

**Informe actualizado:  
Evidencia científica en el  
campo del vino y la salud  
SEPTIEMBRE 2019**

### Índice

Revisiones	1
Editorial	3
Estudios en humanos	4
▪ <i>Ensayos clínicos</i>	4
▪ <i>Estudios de cohortes</i>	7
Estudios en laboratorio	10
▪ <i>In vivo</i>	10

## Revisiones

Mediterranean diet: The role of long-chain  $\omega$ -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease.

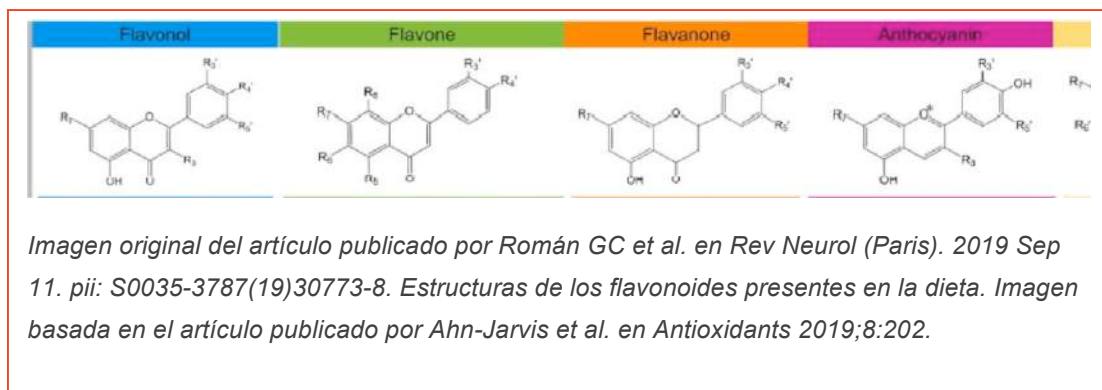
- Román GC, Jackson RE, Gadhia R, Román AN, Reis J.
- Rev Neurol (Paris). 2019 Sep 11. pii: S0035-3787(19)30773-8.
- doi: 10.1016/j.neurol.2019.08.005. [Epub ahead of print]
- #revisión #DietaMediterránea #ácidosgrasosdecadenalargaomega3 #omega3 #enfermedaddeAlzheimer #saludcardiovascular #saludcognitiva

En este artículo los autores repasan la evidencia científica disponible sobre el efecto de la Dieta Mediterránea en la salud, centrándose principalmente en el efecto preventivo que sus componentes poseen frente a las enfermedades cardiovasculares, ictus, enfermedades cognitivas asociadas a la edad y la enfermedad de Alzheimer.

Los autores abordan de forma detallada los siguientes aspectos. La riqueza en ácidos grasos omega-3 de cadena larga de la Dieta Mediterránea, procedentes del pescado fresco, el aceite de colza, de soja y de frutos secos, como las almendras y las nueces, los cuales han relacionado efectos beneficiosos a nivel cardiovascular, tienen un papel relevante en el desarrollo cerebral y se han asociado con mejoras en la enfermedad de Alzheimer y en la prevención de la demencia. Por otro lado, la presencia de alimentos de origen vegetal, como cereales, frutas y verduras, de aceite de oliva virgen extra, y de bebidas como el té, el café y el vino, o el chocolate hacen que la Dieta Mediterránea sea rica en polifenoles. Compuestos que se han relacionado con numerosas propiedades bioactivas de interés, en relación a la enfermedad cardiovascular, el ictus, la enfermedad de Alzheimer y en el envejecimiento. Los autores también abordan las propiedades probióticas derivadas de la presencia de alimentos fermentados como el yogur y las leches fermentadas, y otras propiedades de la Dieta Mediterránea asociada a la presencia de nutrientes y compuestos bioactivos como la fibra, los fitoesteroles, el ácido fólico y compuestos antioxidantes.

En este artículo autores dedican un amplio apartado a comentar el papel del vino en la Dieta Mediterránea. Así como a repasar la evidencia científica disponible en relación al consumo moderado de vino y su relación con la salud.

