

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

Índice

Revisiones	3
Estudios en humanos	8
▪ <i>Ensayo clínico</i>	8
▪ <i>Estudios transversales</i>	10
Estudios en laboratorio	11
▪ <i>Modelos animales</i>	11
▪ <i>Modelos celulares y otros experimentos in vitro</i>	13

Revisiones

Red Wine Consumption and Cardiovascular Health.

- Castaldo L, Narváez A, Izzo L, Graziani G, Gaspari A, Minno GD, Ritieni A.
- Molecules. 2019 Oct 8;24(19). pii: E3626.
- doi: 10.3390/molecules24193626.
- #revisión #vinotinto #enfermedadcardiovascular

Esta revisión repasa la evidencia científica sobre el consumo de vino tinto y la salud cardiovascular, sus mecanismos de acción y el efecto de los diferentes compuestos bioactivos presentes en él.

El consumo de vino tinto forma parte de la dieta y cultura de numerosas sociedades. Su consumo moderado se ha relacionado con un menor riesgo de enfermedad coronaria. Estudios experimentales y metanálisis relacionan este efecto con su contenido en polifenoles, como el resveratrol, las catequinas, las epicatequinas, la quercetina y las antocianidinas, que se encuentran en concentraciones relevantes en el vino tinto. Estos compuestos han destacado por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Se han relacionado con mejoras en la resistencia a la insulina y de la concentración de lípidos sanguíneos, así como con un menor estrés oxidativo. El consumo también se ha relacionado con incrementos en los niveles de colesterol HDL, y los polifenoles serían los responsables de la reducción del riesgo de diabetes tipo 2, de una menor oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que participan en el desarrollo de la placa de ateroma.

En base a la evidencia disponible, derivada de estudios en humanos y modelos animales, indica que el consumo bajo-moderado de vino tinto se asocia con una reducción del riesgo de enfermedad. Este efecto es probablemente debido a los polifenoles que contiene y sus propiedades. Dando lugar a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular. Son necesarios un mayor número de estudios que permitan comprender los mecanismos moleculares a través de los cuáles se producen estos efectos.

Anti-tumor effects and associated molecular mechanisms of myricetin.

- Jiang M, Zhu M, Wang L, Yu S.
- Biomed Pharmacother. 2019 Dec;120:109506.
- doi: 10.1016/j.biopha.2019.109506. Epub 2019 Oct 3.
- #revisión #miricetina #vinotinto #compuestoioactivo #cáncer

