

Effetto di due vini rossi siciliani su alcuni fattori di rischio cardiovascolare

Gino Avellone, Vincenzo Di Garbo, Domenico Campisi, Giuseppe Alonzo*,
Leonardo Gambino**, Giuseppe Avellone[§], Rosa De Simone, Gilia Raneli, Salvatore Novo^{§§}

*Istituto di Clinica Medica, *Dipartimento di Ingegneria e Tecnologia Agro-Forestali, Università degli Studi, Palermo, **Laboratorio Agroalimentare ed Ambientale, Ente Sviluppo Agricolo (ESA), Palermo, §Dipartimento di Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, §§Cattedra di Cardioangiologia, Università degli Studi, Palermo*

Key words:
Antioxidants; Diet;
Risk factors.

Background. The aim of this study was to evaluate whether Sicilian red wine consumption is associated with a lower cardiovascular risk.

Methods. Forty-eight subjects of both sexes (age range 35-65 years) nondrinkers or rarely drinkers of moderate red wine intake were selected. Subjects were divided into two groups (group A and group B), assigned to receive with a crossover design 250 ml/die (during the meals) of one of two types of Sicilian red wines (Nero d'Avola and Etna Torrepalino respectively). At all visits (-15 days, basal, +4 and +8 weeks) the following parameters were measured: blood glucose, total cholesterol and triglycerides (by enzyme kit methods, Boehringer Mannheim, Milan, Italy), HDL cholesterol (by selective precipitation with dextran-magnesium chloride), LDL cholesterol (by calculation with the Friedewald formula), LDL/HDL ratio, apolipoproteins A1 and B (by radial immunodiffusion, Behring Institute, Scoppito, Italy), lipoprotein(a) (ELISA, Technoclone, Vienna, Austria), plasma C-reactive protein (high-sensitivity, Dade Behring, Marburg, Germany), D-dimer (Turbiquant, Dade Behring), factor VII (coagulant activity, Dade Behring), plasminogen activator inhibitor antigen (ELISA), tissue-type plasminogen activator antigen (ELISA), fibrinogen (coagulant), oxidized LDL antibody (ELISA), total plasma antioxidant capacity (FRAP method).

Results. At the end of the red wine intake period, HDL cholesterol was significantly increased ($p < 0.01$) and the LDL/HDL ratio was significantly decreased ($p < 0.05$) in both study groups, while apolipoprotein A1 was significantly increased ($p < 0.05$) only in group A. In both group A and group B fibrinogen ($p < 0.01$ and $p < 0.005$, respectively), factor VII ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively), plasma C-reactive protein ($p < 0.005$ and $p < 0.05$, respectively) and oxidized LDL antibody ($p < 0.05$) were significantly decreased, while tissue-type plasminogen activator ($p < 0.005$), plasminogen activator inhibitor ($p < 0.005$) and total plasma antioxidant capacity ($p < 0.005$) were significantly increased.

Conclusions. Our results show a positive effect of these Sicilian red wines on many risk factors, suggesting a moderate consumption of red wine in the adult population as a component of the Mediterranean diet.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (5): 382-388)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto l'11 marzo
2004; nuova stesura il 13
aprile 2004; accettato il
14 aprile 2004.

Per la corrispondenza:

Prof. Gino Avellone

Via De Gasperi, 203
90146 Palermo

E-mail:
ginoavellone@libero.it

Introduzione

Il vino è la bevanda alcolica che non solo rappresenta da secoli, nella cultura mediterranea, un importante complemento del pasto, ma gioca un ruolo importante (insieme all'impiego dell'olio di oliva e all'ampio uso di vegetali) negli effetti protettivi della dieta mediterranea sulle malattie cardiovascolari¹. Infatti la complessa relazione che lega il consumo di bevande alcoliche e la salute si è arricchita negli ultimi anni di aspetti per certi versi inattesi. Studi recenti, oltre a confermare gli effetti negativi di elevati consumi di bevande alcoliche, hanno dimostrato come il consumo quotidiano ma moderato di queste bevande possa ridurre l'incidenza delle malattie coronariche e, più in generale, cardiovascolari^{2,3}.

Uno degli impulsi maggiori per lo studio scientifico del vino è stata la messa in evidenza del cosiddetto "paradosso francese". Le evidenze cliniche, che scaturiscono dagli studi epidemiologici sulla cardiopatia ischemica e sulle abitudini alimentari, hanno messo in luce una correlazione diretta tra assunzione di acidi grassi saturi con la dieta e incidenza di cardiopatia ischemica, che presenta un trend decrescente dai paesi del nord Europa a quelli che si affacciano sul Mar Mediterraneo³. Tuttavia è stata rilevata un'anomalia in questo trend, poiché in Francia, nonostante la presenza di elevate quote di grassi saturi nella dieta, esiste una bassa incidenza di cardiopatia ischemica che sembra essere correlata all'assunzione di alcool e in particolare di vino rosso^{4,5}.

