

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

Índice

Revisiones	1
Estudios en humanos	6
▪ <i>Estudios de cohortes</i>	6
▪ <i>Estudios de casos y controles</i>	8
Estudios en laboratorio	10
▪ <i>Estudios en modelos celulares</i>	10

Revisiones

Pharmacological basis and new insights of resveratrol action in the cardiovascular system.

- Cheng CK, Luo JY, Lau CW, Chen ZY, Tian XY, Huang Y.
- Br J Pharmacol. 2020 Mar;177(6):1258-1277.
- doi: 10.1111/bph.14801. Epub 2019 Dec 8. Review.
- #revisión #resveratrol #vinotinto #saludcardiovascular

El resveratrol, es un compuesto polifenólico del grupo de los estilbenos, presente en cantidades relevantes en el vino tinto. Aunque este compuesto puede encontrarse en forma *cis* o *trans*, los efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular y la esperanza de vida se han relacionado con la forma *trans* (*trans*-3,40,5-trihidroxiestilbeno). Esta revisión: 1) repasa los efectos cardioprotectores del resveratrol, sobre la longevidad, el metabolismo energético, resistencia al estrés, como mimético del ejercicio, en la regulación de los ciclos circadianos y de la microbiota intestinal, 2) analiza en detalle el efecto cardioprotector del resveratrol por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, anti-proliferativas y antiangiogénicas (formación de nuevos vasos sanguíneos) y 3) recoge los resultados controvertidos/inconsistencias en relación al resveratrol y posibles efectos negativos.

El resveratrol comienza a ser popular por sus efectos en la salud cardiovascular en 1992, a raíz de la descripción de la "Paradoja Francesa", que asociaba el consumo regular y moderado de vino tinto con una menor incidencia de enfermedad cardiovascular en la población francesa, cuya dieta se caracteriza por un consumo elevado de grasas saturadas. El resveratrol puede activar el enzima sirtuina 1 (SIRT1), una desacetilasa, que parece tener una función clave en el proceso de envejecimiento, por lo que el resveratrol es un potencial agente anti-envejecimiento. El envejecimiento es un común denominador en enfermedades crónicas que han mostrado responder de forma favorable a la intervención con resveratrol: enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensión, enfermedad de Alzheimer, enfermedades hepáticas y renales y el cáncer.

- Resveratrol y salud cardiovascular: una vez consumido el resveratrol puede alcanzar el torrente sanguíneo y ser absorbido por las células del endotelio vascular. También puede actuar en células del sistema inmune (monocitos y macrófagos) regulando la inflamación, en las células del músculo liso vascular, regulando su proliferación y apoptosis, y en las células cardíacas reduciendo el estrés oxidativo.
- Resveratrol y longevidad: el resveratrol ha incrementado la esperanza de vida en varios modelos animales. Este proceso parece estar relacionado con la capacidad del resveratrol para activar la SIRT1. La activación de la SIRT1 se va reduciendo progresivamente con el envejecimiento.
- Resveratrol y el metabolismo energético: el resveratrol puede regular la actividad de la AMPK, una molécula clave en el metabolismo energético, actúa como sensor del nivel de energía, si el nivel de energía es bajo, activa la obtención de ATP, la "moneda energética" del organismo. El resveratrol también puede favorecer el funcionamiento de las mitocondrias, la función principal de estos orgánulos es el metabolismo energético. Puede favorecer la formación de nuevas mitocondrias o impedir su elongación, pero también puede reducir la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la mitocondria, mejorando la homeostasis energética y reduciendo el estrés oxidativo.
- Resveratrol y resistencia al estrés: el envejecimiento deriva progresivamente en un mayor estrés en el organismo. Cuando los niveles de ROS son elevados, se produce estrés oxidativo estrechamente relacionado con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. El resveratrol, por sus propiedades antioxidantes disminuye el impacto de este estrés. Puede favorecer la expresión de genes codificantes para enzimas del sistema antioxidante, por diferentes vías. Por otro lado, la activación de la SIRT1 por parte del resveratrol favorece la vasodilatación debido a la acción del óxido nítrico y una menor inflamación, al reducir el acúmulo de ROS.
- Resveratrol como mimético del ejercicio: el ejercicio físico regular tiene un efecto positivo a nivel cardiometabólico y reduce el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. El resveratrol se ha considerado un "mimético del ejercicio", porque tiene un efecto similar, protegiendo el sistema circulatorio.