Durante el proceso de fermentación de la uva, las levaduras *S. cerevisiae* transforman los azúcares en etanol y dióxido de carbono entre otros compuestos, dando lugar a una matriz alimentaria formada por más de 500 compuestos, muchos de ellos ésteres. En la composición del vino destacan los polifenoles, flavonoides (ver imagen) y no flavonoides (taninos, ácidos fenólicos de bajo peso molecular, estilbenos como el resveratrol, entre otros). El consumo moderado de vino, se ha relacionado con la prevención de enfermedades cardiovasculares, se relaciona con un incremento en los niveles de colesterol HDL y mejoras en la coagulación y agregación plaquetaria. Estos efectos se han asociado con su contenido en alcohol y con su composición en polifenoles con propiedades antioxidantes.



En relación a las enfermedades cardiovasculares, han sido desarrollados numerosos estudios observacionales que vinculan el consumo moderado de vino tinto con una mejor salud cardiovascular. Paralelamente, hay estudios que relacionan un consumo moderado de vino tinto y un menor riesgo de ictus isquémico en mayores, no obstante, se han publicado resultados que apuntan a factores genéticos (ApoEε4) como posibles mediadores de la interacción nutrigenética, negativa. En cuanto a la salud cognitiva, un consumo moderado de vino se ha vinculado con un menor riesgo de la enfermedad de Alzheimer y demencia. Este efecto parece estar asociado a su contenido en polifenoles.

## Editorial

### The Mediterranean Diet and Cancer: What Do Human and Molecular Studies Have to Say about It?

- Hernández Á, Estruch R.
- Nutrients. 2019 Sep 9;11(9). pii: E2155.
- doi: 10.3390/nu11092155.
- #editorial #DietaMediterránea #cáncer

En este editorial los autores señalan que la evidencia científica disponible, obtenida a partir del desarrollo de estudios observacionales y recopilaciones en forma de meta-análisis, permite observar el papel preventivo que tiene la Dieta Mediterránea en su conjunto frente al desarrollo de cáncer. Asimismo, sus componentes individuales se han relacionado con un efecto preventivo tanto en estudios mecanísticos, como en estudios observacionales en humanos. Sin embargo, remarcan la necesidad de realizar ensayos clínicos, que corroboren esta observación de una manera más sólida.

En relación al vino, señalan la controversia existente debido a su contenido en etanol. Sin embargo, indican que un consumo bajo/moderado de vino durante las comidas forma parte de la Dieta Mediterránea, y que se trata de un hábito considerado a la hora de establecer el nivel de adherencia.

No se ha observado el efecto tóxico (dosis-respuesta) del etanol en el marco de una Dieta Mediterránea y comentan la ausencia de información sobre el posible efecto de interacción entre la matriz alimentaria del vino, que incluye compuestos fitoquímicos relacionados con propiedades bioactivas, y el etanol.

## Estudios en humanos

### ▪ *Ensayos clínicos*

#### Cardiovascular benefits of tyrosol and its endogenous conversion into hydroxytyrosol in humans. A randomized, controlled trial.

- Boronat A, Mateus J, Soldevila-Domenech N, Guerra M, Rodríguez-Morató J, Varon C, Muñoz D, Barbosa F, Morales JC, Gaedigk A, Langohr K, Covas MI, Pérez-Mañá C, Fitó M, Tyndale RF, de la Torre R.
- Free Radic Biol Med. 2019 Aug 31;143:471-481.
- doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.08.032. [Epub ahead of print]
- #ensayooclínico #hidroxitirosol #saludcardiovascular

El hidroxitirosol es uno de los principales compuestos bioactivos presentes en el aceite de oliva virgen. Se caracteriza por su fuerte capacidad antioxidante, y por sus propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas, pro-apoptóticas, antibióticas y neuroprotectoras. En este estudio los autores evalúan si el tirosol se transforma en hidroxitirosol en el organismo, si tiene efectos beneficiosos para la salud cardiovascular, y también valoran si este proceso depende de variables genéticas (genotipo de CYP2A6 y CYP2D6).

