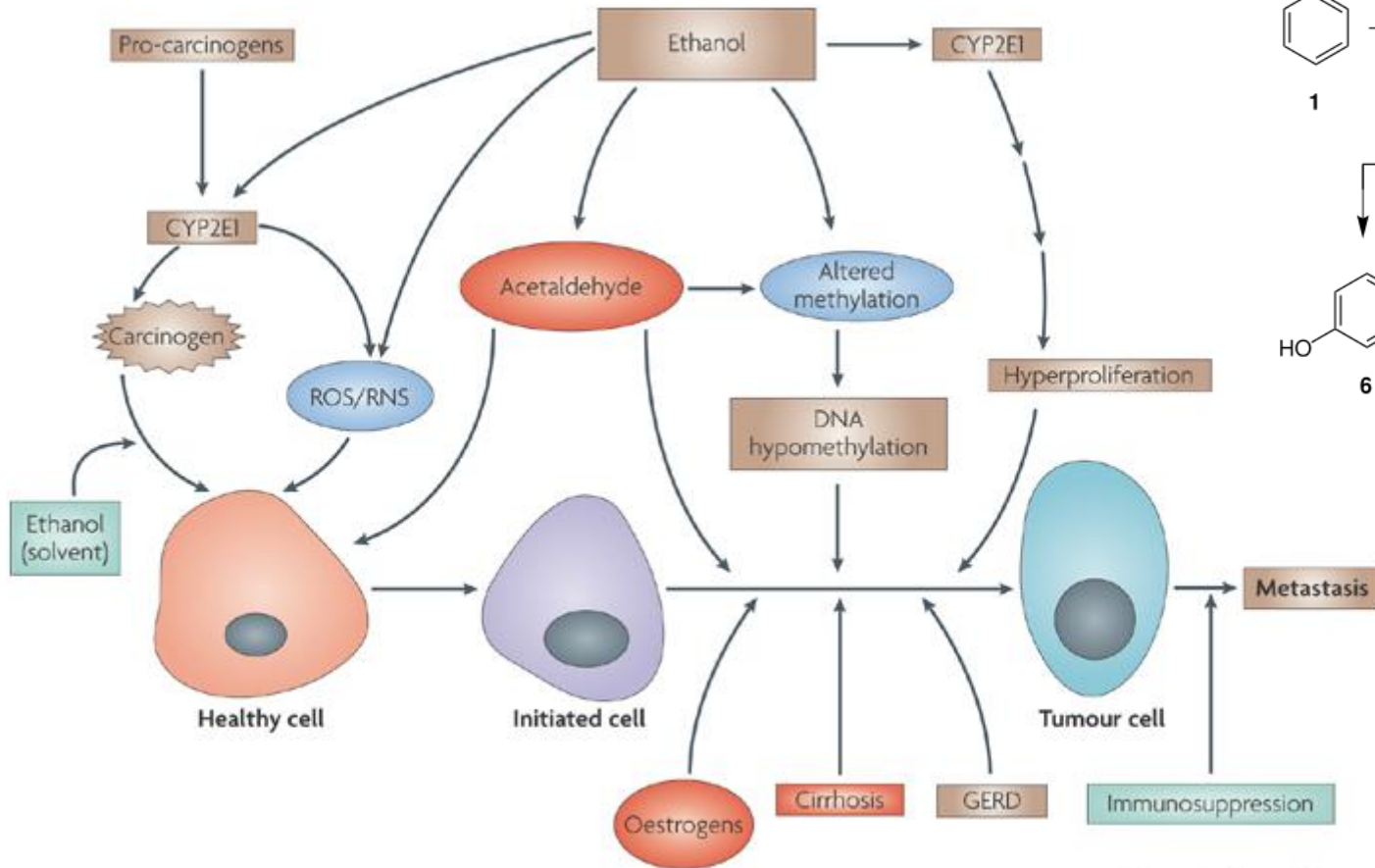
Acute tolerance (Mellanby effect)