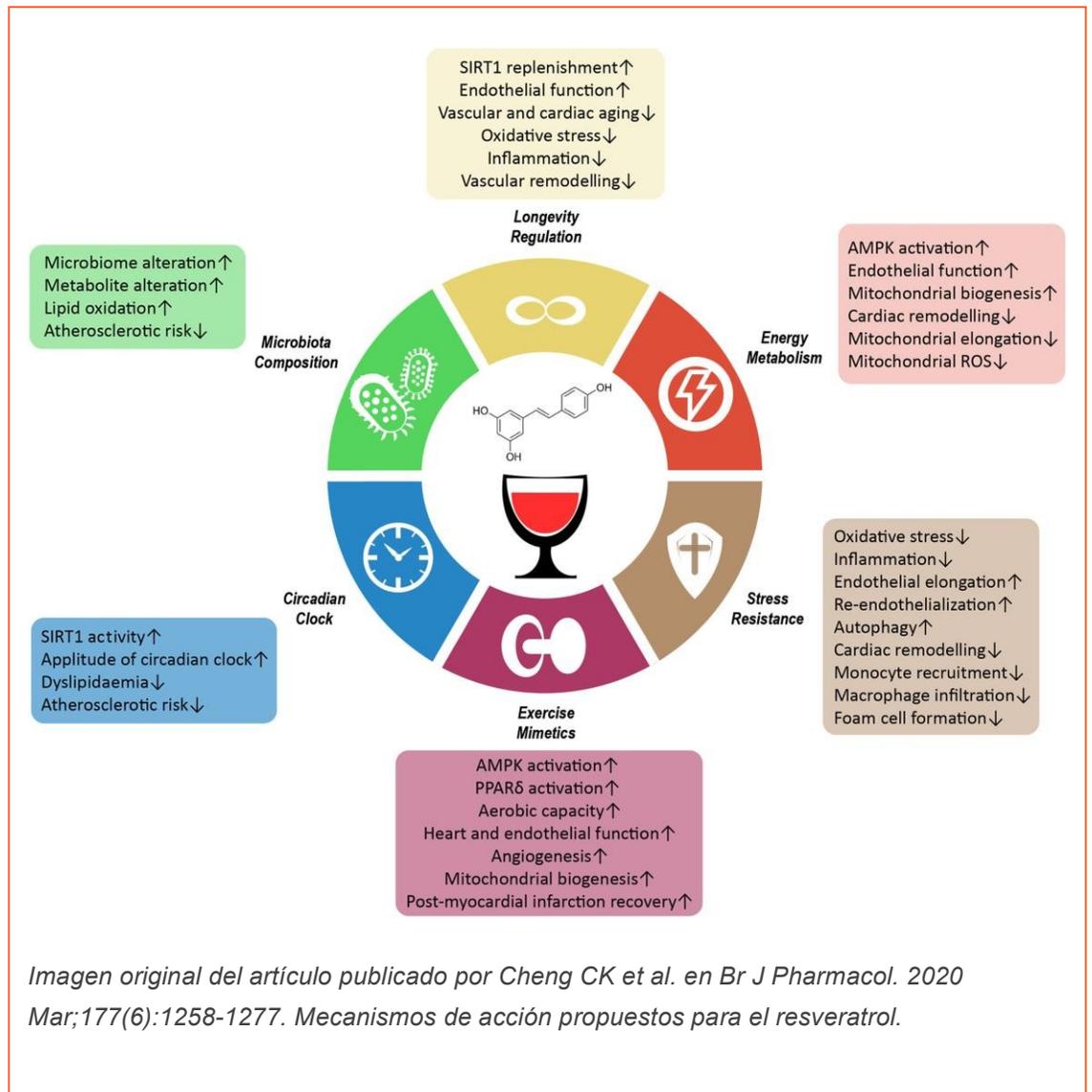


Imagen original del artículo publicado por Cheng CK et al. en *Br J Pharmacol.* 2020 Mar;177(6):1258-1277. Mecanismos de acción propuestos para el resveratrol.

- Resveratrol y los ritmos circadianos: el organismo humano presenta ritmos circadianos, que responden a los ciclos de luz-oscuridad, cambios en el fotoperiodo pueden dar lugar a desregulaciones, por ejemplo, en la expresión de genes. El resveratrol activa a la SIRT1 y este enzima es clave para la función de los genes CLOCK, que son los principales encargados de mantener los ritmos circadianos. Un ritmo circadiano alterado se asocia con un mayor riesgo cardiovascular. El resveratrol podría favorecer la regulación del ciclo circadiano, por lo que son necesarios más estudios que evalúen esta función.