Nell'ambito dei vini, quello rosso sembra infatti avere maggiori effetti protettivi,

in quanto in esso sono contenute sostanze antiossidanti che vengono liberate dalle bucce degli acini e dai semi, che come è noto nella vinificazione in bianco vengono separate immediatamente dal mosto che è lasciato fermentare senza le parti solide dell'uva. L'analisi chimica svolta sui vini ha consentito di identificare alcune sostanze ritenute responsabili di questo effetto protettivo: i polifenoli in particolare e tra questi l'epicatechina e la quercetina e in minor misura il transresveratrolo perché contenuto in quantità poco significativa e comunque limitata rispetto ai due precedenti⁶⁻⁹.

Sulla base di questi elementi e considerando la qualità dei vini e dei vitigni della Sicilia¹⁰, ipotizziamo che anche i nostri vini rossi possano svolgere un ruolo protettivo nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. I meccanismi protettivi sarebbero indipendenti dall'effetto di quote equivalenti di alcool contenute nel vino ma riconducibili alle caratteristiche del vitigno e al contenuto di polifenoli le cui concentrazioni dipendono molto dalla tecnica di vinificazione (flavonoidi, transresveratrolo e tannini polimerici)⁴. Per questo motivo prenderemo in considerazione l'effetto sui principali fattori di rischio cardiovascolare indotto dall'assunzione di circa 250 ml/die suddivisi nei due pasti principali di due tipi di vino rosso siciliani (Nero d'Avola ed Etna Torrepalino).

Materiali e metodi

Sono stati arruolati 48 soggetti sani di entrambi i sessi, di età compresa tra 35 e 65 anni, non bevitori o bevitori occasionali di modeste quantità di vino rosso afferenti al Centro delle Dislipidemie e del Rischio Trombotico della Clinica Medica dell'Università degli Studi di Palermo. Sono stati esclusi dallo studio i soggetti dediti ad attività sportiva di tipo agonistico, obesi (indice di massa corporea > 30 kg/m²) e con abitudini alimentari errate (squilibrate nei nutrienti). Questa valutazione è stata svolta mediante intervista alimentare eseguita da dietisti e dalla scomposizione in nutrienti delle abitudini alimentari mediante diario settimanale. Sono stati esclusi inoltre dallo studio tutti i pazienti affetti da malattie cardiovascolari, da gravi forme di patologie epatiche o renali, da alterazioni del metabolismo glucidico o lipidico (colesterolo > 250 mg%, trigliceridi > 200 mg%), soggetti affetti da patologie croniche in terapia con antiaggreganti-anticoagulanti, ipolipidizzanti, cortisonici, donne in trattamento con estrogeni, soggetti iperomocisteinemici, forti fumatori, soggetti con carenza di vitamina B12 e/o folati, soggetti forti bevitori di bevande alcoliche. In accordo con la dichiarazione di Helsinki, tutti i soggetti, dopo essere stati informati delle finalità dello studio, hanno dato il loro consenso a parteciparvi.

I soggetti arruolati, dopo essere stati sottoposti ad un esame clinico e strumentale (pressione arteriosa, ECG basale e sotto sforzo, eco color Doppler carotideo

e degli arti inferiori), sono stati suddivisi in due gruppi, destinati a ricevere con un disegno in crossover, due diversi tipi di vino rosso siciliano (Nero d'Avola-Rallo 1999 ed Etna Torrepalino-Rosso Solicchiata 1999) dall'Ente di Sviluppo Agricolo della Regione Sicilia (ESA). Il gruppo A (n = 24) è stato suddiviso in due sottogruppi: A1 (n = 12) a cui è stato chiesto di assumere regolarmente per 4 settimane 250 ml di vino rosso Nero d'Avola suddivisi ai pasti principali e per le successive 4 settimane di tornare ai loro abituali consumi di vino (cioè sono tornati a non bere o bere vino solo in maniera occasionale) e A2 (n = 12) a cui è stato chiesto per 4 settimane di conservare i loro abituali consumi di vino (cioè hanno continuato a non bere o bere vino solo in maniera occasionale) e per le successive 4 settimane di assumere regolarmente 250 ml di vino rosso Nero d'Avola suddivisi ai pasti principali. Parimenti il gruppo B (n = 24) è stato suddiviso in due sottogruppi: B1 (n = 12) a cui è stato chiesto di assumere regolarmente per 4 settimane 250 ml di vino rosso Etna Torrepalino suddivisi ai pasti principali e per le successive 4 settimane di tornare ai loro abituali consumi di vino (cioè sono tornati a non bere o bere vino solo in maniera occasionale) e B2 (n = 12) a cui è stato chiesto per 4 settimane di conservare i loro abituali consumi di vino (cioè hanno continuato a non bere o bere vino solo in maniera occasionale) e per le successive 4 settimane di assumere regolarmente 250 ml di vino rosso Etna Torrepalino suddivisi ai pasti principali.