Alkohol → vztah dávka - účinek

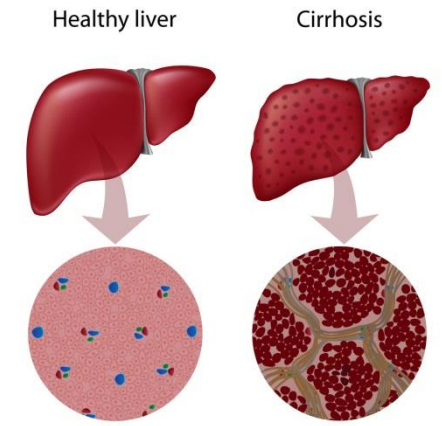
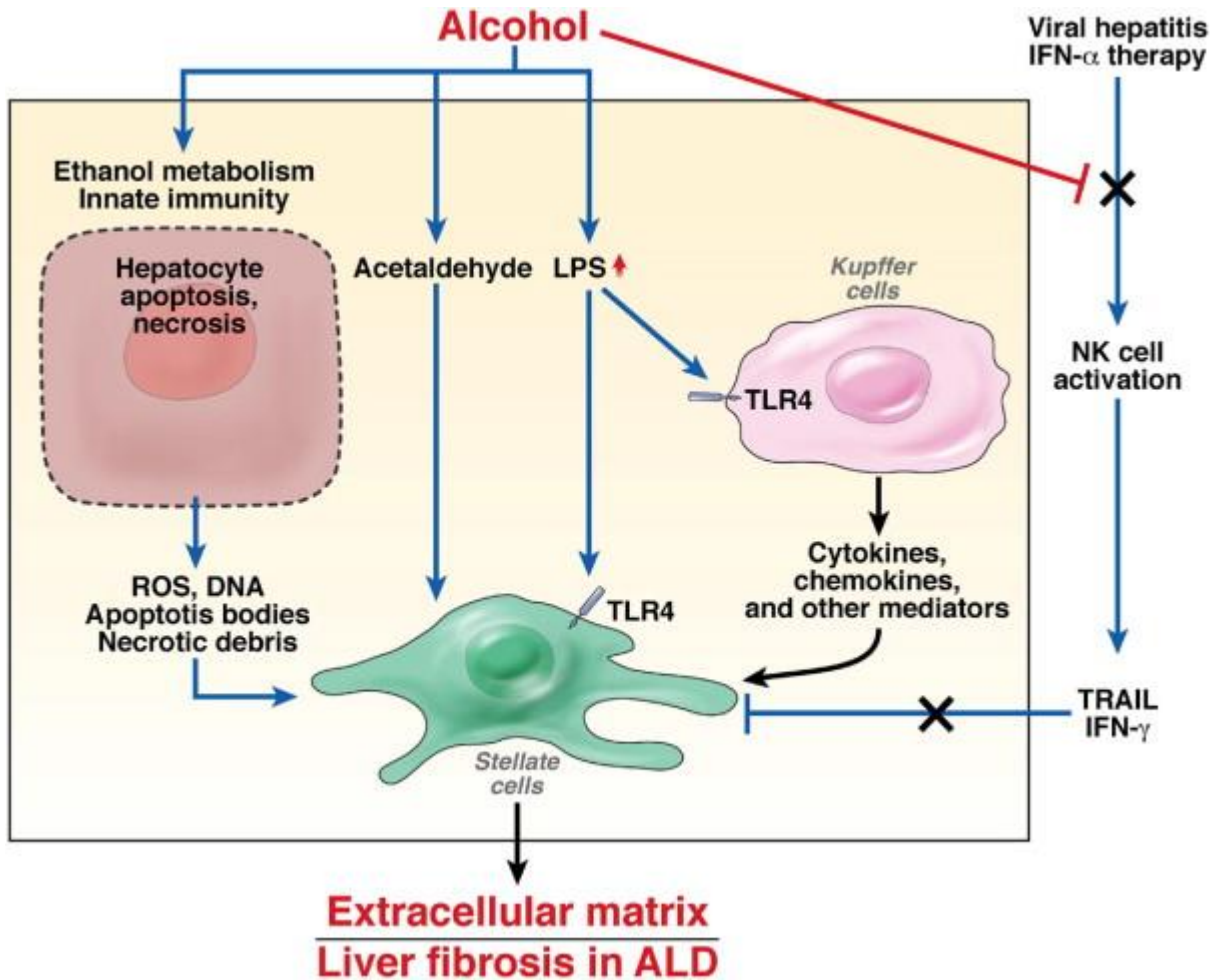
<i>c ethanolu v krvi</i> ‰	<i>Symptomy</i>
0,2	zhoršená reakce, počátek útlumu CNS
0,5	euforie
0,8	excitace, hlasitá mluva
1,0	útlum, zvraty nálady
1,5	potácivá chůze, ospalost
2,0	problém s mluvením, dvojité vidění
3,0	hluboký spánek
3,5 - 4	bezvědomí, koma, nebezpečí zadušení
> 4	smrt

Alkohol jako promotor karcinogeneze



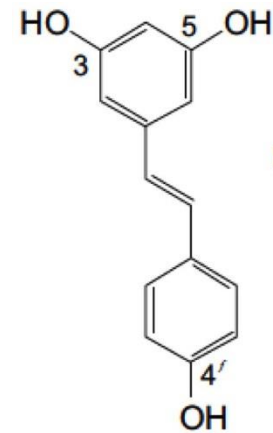
Nature Reviews | Cancer

Alcohol – cirrhóza jater

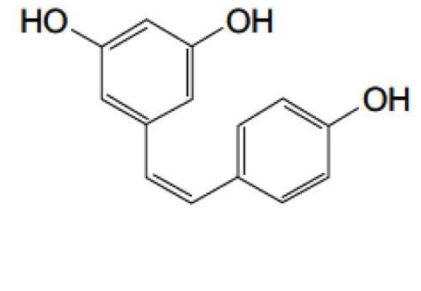


Resveratrol

- stiben – ne-flavonoidový polyfenol – rozpustný v tucích - sekundární metabolit produkovaný rostlinami při stresu
- poprvé izolován v roce 1940 z kořene kýchavice (*Veratrum Grandiflorum*), dále v roce 1963 v čínské rostlině křídlatky japonské (*Polygonum cupsidatum*)
- složka tradičního indického léčiva „Darakchasava“ vyráběného z kvašených hroznů - první popis účinků starý více než 4500 let
 - obsah resveratrolu v rozmezí 1,3- 6,0 mg.L⁻¹