- Resveratrol y microbiota: la alteración de la microbiota se ha asociado con el desarrollo de numerosas enfermedades crónicas y el envejecimiento también parece tener un impacto en las bacterias que la componen. Estudios en modelos animales han observado mejoras en la microbiota tras la suplementación con resveratrol, estos cambios podrían minimizar la producción de compuestos asociados con un incremento del riesgo cardiovascular. No obstante, son necesarios un mayor número de estudios al respecto.

De cara al futuro, es necesario realizar estudios que permitan entender con más detalle el mecanismo de acción del resveratrol, para completar el conocimiento sobre su efecto en los humanos y las diferencias con los resultados obtenidos en modelos preclínicos, en animales o *in vitro*.

Protective effects of polydatin on multiple organ ischemia-reperfusion injury.

- Sun Z, Wang X.
- Bioorg Chem. 2020 Jan;94:103485.
- doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103485. Epub 2019 Dec 4. Review.
- #revisión #polidatina #vinotinto #polifenoles #saludcardiovascular

La polidatina es un compuesto bioactivo, presente en la hierba *Polygonum cuspidatum*, pero también en alimentos como el vino tinto, las uvas o los cacahuets. Es un derivado del resveratrol, un glicósido (*3,4,5-trihydroxystilbene-3-β-mono-D-glucoside*). Sus efectos son similares a los del resveratrol, se ha relacionado efectos diversos en la salud humana: antiinflamatorio, antioxidante, anti-isquémico, antiapoptótico, regulador de los lípidos sanguíneos, entre otros. Esta revisión repasa la evidencia obtenida a partir de estudios que analizan el efecto de la polidatina en la lesión por isquemia-reperusión, a nivel cardiaco, pulmonar, renal, gastrointestinal y de sistema nervioso central.

En base a la evidencia disponible la polidatina mejora la lesión por isquemia-reperusión en distintos órganos. Su mecanismo de acción no está completamente definido, parece actuar a través de diferentes vías, mejorando el estado de inflamación, de oxidación y regulando la actividad de vías de señalización relacionadas con la función mitocondrial, la autofagia y muerte celular. Conocer con mayor detalle el mecanismo de acción de la polidatina es de interés dado su potencial.

Estudios en humanos

▪ *Estudios de cohortes*

Longitudinal association of changes in diet with changes in body weight and waist circumference in subjects at high cardiovascular risk: the PREDIMED trial.

- Konieczna J, Romaguera D, Pereira V, Fiol M, Razquin C, Estruch R, Asensio EM, Babio N, Fitó M, Gómez-Gracia E, Ros E, Lapetra J, Arós F, Serra-Majem L, Pintó X, Toledo E, Sorlí JV, Bulló M, Schröder H, Martínez-González MA.
- Int J Behav Nutr Phys Act. 2019 Dec 27;16(1):139.
- doi: 10.1186/s12966-019-0893-3.
- #estudiodecohortes #DietaMediterránea #vinotinto #pesocorporal #perímetrodecintura

La dieta y la composición corporal están estrechamente vinculadas. El consumo de algunos alimentos en población adulta, no obesa, se ha relacionado directamente con un mayor peso corporal y con un mayor porcentaje graso, sin embargo, se desconoce si su consumo produce el mismo efecto en población mayor con riesgo cardiovascular elevado. En este estudio se analiza cómo los cambios en la dieta de población mayor con riesgo cardiovascular elevado afectan al peso corporal y al perímetro de cintura, un indicador de riesgo cardiovascular.

7009 voluntarios del estudio PREDIMED, de entre 55 y 70 años, con riesgo cardiovascular elevado, participaron en el estudio. Se evaluaron los cambios en la dieta, en el consumo de alimentos específicos, en el peso y el perímetro de cintura, tras aproximadamente 5 años de seguimiento. Para conocer la dieta de los participantes se utilizó un cuestionario de frecuencia de consumo, que recogía información sobre 137 alimentos/grupos de alimentos.