In tutti i soggetti arruolati sono stati determinati i seguenti parametri: glicemia (metodo enzimatico: glucosio-ossidasi, Boehringer Mannheim, Milano, Italia), colesterolemia (metodo enzimatico: colesterolo-ossidasi, Boehringer Mannheim), trigliceridi (metodo enzimatico: glicerolo-fosfato-ossidasi, Boehringer Mannheim), colesterolo HDL (dopo precipitazione con destransolfato e MgCl₂), colesterolo LDL (calcolato con la formula di Friedewald), rapporto LDL/HDL, apolipoproteine A1 e B (piastre di immunodiffusione radiale, Behring, Scoppito, Italia), lipoproteina(a) (ELISA, Technoclone, Vienna, Austria), proteina C reattiva (high-sensitivity, immunonefelometria, Dade Behring, Marburg, Germania), anticorpi anti-LDL ossidate (ELISA), potere antiossidante plasmatico totale (stimato con la capacità del plasma di ridurre il ferro, metodo FRAP)¹¹, D-dimero (Turbiquant, Dade Behring), fattore VII (coagulativo, Dade Behring), inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI, ELISA), attivatore tissutale del plasminogeno antigene (t-PA, ELISA), fibrinogeno (coagulativo). I prelievi sono stati eseguiti tra le ore 8.00 e le ore 9.00 dalla vena antecubitale del braccio, dopo un digiuno di almeno 12 ore, a riposo, con astensione del consumo di nicotina, alcool, caffè dal giorno precedente l'esame. Tutti i campioni sono stati prelevati mediante la tecnica della doppia siringa con ago 21G dopo avere scartato i primi 2 ml; il sangue è aspirato in siringa contenente 1 ml di sodio citrato 0.11 mol/l, con rapporto sangue/citrato 9/1.

Gli esami di laboratorio sono stati eseguiti ai tempi: -15 giorni e 0 (per la validazione dei criteri di inclusione e/o esclusione), +4 e +8 settimane (per verificare i possibili effetti sui parametri esaminati dei cambiamenti dietetici). Le interviste ed i questionari sulle abitudini alimentari sono stati condotti in colloquio diretto ai tempi: -15 giorni e 0 (per la validazione dei criteri di inclusione e/o esclusione), +4 e +8 settimane (per controllare l'adesione al programma dietetico prescritto).

L'analisi statistica è stata eseguita tramite test t di Student per dati appaiati. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Le caratteristiche dei vini sono riportate in tabella I. Gli effetti sui parametri metabolici dei vini Nero d'Avola ed Etna Torrepalino sono riportati nella tabella II.

Nel gruppo A l'aggiunta alla dieta di vino Nero d'Avola determina sia nel sottogruppo A1 (al tempo +4 settimane) che nel sottogruppo A2 (al tempo +8 settimane) un aumento statisticamente significativo dei livelli di HDL ($p < 0.01$) e apolipoproteina A1 ($p < 0.05$). Non è stata messa in evidenza nessuna variazione significativa degli altri parametri, tranne per il rapporto LDL/HDL, in cui si evidenzia una riduzione significativa ($p < 0.05$) sia nel sottogruppo A1 (al tempo +4 settimane) che nel sottogruppo A2 (al tempo +8 settimane) (Fig. 1).

Nel gruppo B l'aggiunta alla dieta di vino Etna Torrepalino determina sia nel sottogruppo B1 (al tempo +4 settimane) che nel sottogruppo B2 (al tempo +8 settimane) un aumento statisticamente significativo dei livelli di HDL ($p < 0.01$). Non è stata messa in evidenza nessuna variazione significativa degli altri parametri, tranne per il rapporto LDL/HDL, in cui si evidenzia una riduzione significativa ($p < 0.05$) sia nel sottogruppo B1 (al tempo +4 settimane) che nel sottogruppo B2 (al tempo +8 settimane) (Fig. 1).

Gli effetti sui parametri coagulativi-fibrinolitici, infiammatori e antiossidanti dei vini Nero d'Avola ed Etna Torrepalino sono riportati nella tabella III.

Nel gruppo A l'aggiunta alla dieta di vino Nero d'Avola determina sia nel sottogruppo A1 (al tempo +4 settimane) che nel sottogruppo A2 (al tempo +8 settimane) una riduzione significativa dei livelli di fibrinogeno ($p < 0.01$), fattore VII ($p < 0.01$), proteina C reattiva ($p < 0.005$) e degli anticorpi anti-LDL ossidate ($p < 0.05$) e un aumento significativo dei livelli di t-PA ($p < 0.005$), PAI ($p < 0.005$) e del potere antiossidante plasmatico totale ($p < 0.005$). Non è stata riscontrata nessuna variazione significativa dei livelli di D-dimero.

Nel gruppo B l'aggiunta alla dieta di vino Etna Torrepalino determina sia nel sottogruppo B1 (al tempo +4 settimane) che nel sottogruppo B2 (al tempo +8 settimane) una riduzione significativa dei livelli di fibrinogeno ($p < 0.005$), fattore VII ($p < 0.05$), proteina C reattiva ($p < 0.05$) e degli anticorpi anti-LDL ossidate ($p < 0.05$) e un aumento significativo dei livelli di t-PA ($p < 0.005$), PAI ($p < 0.005$) e del potere antiossidante plasmatico totale ($p < 0.005$). Non è stata riscontrata nessuna variazione significativa dei livelli di D-dimero.