trans-Resveratrol



cis-Resveratrol



Polygonum cupsidatum



Veratrum Grandiflorum

Potravinové zdroje resveratrolu

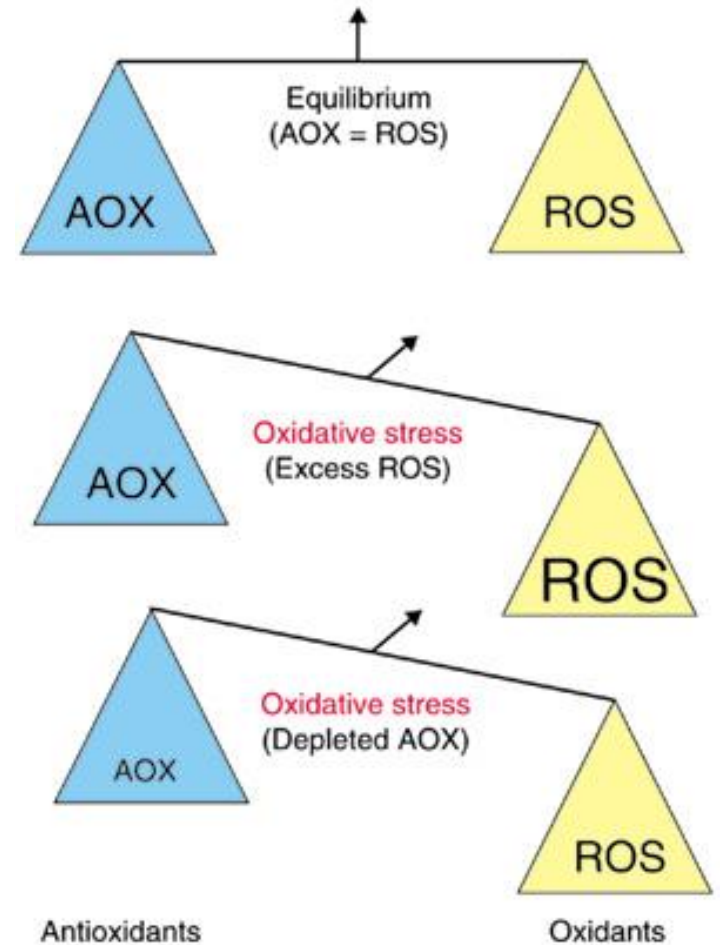
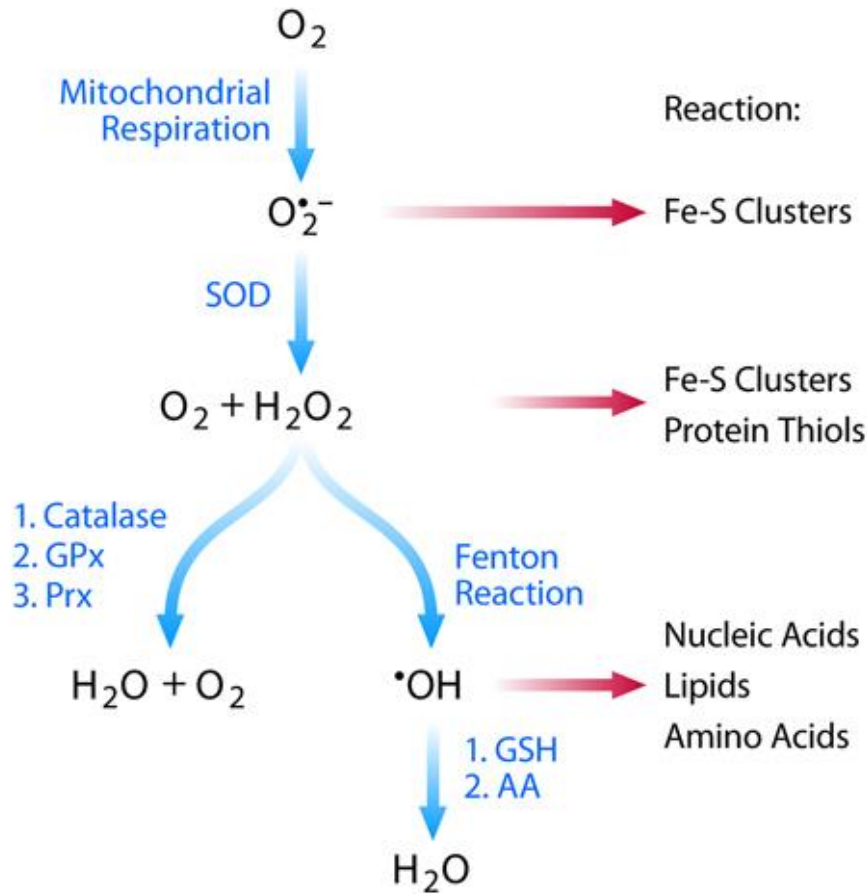