Para ello los autores realizaron un ensayo cruzado, aleatorizado que incluyó 33 participantes con riesgo cardiovascular elevado, los cuales se clasificaron según sus variables genéticas en: "metabolizadores normales" o "metabolizadores lentos".

Durante la intervención los participantes tomaron vino blanco, vino blanco más una cápsula de tirosol o agua (control) en periodos de 4 semanas.

Los resultados mostraron un incremento de la concentración de tirosol e hidroxitirosol en orina proporcional a la cantidad de tirosol de la intervención. Los "metabolizadores lentos" tenían una menor proporción hidroxitirosol/tirosol *versus* los participantes clasificados como "normales". Tras la intervención con vino suplementado con tirosol se observaron mejoras de la función endotelial, y mayores concentraciones plasmáticas

de HDL colesterol y antitrobina III, una proteína clave en el proceso de coagulación sanguínea. Paralelamente, se observó una disminución de los niveles de homocisteína, endotelina 1, y una menor expresión a nivel de células mononucleares periféricas de los marcadores: CD40L, P65/RELA y CHF. Cuándo se complementaba el vino blanco con tirosol no se observaba una mayor expresión de iNOS, eNOS, VEGFA, y CHF, que sí ocurría cuando se tomaba solo el vino blanco.

De este modo los autores concluyeron que existía una transformación endógena de tirosol en hidroxitirosol. Este proceso podría estar relacionado con el efecto cardiosaludable atribuido al consumo moderado de vino. Este estudio permitió identificar el efecto sobre la salud del tirosol fuera de su matriz dietética y puso de manifiesto que la biotransformación del tirosol en hidroxitirosol depende de la carga genética individual, de manera que unos individuos pueden beneficiarse en mayor medida del efecto de estos compuestos antioxidantes.