Durante lo studio (dati non mostrati) in entrambi i gruppi non sono state evidenziate variazioni del peso corporeo, della pressione arteriosa e della dieta, che è risultata equilibrata in tutte le fasi dello studio (glucidi 55%, lipidi 30%, protidi 15%) (tranne un incremento delle calorie totali [+7%] durante l'assunzione regolare di vino).

Discussione

Studi recenti hanno messo in evidenza una ridotta mortalità cardiovascolare tra i soggetti che consumano moderate dosi quotidiane di alcool rispetto ai soggetti astemi, sia tra i pazienti con storia pregressa di malattia coronarica sia tra i soggetti senza storia di malattia¹². Nello stesso studio la valutazione della mortalità per tutte le cause ha evidenziato una correlazione, tra consumo di alcool ed eventi, non di tipo continuo ma con una forma ad "U", con un minimo di mortalità per consumi moderati di alcool, attorno a un drink al giorno. Albert et al.¹³ hanno inoltre osservato una riduzione del rischio di morte improvvisa correlato al consumo di al-

Tabella I. Caratteristiche dei vini.

	Nero d'Avola	Etna Torrepalino
Vitigni	Nero d'Avola (100%)	Nerello mascalese (80%) Nerello cappuccio (20%)
Zona produzione	Naro	Etna
Colore	Rosso granato	Rosso rubino
Profumo	Aromi di bacche, ciliegia matura	Vinoso, caratteristico
Sapore	Corposo, equilibrato-gradevole	Corposo, morbido-vellutato
Invecchiamento	8 mesi in botte di rovere sloveno	6 mesi in botte di rovere sloveno
Tenore alcolico	13.00%	13.00%
Acidità totale (g/l)	6	5.5-7
Polifenoli totali	30	26
(indice di Folin-Ciocalteu)		

Tabella II. Modificazioni dei parametri metabolici indotte dalla somministrazione dei vini Nero d'Avola (gruppo A) ed Etna Torrepalino (gruppo B).

	Nero d'Avola			Etna Torrepalino		
	0	+4 settimane	+8 settimane	0	+4 settimane	+8 settimane
Glicemia (mg%)						
A1/B1	100.5 ± 3.6	99.2 ± 3.5	100.2 ± 3.4	99.9 ± 3.4	102.8 ± 3.2	101.2 ± 3.9
A2/B2	101.7 ± 3.4	99.8 ± 3.3	99.6 ± 3.7	101.7 ± 3.5	101.5 ± 3.3	102.6 ± 3.5
Trigliceridi (mg%)						
A1/B1	126.6 ± 57.6	117.6 ± 49.2	128.5 ± 56.2	134.2 ± 47.4	126.0 ± 48.5	132.5 ± 49.3
A2/B2	124.8 ± 53.4	125.0 ± 55.6	156.3 ± 53.0	138.4 ± 49.6	136.9 ± 50.2	125.8 ± 46.1
Colesterolo (mg%)						
A1/B1	217.2 ± 28.2	206.9 ± 29.0	218.5 ± 28.6	218.2 ± 29.1	209.0 ± 21.7	219.5 ± 26.5
A2/B2	215.0 ± 28.6	216.2 ± 27.8	206.5 ± 29.4	217.2 ± 27.5	218.2 ± 26.9	211.2 ± 22.1
Colesterolo HDL (mg%)						
A1/B1	44.2 ± 3.2	48.7 ± 3.3*	44.0 ± 3.4	44.1 ± 3.7	48.6 ± 3.0*	44.0 ± 3.0
A2/B2	45.0 ± 3.8	45.2 ± 3.7	48.6 ± 3.7§	44.5 ± 3.5	44.4 ± 3.3	48.4 ± 3.4§
Colesterolo LDL (mg%)						
A1/B1	146.9 ± 25.1	135.8 ± 23.9	147.4 ± 25.3	148.0 ± 27.4	137.2 ± 21.5	148.6 ± 28.0
A2/B2	144.5 ± 23.3	144.9 ± 25.2	133.8 ± 24.9	147.4 ± 28.0	148.1 ± 27.8	139.6 ± 21.1
Apolipoproteina A1 (mg%)						
A1/B1	100.5 ± 21.9	118.0 ± 26.4**	102.4 ± 23.8	105.5 ± 21.0	112.0 ± 9.0	104.7 ± 15.6
A2/B2	101.1 ± 22.7	102.4 ± 24.6	119.2 ± 27.2§§	107.9 ± 20.6	106.5 ± 18.7	111.6 ± 8.8
Apolipoproteina B (mg%)						
A1/B1	97.2 ± 23.7	96.9 ± 19.0	97.6 ± 21.5	98.2 ± 32.6	99.5 ± 20.8	99.2 ± 25.6
A2/B2	94.8 ± 21.7	95.0 ± 20.6	97.7 ± 18.6	99.0 ± 30.4	99.6 ± 27.8	100.3 ± 18.8
Lipoproteina(a) (mg%)						
A1/B1	26.2 ± 13.4	20.4 ± 14.4	25.8 ± 12.9	26.9 ± 12.3	21.5 ± 13.1	27.8 ± 13.4
A2/B2	24.0 ± 12.3	24.9 ± 10.6	20.6 ± 12.2	26.5 ± 10.1	27.0 ± 10.0	21.3 ± 11.1

* p < 0.01 vs tempo 0; ** p < 0.05 vs tempo 0; § p < 0.01 vs tempo +4 settimane; §§ p < 0.05 vs tempo +4 settimane.