Zdroj	Koncentrace
Hrozny*	0,16 – 3,54 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$
Sušené slupky hroznů	~ 24,1 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$
Šťáva z modrých hroznů	~ 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$
Šťáva z bílých hroznů	~ 0,05 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$
Červené víno	0,1 – 14,5 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$
Bílé víno	0,1 – 2,1 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$
Arašídny	0,02 – 1,92 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$
Pistácie	0,02 – 1,67 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$
Potravinové doplňky	



* sekundární metabolit – ochrana proti nedostatku živin, poškození, přebytku slunečního záření, infekcím (viry, bakterie, plísň)

Oxidativní stres



Oxidativní stres a resveratrol

SIRT1 /hladovění

- gen pro protein sirtuin 1 – interakce s celou řadou signálních molekul

eNOS

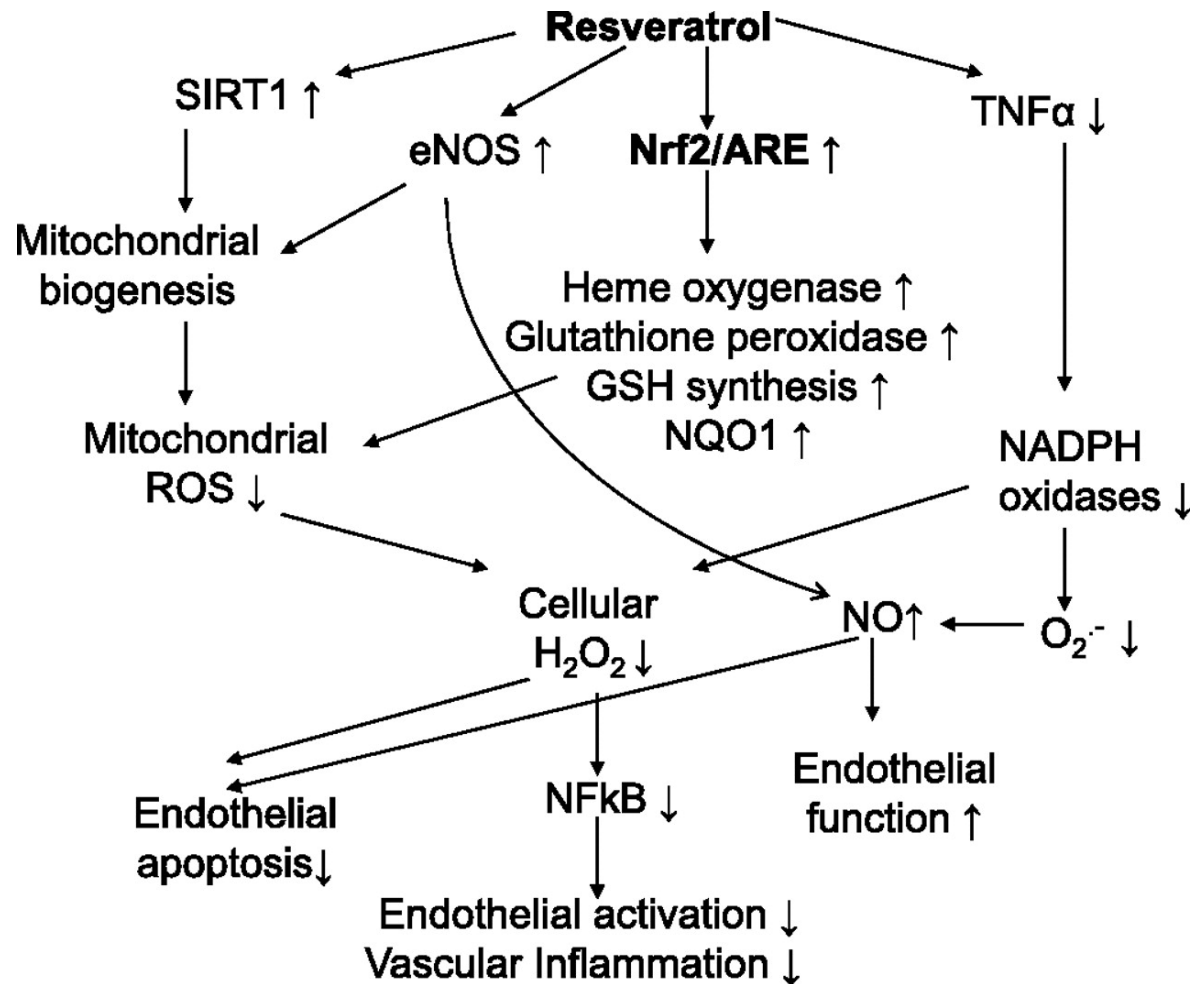
- enzym NO syntáza – syntéza NO v cévách – vliv na srážlivost krve a tonus cév