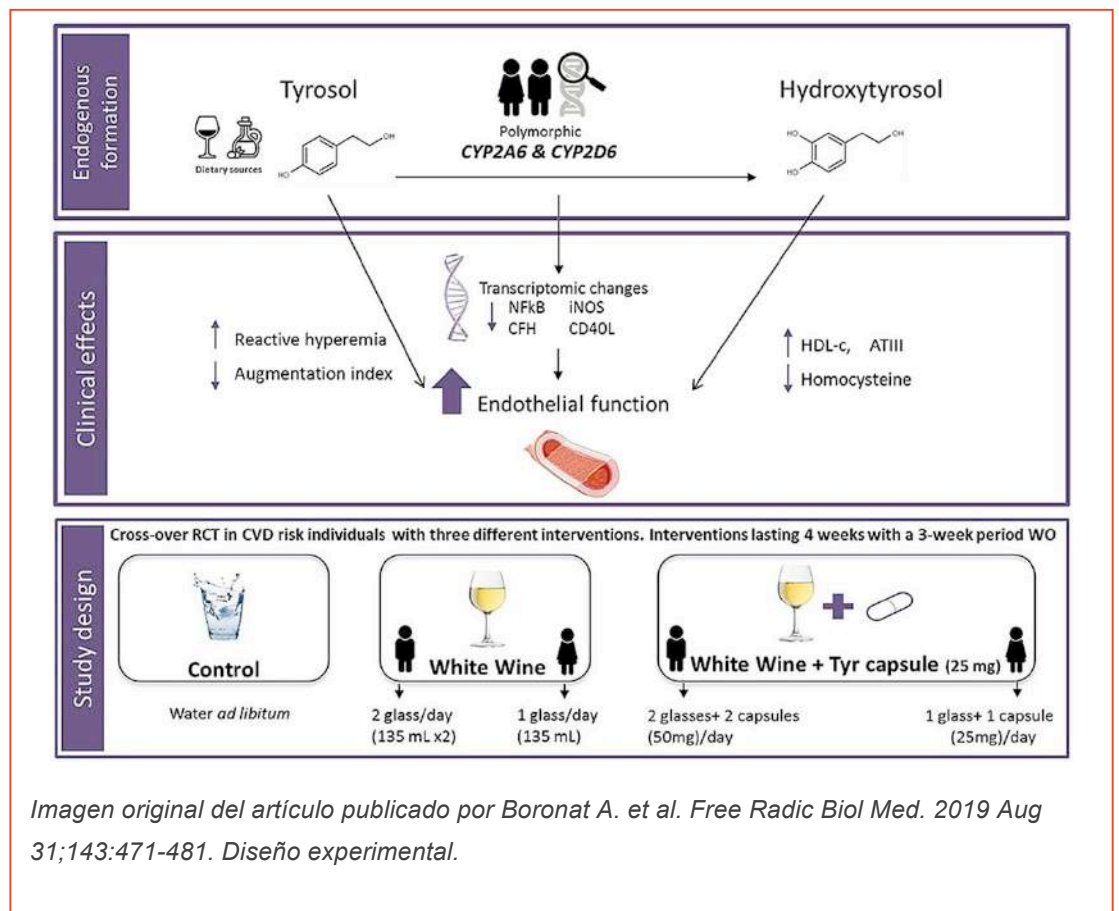


Imagen original del artículo publicado por Boronat A. et al. *Free Radic Biol Med.* 2019 Aug 31;143:471-481. Diseño experimental.

**Safety and Tolerability of Evening Ethanol Consumption and Bedtime Administration of Flibanserin in Healthy Premenopausal Female Subjects.**

- Millheiser L, Clayton AH, Parish SJ, Kingsberg SA, Kim NN, Simon JA.
- Sex Med. 2019 Sep 10. pii: S2050-1161(19)30127-8.
- doi: 10.1016/j.esxm.2019.08.003. [Epub ahead of print]
- #ensayoclinico #mujeres #premenopausia #etanol #deseosexual #medicación #EE.UU.

La flibaserina es un fármaco utilizado en el tratamiento de la falta de deseo sexual en las mujeres en estado de premenopausia. Este medicamento puede interactuar con el etanol, de modo que está contraindicado el consumo diurno durante el tratamiento, ya que se relaciona con hipotensión y el desarrollo de síncope. Este estudio evalúa la seguridad de la flibaserina cuando se suministra antes de dormir, y se consumen dosis moderadas de etanol.

Para ello los investigadores reclutan a 24 voluntarias sanas, de entre 18-55 años de edad, con un ciclo menstrual y hábitos de sueño regulares, que consumen habitualmente de forma moderada ( $\geq 2$  bebidas/semana). Se trató de un ensayo clínico cruzado, aleatorizado, controlado por placebo. Las voluntarias primero fueron tratadas con el fármaco (100 mg) o un placebo durante 3 días, el cuarto día de estudio en centro de ensayos clínicos, se les administró una cena estándar formada por 3 platos más 2 copas de vino (150 mL, 12% de etanol) 2-3 horas antes de dormir y 5 minutos antes de dormir se les suministró el fármaco/placebo. Y tras 5 días de *washout*, durante los cuales las voluntarias no tomaron ni placebo ni el fármaco se repitió nuevamente la