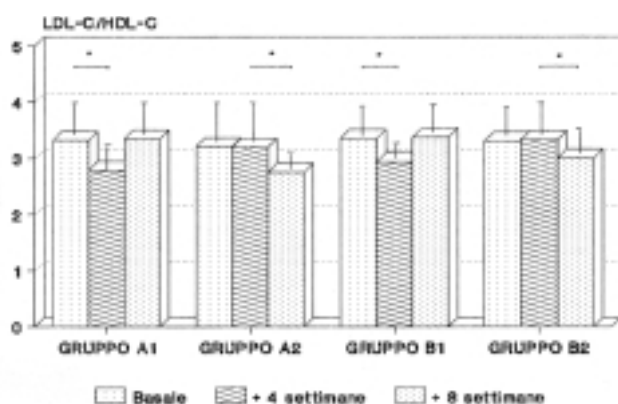


Figura 1. Modificazioni del rapporto LDL/HDL indotte dalla somministrazione del vino Nero d'Avola (al tempo +4 settimane nel gruppo A1 e al tempo +8 settimane nel gruppo A2) e dell'Etna Torrepalino (al tempo +4 settimane nel gruppo B1 e al tempo +8 settimane nel gruppo B2). * p < 0.05.

cool con un andamento, anche in questo caso, ad "U". L'incidenza di morte improvvisa risulta, infatti, elevata nei soggetti astemi, tende a diminuire nei consumatori di un drink al giorno circa e torna ad aumentare per i consumatori di due o più drink al giorno. Diversi studi recenti hanno inoltre evidenziato, valutando in maniera separata i consumatori di vino, birra e liquori, che la riduzione di rischio di sviluppare un infarto¹⁴ o un ictus¹⁵ è inferiore di circa il 50% tra i consumatori regolari di qualunque tipo di bevanda alcolica.

Alcuni effetti benefici di un consumo moderato di alcool nella prevenzione della malattia coronarica sono suffragati da evidenza scientifica. È noto da tempo infatti come esista una correlazione diretta tra consumo di alcool e il valore del colesterolo legato alla frazione delle lipoproteine antiaterogene, le HDL. La correlazione tra i due parametri è sostanzialmente di tipo lineare, passando dai soggetti astemi ai consumatori di forti quantità di bevande alcoliche (più di sei drink al giorno)¹⁶. Anche i livelli di apolipoproteina A1, la principale apolipoproteina delle HDL, rispondono favorevolmente all'assunzione quotidiana di alcool¹⁷. I risultati del nostro studio sulle frazioni lipoproteiche sono in linea con i dati della letteratura. Entrambi i vini in esame mostrano infatti di determinare un aumento significativo dei livelli di colesterolo HDL e una riduzione non significativa dei livelli di colesterolemia totale e colesterolo LDL. Ne risulta una riduzione significativa del rapporto LDL/HDL, che è un importante marker di rischio cardiovascolare¹⁸. Solo l'aggiunta alla dieta di vino Nero d'Avola determina invece un aumento statisticamente significativo dei livelli di apolipoproteina A1.

L'alcool non influenza solamente alcuni parametri lipidici, ma anche alcuni meccanismi della coagulazione e della trombosi. Sul versante coagulativo, nel nostro studio entrambi i vini mostrano una riduzione dei livelli di fibrinogeno e fattore VII, che sono oggi considerati marker di rischio cardiovascolare¹⁹. Per quanto riguarda il fibrinogeno, che rappresenta un fattore di ri-

Tabella III. Modificazioni dei parametri coagulativi-fibrinolitici, infiammatori e antiossidanti indotte dalla somministrazione dei vini Nero d'Avola (gruppo A) ed Etna Torrepalino (gruppo B).