Nrf2/ARE

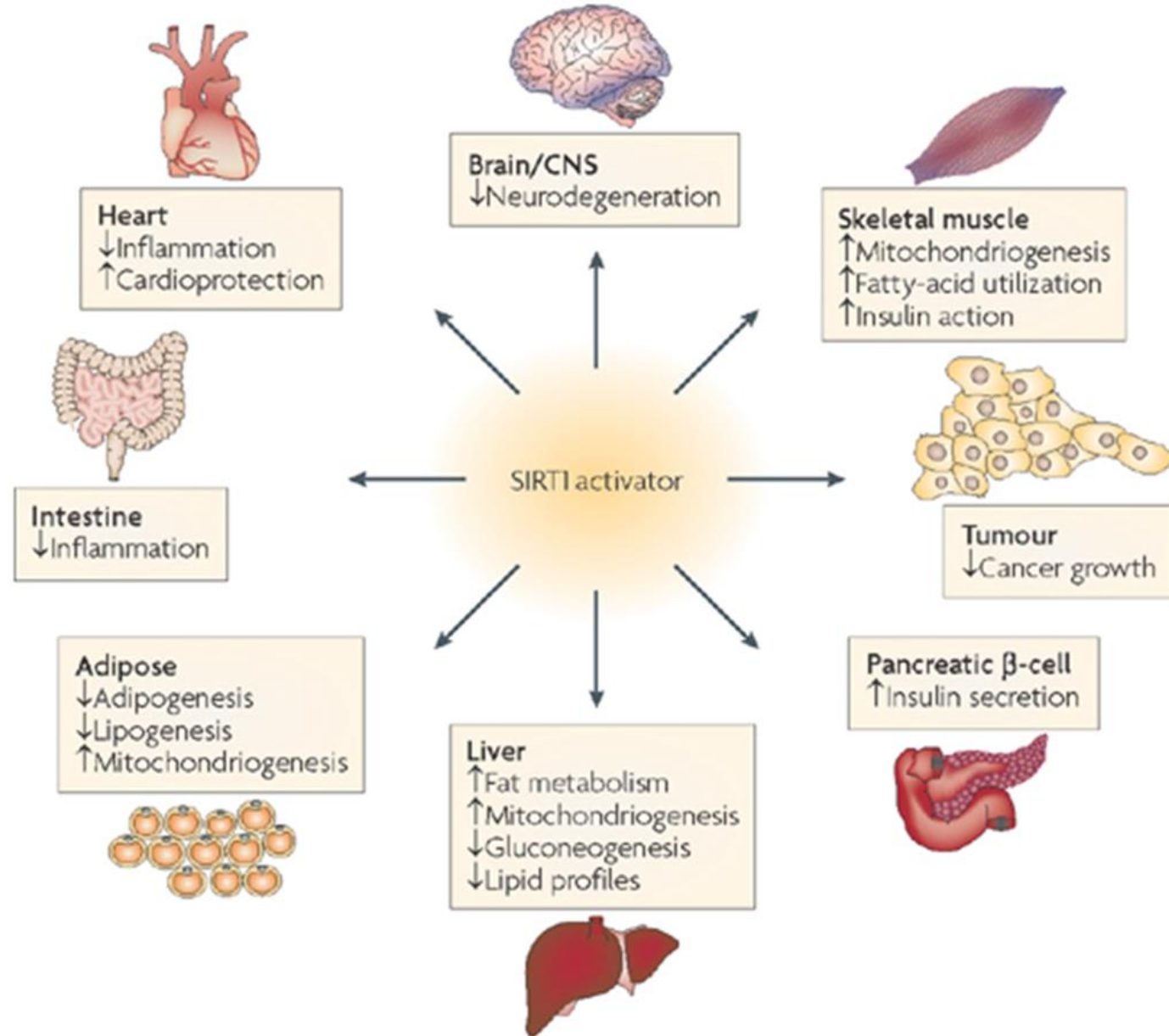
- antioxidační enzymy

TNF α

- Cytokin – protein účastnící se lokální imunitní odpovědi – vliv na propustnost cév a srážlivost krve