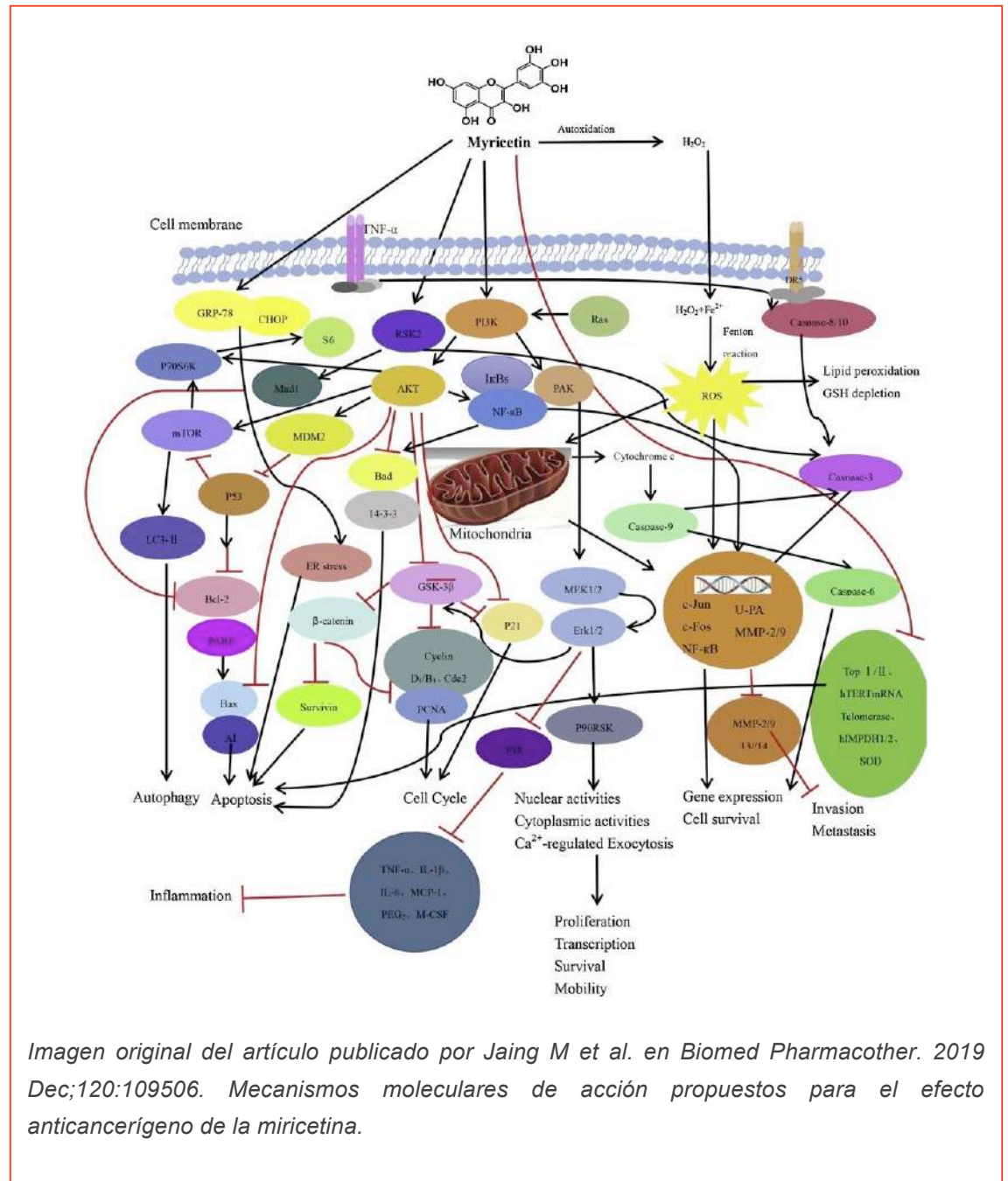


Imagen original del artículo publicado por Jaing M et al. en *Biomed Pharmacother.* 2019 Dec;120:109506. Mecanismos moleculares de acción propuestos para el efecto anticancerígeno de la miricetina.

La miricetina (3, 5, 7, 3',4',5'-hexahydroxyflavone) es un polifenol presente en alimentos de origen vegetal, como los frutos del bosque, las naranjas, las uvas y el vino tinto, que se ha relacionado con un efecto anti-tumoral, antiinflamatorio y antioxidante. Estudios *in vitro* es útil frente a diferentes tipos de cáncer. Por lo que su estudio es de interés, como posible agente antitumoral en el tratamiento del cáncer.

Resultados experimentales muestran que la miricetina puede actuar a través de la regulación de la apoptosis, por diferentes vías (intrínseca, extrínseca, vía estrés oxidativo y daño celular), mediante la regulación de procesos inflamatorios y de autofagia, inhibición del ciclo celular, metástasis e invasión. Asimismo, hay resultados que indican que puede actuar en sinergia con otros compuestos bioactivos y quimioterápicos. Las vías de señalización más relevantes en su mecanismo son: PI3K/Akt, MAPK, Bcl-2, y Wnt/ β -catenin.

Dado que la mayor parte de los resultados han sido obtenidos a partir de estudios *in vitro*, es necesario realizar estudios *in vivo* que evalúen, repliquen y corroboren los efectos de la miricetina.