	Nero d'Avola			Etna Torrepalino		
	0	+4 settimane	+8 settimane	0	+4 settimane	+8 settimane
Fibrinogeno (mg%)						
A1/B1	342.5 ± 95.8	266.8 ± 63.8*	345.5 ± 88.7	330.0 ± 46.9	242.0 ± 35.5**	331.5 ± 43.2
A2/B2	348.0 ± 91.4	346.7 ± 89.9	272.8 ± 61.0 [§]	332.2 ± 52.9	333.8 ± 51.6	246.2 ± 36.1 ^{§§}
D-dimero (mg%)						
A1/B1	356.0 ± 120.5	378.3 ± 160.0	355.6 ± 148.6	387.2 ± 175.6	393.8 ± 60.8	388.6 ± 149.5
A2/B2	348.0 ± 130.9	350.0 ± 144.5	370.5 ± 172.2	391.6 ± 165.4	392.5 ± 163.5	400.4 ± 60.0
Fattore VII (%)						
A1/B1	105.2 ± 12.2	92.3 ± 13.0*	106.2 ± 15.5	109.1 ± 15.9	95.5 ± 11.8***	110.3 ± 15.5
A2/B2	107.4 ± 13.8	108.1 ± 11.2	92.5 ± 10.4 [§]	109.9 ± 14.7	110.2 ± 14.9	96.1 ± 12.0 ^{§§§}
t-PA (ng/ml)						
A1/B1	5.6 ± 2.8	9.9 ± 2.6**	5.9 ± 2.9	5.4 ± 1.8	9.8 ± 2.2**	5.2 ± 2.0
A2/B2	5.4 ± 3.0	5.3 ± 3.1	9.8 ± 2.8 ^{§§}	5.8 ± 2.0	5.7 ± 1.9	9.6 ± 2.4 ^{§§}
PAI (ng/ml)						
A1/B1	50.0 ± 19.9	82.3 ± 19.5**	66.6 ± 21.8	52.0 ± 15.5	75.6 ± 16.7**	56.2 ± 18.8
A2/B2	53.0 ± 15.5	56.5 ± 18.1	78.3 ± 19.9 ^{§§}	47.0 ± 11.9	49.3 ± 10.2	85.6 ± 14.7 ^{§§}
PCR (mg%)						
A1/B1	1.55 ± 0.24	0.37 ± 0.60**	1.56 ± 0.28	1.81 ± 1.11	1.21 ± 0.75***	1.83 ± 1.03
A2/B2	1.49 ± 0.20	1.50 ± 0.24	0.39 ± 0.62 ^{§§}	1.79 ± 0.99	1.80 ± 1.02	1.18 ± 0.81 ^{§§§}
Anti-LDLossidate (mg/dl)						
A1/B1	253.5 ± 65.5	208.4 ± 46.8***	256.2 ± 62.7	249.4 ± 62.4	209.9 ± 44.0***	250.6 ± 60.9
A2/B2	247.5 ± 67.3	249.6 ± 65.9	204.2 ± 42.8 ^{§§§}	247.2 ± 68.0	248.5 ± 68.2	207.7 ± 44.8 ^{§§§}
Potere antiossidante plasmatico totale (%)						
A1/B1	100.1 ± 2.5	131.2 ± 2.9**	102.0 ± 2.6	98.0 ± 3.1	129.3 ± 6.0**	100.0 ± 2.7
A2/B2	99.9 ± 2.8	100.0 ± 2.7	128.8 ± 3.0 ^{§§}	102.0 ± 2.9	101.0 ± 3.2	126.7 ± 5.8 ^{§§}

PAI = inibitore dell'attivatore del plasminogeno; PCR = proteina C reattiva; t-PA = attivatore tissutale del plasminogeno. * p < 0.01 vs tempo 0; ** p < 0.005 vs tempo 0; *** p < 0.05 vs tempo 0; § p < 0.01 vs tempo +4 settimane; §§ p < 0.005 vs tempo +4 settimane; §§§ p < 0.05 vs tempo +4 settimane.

schio indipendente di malattie cardiovascolari, Mennen et al.²⁰ hanno dimostrato infatti una correlazione inversa nelle donne tra consumo di alcool e livelli di fibrinogeno, mentre nei soggetti di sesso maschile la correlazione assume una chiara conformazione ad "U", cioè con un minimo di fibrinogenemia che si osserva tra 20 e 60 g di consumo di alcool, che sono quelli per i quali è massima la protezione cardiovascolare.

L'alcool, a dosi moderate, è in grado di influenzare favorevolmente anche l'aggregazione piastrinica, svolgendo un'azione "aspirino-simile". A dosi elevate, tuttavia, l'alcool svolge un'azione protrombotica. Infatti l'escrezione urinaria di trombossano aumenta significativamente dopo un'assunzione di notevole quantità serale di alcool²¹. Questo studio sembra fornire una possibile spiegazione della riduzione degli eventi cardiovascolari indotta dal moderato consumo di alcool. È da notare inoltre che differenze significative sull'aggregazione piastrinica sono state evidenziate tra il vino rosso e bianco, con una risposta minore all'induttore collagene in soggetti in trattamento con vino rosso, probabilmente a causa del contenuto differente dei polifenoli presenti nei due tipi di vino²².