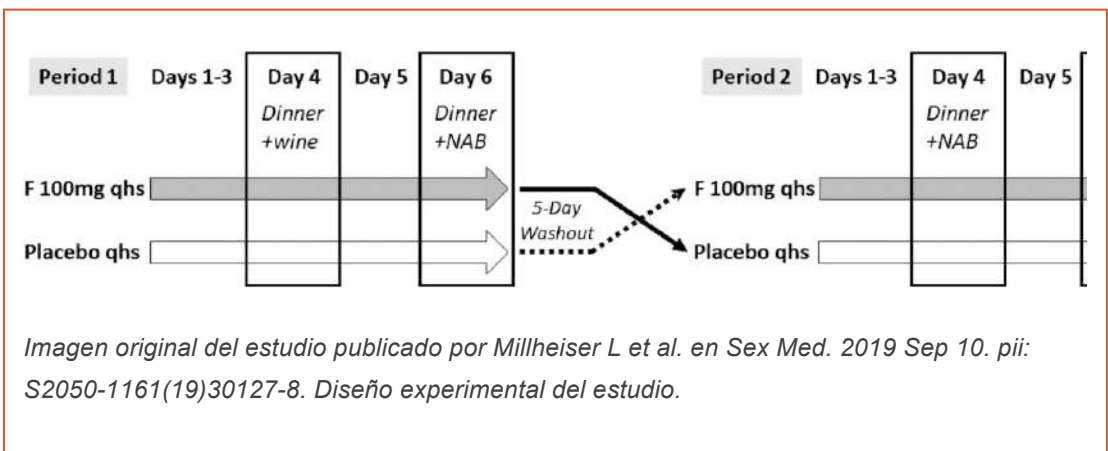


Imagen original del estudio publicado por Millheiser L et al. en Sex Med. 2019 Sep 10. pii: S2050-1161(19)30127-8. Diseño experimental del estudio.



intervención, pero intercambiando el grupo (ver imagen diseño experimental).

Los resultados de este estudio no permitieron observar efectos adversos asociados al tratamiento con flibaserina 2-3 horas después del consumo de etanol procedente del vino (aproximadamente 0,40 g de etanol/kg de peso corporal). No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la intervención y un mayor riesgo de hipotensión y síncope. De modo que los resultados observados por los investigadores sustentan la información aportada en el prospecto, es decir la seguridad de un consumo moderado, durante la cena, separado 2-3 horas y el tratamiento con flibaserina, en mujeres durante la premenopausia sin diagnóstico de trastorno de deseo sexual hipoactivo, generalizado y adquirido (en inglés HSDD).

#### ▪ *Estudios de cohortes*

**Adolescent wine consumption is inversely associated with long-term weight gain: results from follow-up of 20 or 22 years.**

- Poudel P, Ismailova K, Andersen LB, Larsen SC, Heitmann BL.
- Nutr J. 2019 Sep 10;18(1):56.
- doi: 10.1186/s12937-019-0478-7.
- #estudiodecohortes #adolescentes #vino #pesocorporal #Dinamarca

En este estudio los investigadores analizan la relación entre el consumo por parte de adolescentes y el peso corporal durante la edad adulta.

Para ello analizaron el consumo de 720 adolescentes daneses, 426 de los cuales eran mujeres, incluidos en el *Danish Youth and Sports Study*, de 15 a 19 años (1983-1985). Así como otras variables sociodemográficas, socioeconómicas, antropométricas y de estilo de vida a través de cuestionarios autoreportados. Tras un periodo de 20-22 años se recogió nuevamente esta información.

Los resultados del estudio no permitieron observar una asociación estadísticamente significativa entre el consumo al inicio del estudio y el índice de masa corporal (IMC) de los participantes durante la edad adulta, incluso cuándo se ajustaban por posibles variables de confusión.