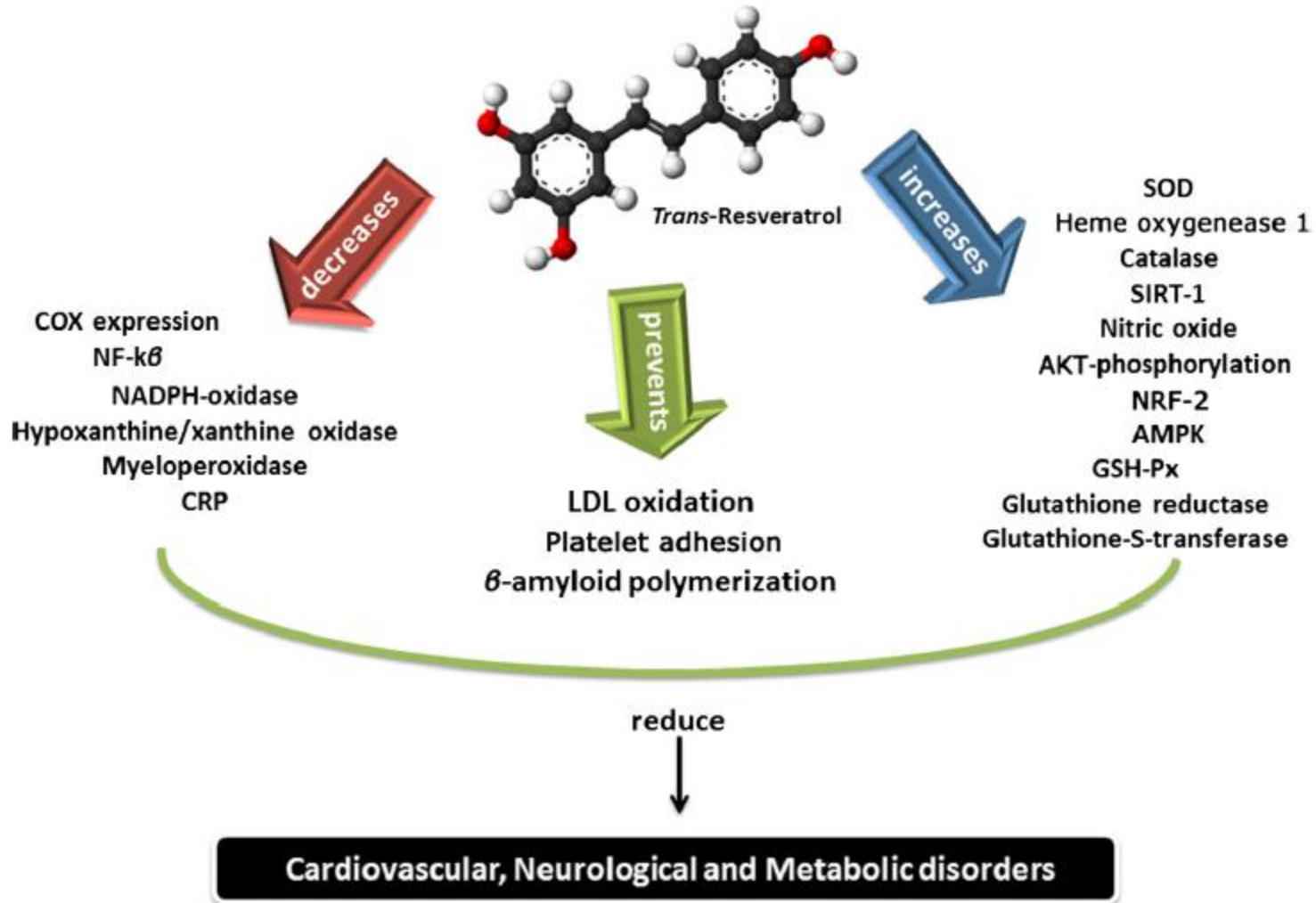


Resveratrol a SIRT1



Resveratrol

The biological effects of resveratrol



Resveratrol – potenciál vs. důkazy

Potenciál

- Francouzský paradox
- Proloužení života kvasinek, žížal, vinných mušek a ryb – aktivace SIRT1
- Protinádorový a protizánětlivý účinek u potkanů



Důkazy

- Vědecko – komerční zápas → optimistická interpretace dat
- použití nereálně vysokých koncentrací RES v *in-vitro* a *in-vivo* studiích (snaha o pozitivní důkaz konkrétního mechanismu → granty → publikační zkreslení)
- Víno – velmi nízké a nepředvídatelné koncentrace RES (1L vína MAX 15 – 20 mg RES, většina studií stovky mg až gramy/den)
- Nízká biodostupnost RES a vysoká rychlost odbourávání a konjugace (biotransformace – metabolity?) – hormetické křivky dávka účinek (vyšší účinek nižších koncentrací)
- Nedostatečné studium negativních účinků RES



Bilé víno?