Sul versante fibrinolitico, è noto che il vino abbia un'azione positiva, determinando un aumento delle concentrazioni di t-PA. Nel lavoro di Ridker et al.²³ esi-

ste una correlazione lineare tra i livelli di t-PA e il consumo di alcool. Infatti, passando dai consumatori giornalieri di qualunque bevanda alcolica ai consumatori settimanali o mensili, e quindi ai soggetti astemi, la concentrazione di t-PA si riduce del 30%, determinando una maggiore tendenza alla stabilizzazione del trombo e quindi alla trombosi. Nel nostro studio entrambi i vini mostrano un aumento sia di t-PA che di PAI. Tuttavia, poiché l'aumento del t-PA (+80.8% e +74.9% dopo l'assunzione rispettivamente dei vini Nero d'Avola e Etna Torrepalino) è molto più marcata dell'aumento del PAI (+51.6% e 59.5% rispettivamente), ne risulta un'attivazione globale della fibrinolisi. Ciò viene confermato dalla riduzione significativa dei livelli di fibrinogeno e dall'aumento (anche se non significativo) dei livelli di D-dimero.

Accanto alle proprietà dell'etanolo è opinione corrente che il ruolo protettivo del vino sia in gran parte ascrivibile alla sua componente non alcolica, cioè ai composti fenolici non vitaminici a documentata azione antiossidante. In numerosi studi *in vitro*, è stato dimostrato che i composti fenolici del vino sono in grado di modulare la resistenza all'ossidazione di LDL umane ed è opinione corrente che la modifica ossidativa delle LDL rappresenta una delle basi patogenetiche dell'aterosclerosi⁷. *In vivo*, nello studio di Cartron et al.²⁴ l'ef-

fetto protettivo del vino rosso, del vino bianco e dello Champagne francesi sembra legato alle modifiche dei parametri lipidici, ma non alle caratteristiche antiossidanti plasmatiche che non presentano variazioni significative sia dopo assunzione di una singola dose, che dopo una somministrazione a lungo termine (3 settimane). In contrasto con questi risultati, nel nostro studio dopo 4 settimane di assunzione regolare di vino rosso abbiamo riscontrato una riduzione degli anticorpi anti-LDL ossidate e un incremento della capacità ossidativa globale. Questo significativo risultato, ottenuto con entrambi i vini siciliani (ricchi di polifenoli), sembra dimostrare un ruolo protettivo sui meccanismi patogenetici dell'aterosclerosi.

È da sottolineare, infine, che entrambi i vini mostrano una riduzione della proteina C reattiva che, tra i marker dell'infiammazione, viene oggi considerata un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di eventi aterotrombotici²⁵. Infatti da diversi anni si identifica l'infiammazione come un momento cruciale nello sviluppo e nella progressione dei processi aterosclerotici, poiché oltre a favorire lo sviluppo della placca, potrebbe determinarne la rottura^{26,27}. Ed è ben noto che la rottura della placca rappresenta il momento chiave nello sviluppo della sindrome coronarica acuta.

In conclusione, anche se lo studio è stato condotto a breve termine e la numerosità non è elevata, i nostri risultati mostrano un effetto positivo di entrambi i vini rossi siciliani presi in considerazione su numerosi fattori di rischio cardiovascolare, suggerendo che l'uso moderato di vino rosso deve essere incoraggiato nella popolazione adulta (senza patologie epatiche o nelle quali l'alcool non risulta controindicato) come parte integrante della dieta mediterranea²⁸⁻³⁰.

Riassunto

Razionale. Scopo dello studio è stato valutare se i vini rossi siciliani possano svolgere un ruolo protettivo nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 48 soggetti sani, di entrambi i sessi, di età compresa tra 35 e 65 anni, non bevitori o bevitori occasionali di modeste quantità di vino rosso. I soggetti arruolati sono stati suddivisi in due gruppi (gruppo A e gruppo B), destinati a ricevere con un disegno in crossover, 250 ml/die suddiviso nei due pasti principali di due tipi di vino rosso siciliani (Nero d'Avola e Etna Torrepalino rispettivamente). In tutti i soggetti arruolati sono stati determinati ai tempi -15 giorni, 0, +4 e +8 settimane i seguenti parametri: glicemia (metodo enzimatico: glucosio-ossidasi, Boehringer Mannheim, Milano, Italia), colesterolemia (metodo enzimatico: colesterolo-ossidasi, Boehringer Mannheim), trigliceridi (metodo enzimatico: glicerolo-fosfato-ossidasi, Boehringer Mannheim), colesterolo HDL (dopo precipitazione con destransolfato e $MgCl_2$), colesterolo LDL (calcolato con la formula di Friedewald), rapporto

LDL/HDL, apolipoproteine A1 e B (piastre di immunodiffusione radiale, Behring, Scoppito, Italia), lipoproteina(a) (ELISA, Technoclone, Vienna, Austria), proteina C reattiva (high-sensitivity, immunonefelometria, Dade Behring, Marburg, Germania), D-dimero (Turbiquant, Dade Behring), fattore VII (coagulativo, Dade Behring), inibitore dell'attivatore del plasminogeno (ELISA), attivatore tissutale del plasminogeno (ELISA), fibrinogeno (coagulativo), anticorpi anti-LDL ossidate (ELISA), potere antiossidante plasmatico totale (metodo FRAP).