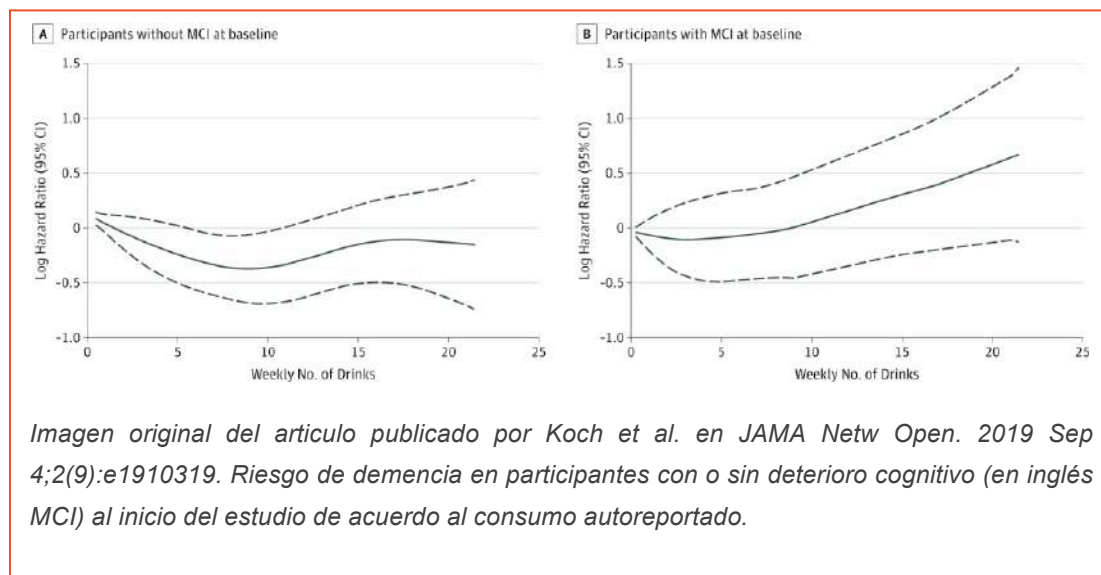
Cuando se tuvo en cuenta el hábito tabáquico, se observó un menor incremento del peso entre los no fumadores. Y según el tipo de bebida consumida, únicamente se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el IMC en la edad adulta y el consumo de vino ( $\beta = -0.46$ ; 95% CI  $-0.82, -0.09$ ). De nuevo, cuando se tuvo en cuenta el hábito tabáquico se observó que la asociación era mayor en el caso de los no fumadores. Como limitaciones del estudio los autores señalaron la variabilidad en los hábitos de consumo a lo largo del tiempo, la ausencia de información sobre el patrón o modo de consumo, así como el hecho de que la información recogida fuese a través de datos autoreportados. Los autores concluyeron que, en el caso de los adolescentes no fumadores el consumo de vino parecía estar asociado con una menor ganancia de peso durante la edad adulta.

#### Alcohol Consumption and Risk of Dementia and Cognitive Decline Among Older Adults With or Without Mild Cognitive Impairment.

- Koch M, Fitzpatrick AL, Rapp SR, Nahin RL, Williamson JD, Lopez OL, DeKosky ST, Kuller LH, Mackey RH, Mukamal KJ, Jensen MK, Sink KM.
- JAMA Netw Open. 2019 Sep 4;2(9):e1910319.
- doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.10319.
- #estudiodecohortes #demencia #deteriorocognitivo

Los estudios observacionales realizados hasta el momento que analizan la relación entre el deterioro cognitivo y el consumo no han permitido obtener resultados concluyentes. En este estudio los investigadores evalúan de nuevo la asociación entre el consumo, el riesgo de demencia y el deterioro cognitivo leve, teniendo en cuenta variables genéticas que podrían estar modificando esta asociación (genotipo de la *APOE E4*).

El estudio analizó datos de una cohorte de 3 021 voluntarios sanos pertenecientes al *Ginkgo Evaluation of Memory Study*. Se trataba de población estadounidense de entre 76-80 años y el 46% de los participantes eran mujeres. Los voluntarios aportaron información sobre el modo de consumo (frecuencia y cantidad) y se evaluó su capacidad cognitiva y la incidencia de demencia utilizando los siguientes test: *Modified Mini-Mental State Examination* y *the Clinical Dementia Rating scale*, periódicamente.