J. Agric. Food Chem. 2008, 56, 9362–9373

JOURNAL OF
AGRICULTURAL AND
FOOD CHEMISTRY

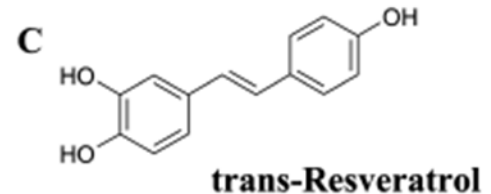
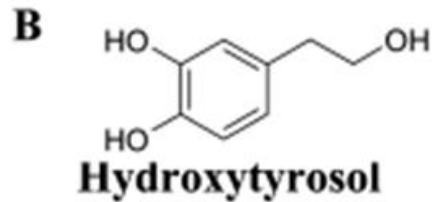
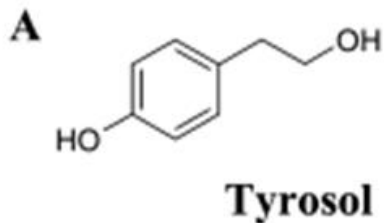
This paper was withdrawn on March 14, 2012 (*J. Agric. Food Chem.* 2012, 60, 2767).

Does White Wine Qualify for French Paradox? Comparison of the Cardioprotective Effects of Red and White Wines and Their Constituents: Resveratrol, Tyrosol, and Hydroxytyrosol

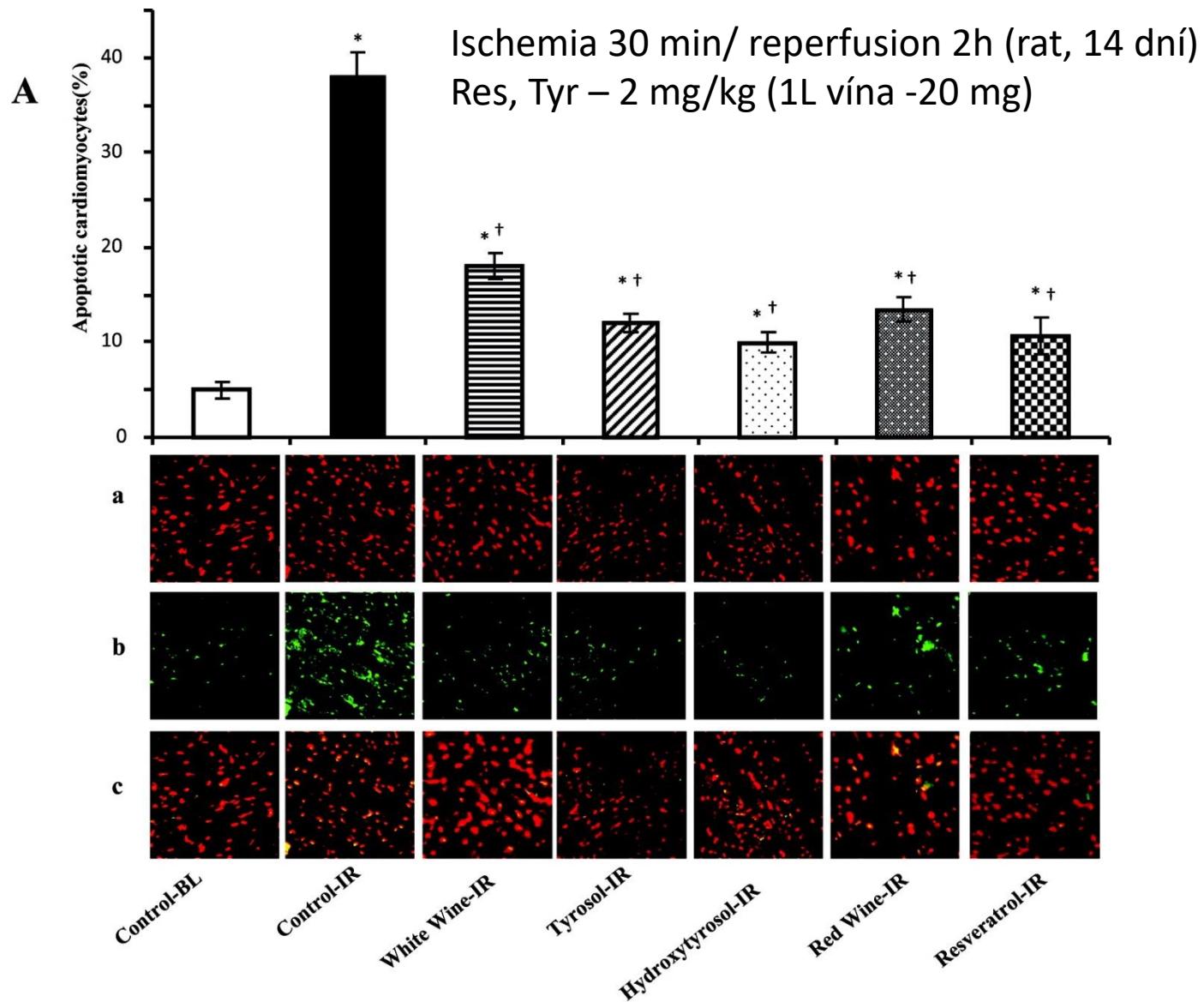
JOCELYN I. DUDLEY,^{†,§} ISTVAN LEKLI,^{†,§} SUBHENDU MUKHERJEE,[§]
MANIKA DAS,^{*,§} ALBERTO A. A. BERTELLI,[#] AND DIPAK K. DAS^{*,§}

Cardiovascular Research Center, University of Connecticut School of Medicine, Farmington,
Connecticut 06030, and Department of Human Anatomy, University of Milan, Milan, Italy

Bílé víno?