Risultati. Sia nel gruppo A che nel gruppo B l'aggiunta alla dieta del vino determina un aumento statisticamente significativo dei livelli di HDL ($p < 0.01$) e una riduzione del rapporto LDL/HDL ($p < 0.05$), mentre solo nel gruppo A si evidenzia un aumento statisticamente significativo ($p < 0.05$) dell'apolipoproteina A1. Sia nel gruppo A che nel gruppo B l'aggiunta alla dieta del vino determina una riduzione significativa dei livelli di fibrinogeno ($p < 0.01$ e $p < 0.005$ rispettivamente), fattore VII ($p < 0.01$ e $p < 0.05$ rispettivamente), proteina C reattiva ($p < 0.005$ e $p < 0.05$ rispettivamente) e degli anticorpi anti-LDL ossidate ($p < 0.05$) e un aumento significativo dei livelli di attivatore tissutale del plasminogeno ($p < 0.005$), inibitore dell'attivatore del plasminogeno ($p < 0.005$) e del potere antiossidante plasmatico totale ($p < 0.005$).

Conclusioni. I nostri risultati mostrano un effetto positivo di entrambi i vini rossi presi in considerazione su numerosi fattori di rischio cardiovascolare, suggerendo che l'uso moderato di vino rosso deve essere incoraggiato nella popolazione adulta come parte integrante della dieta mediterranea.

Parole chiave: Antiossidanti; Dieta; Fattori di rischio.

Ringraziamenti

La ricerca è stata finanziata dall'Ente di Sviluppo Agricolo della Regione Sicilia (ESA) a seguito di atto di Convenzione con l'Università degli Studi di Palermo - Istituto di Clinica Medica, Repertorio n. 17 del 9 novembre 2000.

Bibliografia

1. Avellone G, Di Garbo V, Abruzzese G, et al. Cross-over study on effects of Mediterranean diet in two randomly selected population samples. *Nutr Res* 2003; 23: 1329-39.
2. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991; 338: 464-8.
3. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1523-6.
4. Kondo K, Matsumoto A, Kurata H, et al. Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein with red wine. (letter) *Lancet* 1994; 344: 1152.
5. Artaud-Wild SM, Connor SL, Sexton G, Connor WE. Dif-

- ferences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. *Circulation* 1993; 88: 2771-9.
6. 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: 454-7.
 7. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet* 1993; 341: 1103-4.
 8. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993; 342: 1007-11.
 9. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 1995; 235: 207-19.
 10. Gebbia N, Bavaresco L, Fregoni M, et al. Contenuto di un nuovo stilbene (piceatannolo) in alcuni vini della Sicilia. *Vignevini* 2003; 30: 87-94.
 11. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem* 1996; 239: 70-6.
 12. Muntwyler J, Hennekens CH, Buring JE, Gaziano JM. Mortality and light to moderate alcohol consumption after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 352: 1882-5.
 13. Albert CM, Manson JE, Cook NR, Ajani UA, Gaziano JM, Hennekens CH. Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among US male physicians. *Circulation* 1999; 100: 944-50.
 14. Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL, et al. Type of alcoholic beverage and risk of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83: 52-7.
 15. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 1999; 281: 53-60.
 16. Lacko AG, Barter P, Ehnholm C, van Tol A. International symposium on basic aspects of HDL, metabolism and disease prevention. *J Lipid Res* 2000; 41: 1695-9.
 17. De Oliveira e Silva ER, Foster D, McGee Harper M, et al. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins AI and AII. *Circulation* 2000; 102: 2347-52.
 18. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM): results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl A): A2-A11.
 19. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-7.
 20. Mennen LI, Balkau B, Vol S, Caces E, Eschwege E. Fibrinogen: a possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease? DESIR Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 887-92.
 21. Numminen H, Syrjala M, Benthin G, Kaste M, Hillbom M. The effect of acute ingestion of a large dose of alcohol on the hemostatic system and its circadian variation. *Stroke* 2000; 31: 1269-73.
 22. Pignatelli P, Lenti L, Pulcinelli FM, et al. Red and white wine differently affect collagen-induced platelet aggregation. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 356-8.
 23. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Glynn RJ, Hennekens CH. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *JAMA* 1994; 272: 929-33.
 24. Carton E, Fouret G, Carbonneau MA, et al. Red-wine beneficial long-term effect on lipids but not on antioxidant characteristics in plasma in a study comparing three types of wine - description of two O-methylated derivatives of gallic acid in humans. *Free Radic Res* 2003; 37: 1021-35.
 25. Di Garbo V, Bono M, Di Raimondo D, De Simone R, Raneli G, Avellone G. Non lipid, dose-dependent effects of pravastatin treatment on hemostatic system and inflammatory response. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 277-84.
 26. Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 2001; 357: 763-7.
 27. Sierksma A, van der Gaag MS, Kluit C, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels: a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 1130-6.
 28. Goldfinger TM. Beyond the French paradox: the impact of moderate beverage alcohol and wine consumption in the prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Clin* 2003; 21: 449-57.
 29. 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; 54: 503-15.
 30. Mezzano D, Leighton F, Martinez C, et al. Complementary effects of Mediterranean diet and moderate red wine intake on haemostatic cardiovascular risk factors. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 444-51.