Polyphenols: Major regulators of key components of DNA damage response in cancer.

- Majidinia M, Bishayee A, Yousefi B3.
- DNA Repair (Amst). 2019 Oct;82:102679.
- doi: 10.1016/j.dnarep.2019.102679. Epub 2019 Aug 8.
- #revisión #polifenoles #cáncer #dañoADN

El ADN celular está expuesto continuamente a daños intrínsecos y extrínsecos, pero a su vez, la célula dispone de mecanismos que permiten responder a estos daños y mantener la integridad del genoma. Hay polifenoles, presentes en alimentos de origen vegetal como los frutos rojos, las uvas y el vino tinto, que han demostrado, en estudios experimentales, tener la capacidad de interaccionar con estos mecanismos modulando respuestas como la apoptosis, en algunos tipos de cáncer, y tener una alta capacidad antioxidante, reduciendo el estrés oxidativo celular, previniendo el daño celular y procesos de inflamación.

Este estudio repasa, pormenorizadamente, la evidencia sobre el efecto de los polifenoles en la protección del ADN, en la regulación de los mecanismos de respuesta frente al daño en el material genético y los mecanismos a través de los que ejercerían este papel.

Alcohol Consumption Can be a "Double-Edged Sword" for Chronic Kidney Disease Patients.

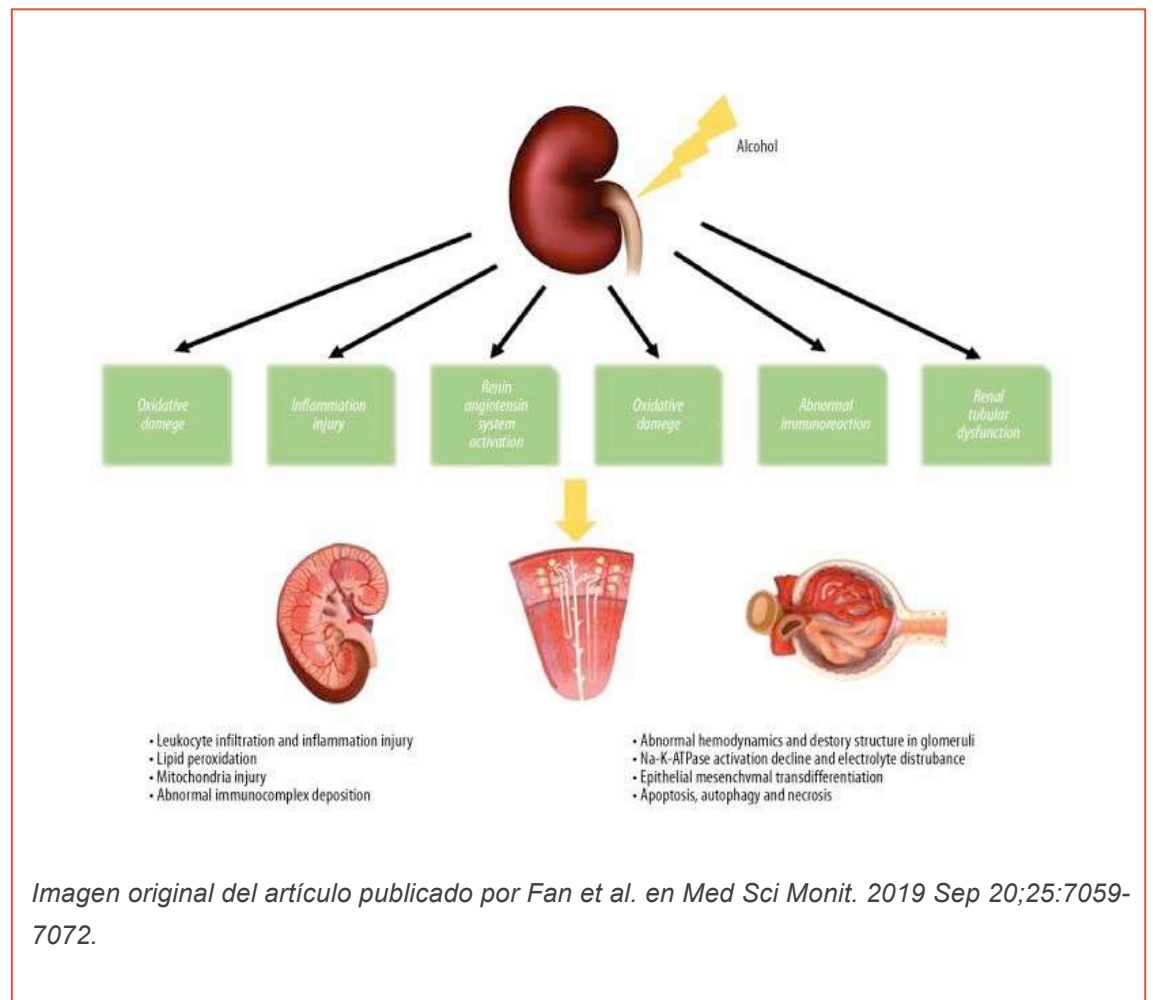
- Fan Z, Yun J, Yu S, Yang Q, Song L.
- Med Sci Monit. 2019 Sep 20;25:7059-7072.
- doi: 10.12659/MSM.916121
- #revisión #enfermedadrenalcrónica