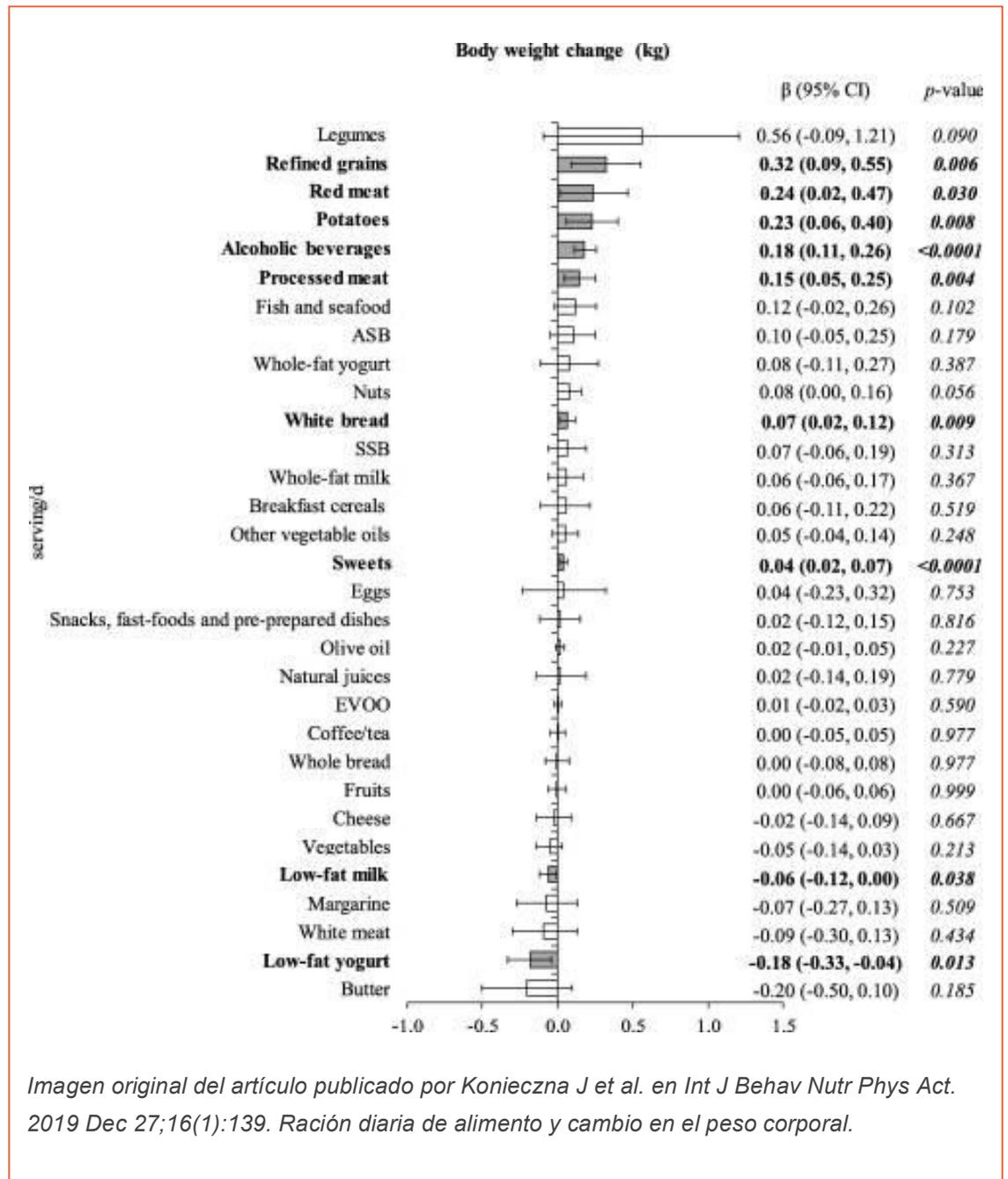


Imagen original del artículo publicado por Konieczna J et al. en *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2019 Dec 27;16(1):139. Ración diaria de alimento y cambio en el peso corporal.

Los resultados mostraron un incremento en el peso corporal de participantes que habían aumentado su ingesta de cereales refinados, carne roja, patatas, bebidas, carne procesada, pan blanco y dulces. Por el contrario, se observaba una reducción del peso corporal cuando aumentaba el consumo de yogur y leche desnatados. El perímetro de cintura aumentaba anualmente con el incremento en el consumo de snacks, de comida rápida, comida precocinada, carne procesada, bebidas y dulces, mientras que disminuía con ingestas superiores de verduras y frutos secos.

Cuando se tuvo en cuenta el tipo de bebida consumida se observaron resultados similares. Estudios previos han observado incrementos en el peso corporal asociados con un consumo elevado sin embargo, un consumo bajo-moderado de vino se ha relacionado con un efecto protector.

En un futuro sería de interés realizar estudios que confirmen estos resultados utilizando técnicas de análisis de composición más precisas y que también permitan conocer el efecto de una intervención dietética en su conjunto, además del efecto del consumo de un alimento o grupo de alimentos concreto, lo que facilitará elaborar recomendaciones alimentarias a nivel poblacional.

▪ *Estudios de casos y controles*

Plasma inflammatory biomarkers and modifiable lifestyle factors associated with colorectal cancer risk.