Tras aproximadamente 6 años de seguimiento 512 participantes desarrollaron demencia. El análisis de los datos mostró que ni la edad, ni el sexo, ni el genotipo de *APOE E4* parecían modificar la asociación entre consumo y la demencia o el deterioro cognitivo. Cuando se analizaba el riesgo de demencia o de deterioro cognitivo leve de los participantes con un consumo de 7-14 bebidas semanales *versus* el riesgo de aquellos que bebían menos de una bebida a la semana no se observaba una asociación clara [*hazard ratio* (HR): 0,63 (95% CI, 0,38-1,06) y 0,93 (95%CI, 0,47-1,84), respectivamente]. Parecía existir una interacción estadísticamente significativa entre la presencia de un deterioro cognitivo leve al inicio del estudio, el consumo y el riesgo de demencia. En ausencia de deterioro cognitivo al inicio del estudio, un consumo bajo diario se asociaba a un menor riesgo de demencia cuando se comparaba con un consumo elevado, puntual (HR: 0,45; 95% CI, 0,23-0,89). Por otra parte, se observó que la puntuación obtenida en uno de los test cognitivos realizados era menor entre los abstemios y entre los que bebían más de 14 bebidas a la semana (consumo elevado) que la puntuación obtenida por aquellos que consumían menos de 1 bebida a la semana [-0,46 puntos (intervalo de confianza (IC) al 95%, -0,87 a -0,04 puntos) y -3,51 puntos (95% CI, -5,75 to -1,27 points), respectivamente].

De manera, que este estudio observó que el nivel de salud cognitiva al inicio del estudio, la dosis consumida y el patrón de consumo son variables asociadas con el riesgo de demencia. No presentar deterioro cognitivo al inicio del estudio y mantener un consumo diario bajo se asociaba con un menor riesgo de demencia que cuando el patrón de consumo era puntual y de cantidades superiores. Y cuando había signos de deterioro cognitivo al inicio del estudio y se consumía más de 14 bebidas a la semana parecía más probable desarrollar un menor rendimiento cognitivo, versus consumos bajos de menos de 1 bebida semanal. De modo que estos resultados indican el interés de conocer el patrón de consumo entre las personas mayores en relación a la salud cognitiva. No obstante, es importante tener en cuenta que pese a ser este un estudio de una alta calidad, no es posible establecer relaciones de causalidad a partir de estudios observacionales, y tener en cuenta que los datos utilizados en el análisis son autoreportados y que pertenecen a un grupo poblacional específico, población estadounidense anciana.

## Estudios en laboratorio

### ▪ *In vivo*

**Proteomic analysis of *Saccharomyces cerevisiae* to study the effects of red wine polyphenols on oxidative stress.**

- Lingua MS, Neme Tauil RM, Batthyány C, Wunderlin DA, Baroni MV.
- J Food Sci Technol. 2019 Sep;56(9):4129-4138.
- doi: 10.1007/s13197-019-03883-7. Epub 2019 Jun 28.
- #invivo #vinotinto #polifenoles #Saccharomyces cerevisiae

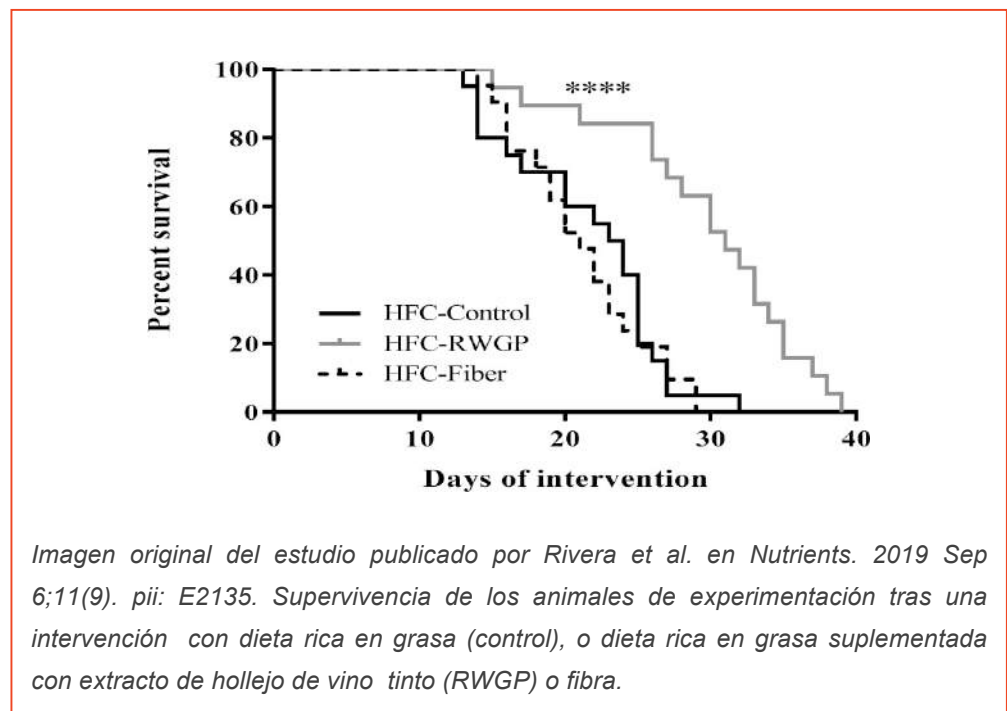
En este estudio los investigadores analizaron el proteoma de la levadura *Saccharomices cerevisiae* tras ser expuesta a un agente prooxidante como el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y/o a los polifenoles del vino tinto, antioxidantes.