- Potenciálními cílovými buněčnými organelami terapeutického účinku všech těchto látek se zdají být mitochondrie, kde dochází k ovlivnění vzniku biochemicky významných komplexů
- chemická podobnost těchto látek opravňuje k domněnce, že budou interagovat se stejnými receptory – účinnost jednotlivých látek však může být různá



Bilé víno?

Retraction: Does White Wine Qualify for French Paradox? Comparison of the Cardioprotective Effects of Red and White Wines and Their Constituents: Resveratrol, Tyrosol, and Hydroxytyrosol

Jocelyn I. Dudley, Istvan Lekli, Subhendu Mukherjee, Manika Das, Alberto A. A. Bertelli,
and Dipak K. Das*

Journal of Agricultural and Food Chemistry 2008, 56 (20), 9362–9373; 10.1021/jf801791d
<http://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jf801791d>

This paper was withdrawn at the request of the Editor-in-Chief due to violations of the Ethical Guidelines to Publication of Chemical Research of the American Chemical Society. A Special Review Board formed by the University of Connecticut Health Center investigated allegations of research misconduct brought to its attention by the U.S. Office of Research Integrity (Case DIO 3995) and found three instances of data falsification in Figures 4 and 8b of the above paper. The Special Review Board voted unanimously that this represented research misconduct as defined in the University of Connecticut Health Center's policy. The original paper was published ASAP on September 27, 2008, and withdrawn on March 14, 2012. The PDF content of the original paper is attached to the Addition and Correction as Supporting Information.

Červené víno jako funkční potravina?

Should Red Wine Be Considered a Functional Food?

Yung J. Yoo, Anthony J. Saliba, and Paul D. Prenzler

Table 2—Concentration of phenolic compounds in Cabernet Sauvignon, Shiraz, and Pinot Noir wines from Australia, Hungary, and California.

Grape variety	Country/region	Resveratrol (mg/L)	Quercetin (mg/L)	Catechin (mg/L)
Cabernet Sauvignon	Australia ^a	1.9 ± 0.13	9.2 ± 1.0	32 ± 4.4
	Hungary ^b	2.8 ± 2.4	5.6 ± 4.3	81.8 ± 47.3
	California	3.2 ± 0.8 ^c	7.0 ± 0.6 ^d	43 ± 2.6 ^e
Shiraz	Australia	2.64 ± 0.42	10.8 ± 1.2	22 ± 3.2
	Hungary	1.1 ± 0.2	13.4 ± 1.8	68.2 ± 5.4
	California	not available	5.8 ± 0.9 ^d	26 ± 3.2 ^e
Pinot Noir	Australia	7.58 ± 1.66	1.8 ± 0.6	75 ± 10.2
	Hungary	3.2 ± 0.5	7.5 ± 2.0	103 ± 46.4
	California	16.0 ± 1.2 ^c	5.0 ± 0.8 ^d	119 ± 7.6 ^e

- vliv UV-B na tvorbu polyfenolů + kombinace s nadmořskou výškou (1500 vs. 500)
- typ kultivaru – Pinot Noir (hořkost a/nebo trpkost polyfenolů)
- probírka hroznů – neznámý mechanismus
- typ kvasinek, prodloužení macerace slupek, zvýšení teploty fermentace, typ čeridla, zrání v dubových sudech
- posklizňová úprava hroznů – ozařování UV-C, ozonizace

Sýry a Francouzský paradox?

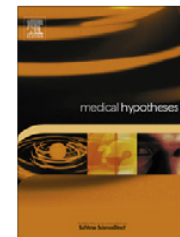
Medical Hypotheses 79 (2012) 746–749



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Medical Hypotheses

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mehy



Could cheese be the missing piece in the French paradox puzzle?

Ivan M. Petyaev, Yuriy K. Bashmakov *

Lycotec Ltd., Granta Park Campus, Cambridge CB21 6GP, United Kingdom

- **proteiny inhibující angiotenzin konvertující hormon (ACE) – vliv na krevní tlak**
- **Inhibice tvorby prozánětlivých faktorů (C-reaktivní protein, IL6, TNF α)**
- **plísňové sýry – plísňové sekundární metabolity (*Penicillium roqueforti*) → andrastin A-D, roquefortin – inhibice syntézy LDL a protizánětlivé účinky**