En esta revisión los autores repasan la evidencia existente sobre la relación entre el consumo y la enfermedad renal crónica.

Aunque la mayor parte del etanol se metaboliza en el hígado, los riñones también tienen un papel relevante en su metabolismo y excreción. Un consumo elevado conlleva un mayor esfuerzo renal y puede dar lugar a estrés oxidativo, inflamación y daños. Los riñones presentan un gran número de enzimas antioxidantes que pueden regular los procesos de oxidación, un consumo elevado se ha relacionado con la alteración de estos mecanismos y con una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Sin embargo, hay estudios que señalan que este efecto dependería de la concentración de etanol y del tiempo de exposición, de modo que concentraciones bajas podrían mejorar la capacidad antioxidante de las células renales, aunque aún se desconoce a qué dosis se produciría este efecto y en qué condiciones. Asimismo, se ha descrito que el etanol puede alterar el sistema renina-angiotensina, asociarse con hipertensión y con menores niveles de óxido nítrico y prostaglandina E2, dando lugar a un empeoramiento de la hemodinámica glomerular, de la función de los túbulos y producir cambios negativos en la morfología y función renal. Por otro lado, patologías derivadas del consumo elevado, como la cirrosis o la hepatitis alcohólica pueden ir asociadas a una alteración de la función renal.

Existen resultados contradictorios sobre el efecto del consumo en la función renal y sobre su influencia en el pronóstico de la enfermedad. Hay estudios que lo han

relacionado con albuminuria y una menor tasa de filtración glomerular, mientras que otros observan resultados opuestos. Por ejemplo, hay estudios que sugieren que personas con un consumo bajo o moderado de vino tendrían un menor riesgo de albuminuria y enfermedad renal crónica, en comparación con personas abstemias. No obstante, algunos investigadores señalan que un consumo moderado podría ser un marcador de una adecuada integración social, bienestar y salud. Y por otro lado,



factores como el sexo, la edad, la tasa de filtración glomerular inicial o la presencia de otras enfermedades concomitantes, así como otros factores genéticos pueden influir en la relación entre consumo y enfermedad renal crónica.

Los autores también señalan la presencia de compuestos bioactivos, principalmente polifenoles, en el vino. Los polifenoles se han relacionado con un efecto protector a nivel renal, con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antiagregantes.