Los resultados mostraron que tanto en el proteoma de la levadura expuesta al H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, como en proteoma de aquellas expuestas a los polifenoles del vino + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> disminuía la presencia de proteínas relacionadas con el metabolismo y la biosíntesis molecular y se incrementaba la presencia una proteína ribosomal, la cual se relacionó con la estimulación del sistema de defensa celular. De modo que los polifenoles del vino tinto podrían tener un ligero perfil prooxidante que ejerza un efecto hormético y active/estime los mecanismos antioxidantes celulares.

**Red Wine Grape Pomace Attenuates Atherosclerosis and Myocardial Damage and Increases Survival in Association with Improved Plasma Antioxidant Activity in a Murine Model of Lethal Ischemic Heart Disease.**

- Rivera K, Salas-Pérez F, Echeverría G, Urquiaga I, Dicenta S, Pérez D, de la Cerda P, González L, Andia ME, Uribe S, Tejos C, Martínez G, Busso D, Irrázaval P, Rigotti A.
- Nutrients. 2019 Sep 6;11(9). pii: E2135.
- doi: 10.3390/nu11092135.
- #animales #hollejodeuva #aterosclerosis #enfermedadcardiovascular

Durante el proceso de elaboración del vino se generan subproductos como el hollejo de la uva que contiene restos de piel, tallos y semillas. El hollejo contiene fibra y compuestos fenólicos y diversos estudios científicos lo han relacionado con un efecto antioxidante y con efectos positivos a nivel metabólico. En este estudio los investigadores analizan el efecto de la suplementación con un extracto de hollejo de



vino tinto en un modelo animal de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ratones SR-B1 KO/ApoER61h/h) alimentado con un dieta pro-aterogénica.

Para ello los investigadores dividieron a los ratones en 3 grupos, el grupo control se alimentó con una dieta rica en grasa, y el resto de grupos se alimentó con de igual modo, pero fueron suplementados con fibra o con el extracto de hollejo de vino tinto. Los resultados que se obtuvieron mostraban que los animales que habían sido suplementados tenían una mayor esperanza de vida. Vivían una media de 31 días, frente a los aproximadamente 23 y 21 días que sobrevivían de media los animales alimentados con la dieta control y la dieta suplementada con fibra, respectivamente.

Asimismo, los investigadores observaron que la suplementación con hollejo de uva tinta se relacionaba con menores niveles de inflamación sistémica (menores niveles de TNF-alfa, un marcador de inflamación y un incremento en la concentración de interleukina 10, una citoquina antiinflamatoria) y la con mejora de la actividad antioxidante. Utilizando técnicas de histología e imagen a través de resonancia magnética también se observaron mejoras en la placa aterosclerótica de la aorta y en el tamaño de las placas a nivel de la arteria braquiocefálica, una menor intensidad del infarto miocárdico y de la disfunción asociada. Por lo que los autores remarcan el potencial de este extracto a nivel de salud cardiovascular. Y sería de interés poder corroborar estos resultados en estudios clínicos.