- Kim J, Lee J, Oh JH, Chang HJ, Sohn DK, Shin A, Kim J.
- Clin Nutr. 2019 Dec 13. pii: S0261-5614(19)33173-5.
- doi: 10.1016/j.clnu.2019.12.005. [Epub ahead of print]
- #estudiodecasosycontroles #estilodevida #cáncercolorrectal #inflamación #Corea

La inflamación crónica tiene un papel clave en el desarrollo del cáncer colorrectal. Estudios previos han descrito biomarcadores de inflamación que podrían utilizarse como indicadores de su pronóstico, pero la evidencia es limitada. En este estudio los investigadores analizan las asociaciones entre el riesgo de cáncer colorrectal, los biomarcadores plasmáticos de inflamación (factor de crecimiento insulínico tipo 1, IGF-1; receptor 2 del factor de necrosis tumoral soluble, sTNFR-2; y la interleuquina-8, IL-8) y los factores de estilo de vida modificables (índice de masa corporal, IMC; IMC antes de la enfermedad, hábito tabáquico, nivel de consumo de bebidas, actividad física, dieta y su puntuación en el índice inflamatorio dietético; DII). Los autores creen que cuando los niveles de estos biomarcadores de inflamación están elevados el riesgo de cáncer colorrectal se incrementa y que pueden ser modulados por intervenciones en el estilo de vida.

Para evaluar esta hipótesis los investigadores diseñaron un estudio de casos y controles, que incluyó a 697 pacientes con cáncer colorrectal (casos) y 1845 controles, sin esta enfermedad. Se analizaron los biomarcadores de inflamación en plasma (IGF-1, sTNFR-2, IL-8) y se recogió información sobre su estilo de vida.

Los resultados mostraron que los pacientes con cáncer colorrectal tenían niveles más elevados de dos de los biomarcadores inflamatorios, sTNFR-2 e IL-8. Por otro lado, los tres biomarcadores de inflamación se asociaban con un mayor riesgo de cáncer colorrectal (IGF-1 OR 1,39; IC 95% 1,02-1,89, P trend= 0,018; sTNFR-2 OR 2,14; IC 95% 1,59-2,90, P trend <0,001; IL-8 OR 1,95 IC 95% 1,43-2,66, P trend <0,001). Aquellos participantes que mantenían un buen nivel de actividad física regular y una dieta con perfil más antiinflamatorio, tenían menores concentraciones plasmáticas de los biomarcadores de inflamación. No se observó una asociación con el nivel de consumo..

Por lo tanto, los resultados del estudio confirman que, en población coreana, estos biomarcadores de inflamación están elevados en pacientes con cáncer colorrectal y que sus niveles responden a factores modificables del estilo de vida, especialmente a la actividad física y una dieta antiinflamatoria. Sería de interés disponer de nuevos

estudios, que permitan conocer el mecanismo por el que intervienen estos marcadores de inflamación en el riesgo de cáncer colorrectal y que repliquen estos resultados, para en base a ellos pautar intervenciones sobre el estilo de vida, que permitan reducir los niveles de estos biomarcadores de inflamación, y por ende disminuir el riesgo de cáncer colorrectal.

Estudios en laboratorio

▪ *Estudios en modelos celulares*

The wine polyphenol resveratrol modulates autophagy and induces apoptosis in MOLT-4 and HL-60 human leukemia cells.

- Siedlecka-Kroplewska K, Wozniak M, Kmiec Z.
- J Physiol Pharmacol. 2019 Dec;70(6).
- doi: 10.26402/jpp.2019.6.02. Epub 2020 Feb 19.
- #células #resveratrol #vinotinto #leucemia #cáncer

El resveratrol es un compuesto presente en cantidades relevantes en el vino tinto, que se ha relacionado con efectos positivos en la salud. El resveratrol ha demostrado, en estudios experimentales, tener efectos anticancerígenos, por ejemplo, en modelos celulares utilizados para el estudio del cáncer, el resveratrol es capaz de estimular la muerte de estas células (apoptosis) y su eliminación a través de un proceso conocido como autofagia. En este estudio los investigadores analizan si el resveratrol puede regular estos dos procesos, la apoptosis y la autofagia, en dos modelos celulares de leucemia (células de leucemia linfoblástica humana MOLT-4 y células de leucemia promielocítica HL-60).

Los resultados muestran que el resveratrol puede regular la autofagia y estimular la apoptosis en ambos tipos celulares. El mecanismo molecular concreto por el que se produce este efecto no está claro. Pero el uso de compuestos capaces de regular la autofagia podría ser útil en el tratamiento de cáncer, por lo que en el futuro será clave realizar más investigaciones en este campo, y considerar al resveratrol como un posible candidato para su desarrollo.