El modo de consumo podría ser determinante en el efecto sobre la salud renal, no obstante son limitados los estudios que analizan este aspecto. Sería de interés realizar estudios que permitan conocer el impacto a nivel renal del consumo a largo plazo y saber cómo influye el patrón de consumo. Para que estos estudios sean útiles deberían contemplar posibles factores de confusión que podrían influir bien en el pronóstico de la enfermedad renal crónica o en los resultados observados: el hábito tabáquico, el consumo de drogas y fármacos, la dieta (dieta rica en grasas, café o bebidas energéticas), las razones del abandono del consumo (ej. por recomendación médica, sick quitters). Que sean representativos de la población. Y que utilicen una metodología óptima.

A modo de conclusión, esta revisión muestra que la evidencia científica disponible actualmente no permite afirmar que el consumo empeore la enfermedad renal crónica o incremente el riesgo de mortalidad por otras causas.

Estudios en humanos

▪ *Ensayo clínico*

Generation of the Antioxidant Hydroxytyrosol from Tyrosol Present in Beer and Red Wine in a Randomized Clinical Trial.

- Soldevila-Domenech N, Boronat A, Mateus J, Diaz-Pellicer P, Matilla I, Pérez-Otero M, Aldea-Perona A, de la Torre R.
- Nutrients. 2019 Sep 18;11(9). pii: E2241.
- doi: 10.3390/nu11092241.
- #ensayo clínico #vino tinto #hidroxitiroso

El hidroxitiroso es el compuesto fenólico más abundante en el aceite de oliva virgen extra y uno de los compuestos más antioxidantes de la Dieta Mediterránea. Este compuesto se ha relacionado con efectos beneficiosos para la salud, como una menor oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

De hecho, la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha aprobado una declaración de salud que permite alegar, a los alimentos que contienen más de 5 mg de hidroxitirosol, que tienen un efecto beneficioso para la salud, ya que previenen la oxidación de las LDL. En el vino este compuesto puede obtenerse a través de la transformación del tirosol simple en hidroxitirosol en el organismo humano, después de su consumo. Esta transformación está mediada por dos isoformas del citocromo P450 (CYP): la CYP2A6 y la CYP2D6.

En este estudio los investigadores llevan a cabo un ensayo clínico (aleatorizado, cruzado, simple ciego), con el objetivo de conocer en qué medida se transforma en el organismo humano el tirosol en hidroxitirosol tras el consumo de vino tinto (14% Alc. Vol).

Para ello se reclutó a 20 voluntarios sanos, de entre 18-45 años, que consumían habitualmente de forma recreativa. Cada voluntario tomó 4 bebidas, entre ellas vino tinto, en sesiones de 6 horas, separadas al menos 3 días y habiendo seguido previamente una dieta con un bajo contenido en fenoles y sin consumo de etanol. Se analizó de qué variantes genéticas de CYP2A6 y CYP2D6 eran portadores los voluntarios y durante cada sesión se cuantificó el contenido de tirosol e hidroxitirosol en orina.

Los resultados mostraron que tras el consumo de vino tinto se encontraba una mayor cantidad de hidroxitirosol en orina. En el caso del consumo de vino tinto había diferencias en la transformación del hidroxitirosol según el sexo y aquellas variantes genéticas que tenían una mayor actividad mostraron mayores niveles de hidroxitirosol en orina.

De modo que el vino tinto permite transformar en el organismo el tirosol en hidroxitirosol y este proceso estaría influido por el sexo, por las variantes genéticas del individuo y por la composición de la bebida consumida.

▪ *Estudios transversales*

Influence of lifestyle factors and staple foods from the Mediterranean diet on non-alcoholic fatty liver disease among older individuals with metabolic syndrome features.

- Bullón-Vela V, Abete I, Tur JA, Pintó X, Corbella E, Martínez-González MA, Toledo E, Corella D, Macías M, Tinahones F, Fitó M, Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Daimiel L, Zulet MA, Martínez JA; PREDIMED Plus investigators.
- Nutrition. 2020 Mar;71:110620.
- doi: 10.1016/j.nut.2019.110620. Epub 2019 Oct 25.
- #estudiotransversal #DietaMediterránea #higadograsoalcohólico #adultos #síndromemetabólico

Una de las principales causas de enfermedad hepática crónica es el hígado graso no alcohólico, que es más prevalente en personas con obesidad, diabetes y/o síndrome metabólico. En este estudio los investigadores analizan la relación entre el estilo de vida y el riesgo de hígado graso no alcohólico en adultos con síndrome metabólico.

Para ello los investigadores calcularon el índice de esteatosis hepática no invasiva, (HSI) que se utiliza en el cribado de hígado graso no alcohólico, a 328 participantes del estudio Predimed-Plus (55-75 años) y se analizó su correlación con el nivel de actividad física y con la adherencia a la Dieta Mediterránea, caracterizada por el consumo de aceite de oliva virgen extra, frutos secos, legumbres, cereales integrales, pescado, frutas y verduras y un consumo bajo-moderado de vino tinto.

Los resultados mostraron que había una asociación inversa entre el nivel de actividad física o la adherencia a la Dieta Mediterránea y el resultado del HSI, es decir, un mayor nivel de actividad física y el patrón dietético mediterráneo, se asociaban con un menor riesgo de hígado graso no alcohólico. Un consumo más elevado de legumbres se relacionaba inversamente con el HSI.

Este estudio sugiere que un estilo de vida activo, junto con Dieta Mediterránea, puede reducir el riesgo de desarrollar hígado graso no alcohólico, en pacientes mayores con síndrome metabólico. Estos resultados deberán ser corroborados en futuros ensayos clínicos.

Role of Dietary Flavonoid Compounds in Driving Patterns of Microbial Community Assembly

- Ivey KL, Chan AT, Izard J, Cassidy A, Rogers GB, Rimm EB.
- MBio. 2019 Sep 24;10(5). pii: e01205-19.
- doi: 10.1128/mBio.01205-19.
- #transversal #microbiota #flavonoides

Los compuestos de tipo flavonoides se encuentran en la dieta principalmente en alimentos de origen vegetal y se han relacionado con efectos beneficiosos para la salud cardiovascular y otras enfermedades crónicas. Se ha observado que estos compuestos pueden modular el metabolismo de la microbiota gastrointestinal, sin embargo, aún no se conoce en detalle su papel.

En este estudio los investigadores analizan datos de consumo de alimentos de más de 240 hombres sanos para evaluar el efecto de los flavonoles de la dieta en la microbiota. Tras el análisis se identificaron 6 subclases de comunidades microbianas que se asociaban única e independientemente con 6 subtipos de flavonoides. El vino tinto, por su elevado contenido en flavanonas, podría estar relacionado con un incremento en la presencia de la bacteria *Eggerthella lenta*.

Estudios en laboratorio

▪ Modelos animales

Resveratrol treatment improves the altered metabolism and related dysbiosis of gut programed by prenatal high-fat diet and postnatal high-fat diet exposure.

- Huang YC, Huang LT, Sheen JM, Hou CY, Yeh YT, Chiang CP, Lin IC, Tiao MM, Tsai CC, Lin YJ, Chen CC, Tain YL, Yu HR.
- J Nutr Biochem. 2020 Jan;75:108260.
- doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.108260. Epub 2019 Oct 27.
- #invivo #animales #resveratrol #vino #microbiota #dieta #grasas #metabolismo #perinatal

Una dieta rica en grasas antes y durante el embarazo incrementa el riesgo de la descendencia a sufrir alteraciones metabólicas. El resveratrol es un compuesto bioactivo, presente en las uvas y en el vino tinto, que se ha relacionado con un mejor control metabólico. En este estudio se investiga el efecto de una dieta rica en grasas en la microbiota y el metabolismo de la descendencia, cuándo se consume antes y durante la gestación y cuándo es administrada a las crías, tras el destete.

Para el estudio se utilizaron ratas. Se dividieron en 2 grupos, un grupo tomó pienso estándar y el otro recibió una dieta rica en grasas, antes del apareamiento, durante la gestación y durante la lactancia. Las crías, tras el destete, se dividieron al azar y recibieron o pienso estándar o dieta rica en grasas, de manera que había 4 grupos de animales: 1) crías de madres alimentadas con pienso, y alimentadas con pienso, 2) crías de madres alimentadas con pienso, y alimentadas con dieta rica en grasa, 3) crías de madres alimentadas con dieta rica en grasa, y alimentadas con pienso y 4) crías de madres alimentadas con dieta rica en grasa, y alimentadas con dieta rica en grasa, a partir de este grupo se obtuvo un 5º grupo, en el que los animales fueron suplementados con resveratrol.

Los resultados mostraron que las crías procedentes de madres alimentadas con dieta rica en grasas o que habían sido alimentadas posteriormente con una dieta rica en grasas tenían una microbiota intestinal alterada. Las crías de madres alimentadas con una dieta rica en grasa o que habían recibido una dieta rica en grasas tras el destete tenían un mayor riesgo de obesidad, de presión arterial sistólica elevada e intolerancia a la glucosa. El efecto de la dieta rica en grasas en la microbiota intestinal era diferente según el momento de exposición. Las crías de madres con dieta rica en grasas tenían una menor producción de lactato y una mayor producción de acetato. Mientras que las crías alimentadas con dieta rica en grasas, tras el destete, tenían una menor producción de lactato y propionato. Es decir, la alteración metabólica observada tenía relación con la programación metabólica producida por la dieta materna o pos-destete.

El tratamiento con resveratrol mejoraba los niveles de propionato en plasma en animales cuyas madres habían sido alimentadas con dietas ricas en grasa, o que habían recibido una dieta rica en grasa tras el destete, así como la alteración metabólica y disbiosis.

En este estudio la alteración del metabolismo y de la microbiota producido por una dieta rica en grasas depende de si ha sido consumida por la madre o si se ha consumido por la cría tras el destete. Y el tratamiento con resveratrol mejora algunos de sus efectos.

▪ *Modelos celulares y otros experimentos in vitro*

Resveratrol differentially modulates immune responses in human THP-1 monocytes and macrophages.

- Feng L, Yasmeen R, Schoene NW, Lei KY, Wang TTY
- Nutr Res. 2019 Dec;72:57-69.
- doi: 10.1016/j.nutres.2019.10.003. Epub 2019 Oct 23.
- #invitro #células #resveratrol #sistemaimune

El resveratrol, un compuesto bioactivo presente en cantidades relevantes en el vino tinto y las uvas, se ha relacionado con efectos antiinflamatorios, antioxidantes y anti-cancerígenos. No obstante, hay resultados contradictorios en cuanto a su efecto inflamatorio y a nivel tumoral, *in vitro* e *in vivo*. En este estudio los autores analizan las propiedades inmunomoduladoras del resveratrol, a dosis fisiológicas y farmacológicas, en líneas celulares del sistema inmune, monocitos (HTP-1) y macrófagos (D-HTP-1). Parámetros de estudio: supervivencia celular y proliferación, regulación de genes inflamatorios y producción de citoquinas.

Los resultados mostraron que el resveratrol a concentraciones fisiológicas inhibía la proliferación de los monocitos, mientras que a dosis farmacológicas se estimulaba su apoptosis, los monocitos eran mucho más sensibles a las dosis de resveratrol (efecto sobre el ciclo celular). En cuanto a la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, se observaba un papel dual, en los monocitos se observaba un incremento de la inflamación, mientras que en los macrófagos tenía un efecto antiinflamatorio. Estos resultados coincidían con los obtenidos cuando se evaluaba el efecto del pterostilbeno.

El efecto del resveratrol en la regulación inmunitaria, *in vitro*, depende de la dosis, del tipo celular y también de su fase de crecimiento, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de valorar su utilidad en enfermedades inflamatorias.