

# **LOS COMPONENTES DEL VINO Y SUS EFECTOS BENEFICIOSOS PARA LA SALUD HUMANA**

VII CONGRESO LATINOAMERICANO DE VITICULTURA Y ENOLOGIA

Mendoza - Argentina - 28 de Noviembre al 3 de Diciembre de 1999

Federico Leighton\* & Inés Urquiaga

\*Profesor Titular, Director Programa Bases Moleculares de las Enfermedades Crónicas.

\*\* Jefe Unidad de Información y Comunicación, Proyecto Ciencia Vino y Salud.

Facultad de Ciencias Biológicas  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Casilla 114-D, Santiago, Chile.  
Fono-Fax: 56-2-2222577  
e-mail: [fleighto@genes.bio.puc.cl](mailto:fleighto@genes.bio.puc.cl).

## **EVIDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS BENEFICIOS DEL VINO**

La asociación inversa entre riesgo de enfermedad coronaria y consumo de alcohol es hoy un hecho bien establecido a través de numerosos estudios epidemiológicos (Blackwelder, 1980; Klatsky, 1990; Rimm, 1991). En general, se encuentra una disminución del riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria de aproximadamente 30% a 40%, y de 10% a 20% para mortalidad general, en bebedores moderados hombres o mujeres (Doll, 1994; Fuchs, 1995; Klatsky, 1995; Keil, 1997; Yuan, 1997; Renaud, 1998; Gaziano, 1999).

La relación entre consumo de alcohol y mortalidad muestra una curva clásicamente designada como curva en J o en U, para indicar que tanto quienes se abstienen como quienes consumen en exceso tienen mayor mortalidad.

Poikolainen reitera en una revisión que el consumo moderado, estimado en una copa o vaso al día (se estima equivalente a 11 g de etanol) es el óptimo, aún cuando hay dificultad en la determinación del consumo diario.

Recientemente se ha demostrado también, una asociación tipo U o J para consumo moderado de alcohol y riesgo de infarto cerebral debido a aterosclerosis en hombres. El beneficio se percibe con consumos tan bajos como un trago a la semana. Consumos mayores, de un trago al día, no aumentan el efecto protector (Bergen, 1999).

La Paradoja Francesa puso al vino en una categoría especial. El vino es un componente esencial de la dieta mediterránea y puede ser uno de los factores responsables de la baja incidencia de enfermedad coronaria en las poblaciones mediterráneas (Renaud, 1992; Renaud, 1994). Varios estudios han analizado las posibles explicaciones de la paradoja francesa y el efecto de la dieta mediterránea (De Lorgeril, 1994; De Lorgeril, 1999). Renaud y Ruf muestran que la correlación entre mortalidad coronaria y el consumo de diferentes alimentos, en un conjunto de 21 países, es mucho más fuerte para el vino (correlación  $-0.87$   $P < .001$ ) que para otros componentes como verduras y grasas vegetales. Por otra parte, la correlación positiva para grasas derivadas de productos lácteos es alta ( $0.66$   $P < .001$ ). O sea, estos autores priorizan el papel del vino sobre el de frutas y verduras, fuentes también de antioxidantes naturales (Renaud, 1994).

Diferentes criterios se han utilizado para determinar los países a utilizar en estudios de correlación entre mortalidad coronaria y alimentos, incluyendo bebidas alcohólicas. Criqui y Ringel estimaron necesario comparar países con desarrollo económico similar, y así eligen 21 países desarrollados. Sus conclusiones confirman las de otros autores que señalan que el consumo de alcohol, particularmente de vino, correlaciona con menor mortalidad coronaria (Criqui, 1994).

El año 1995 Gronbaek y colaboradores publicaron un estudio realizado en Copenhague (Copenhagen City Heart Study) en una muestra de 6051 hombres y 7234 mujeres, de 30 a 79 años. En contraste con los estudios de otros que mostraron asociaciones entre consumo de vino y alcohol, y el riesgo de muerte por enfermedad coronaria, estos autores muestran que el consumo de vino, no de cerveza ni de alcoholes destilados, se asocia a menor mortalidad por enfermedad cardiovascular, menor mortalidad por enfermedad cerebrovascular, y menor mortalidad en general (Gronbaek, 1995). Análisis previos han mostrado reticencia en la interpretación de los datos epidemiológicos que muestran una mejor asociación entre el consumo de alcohol en particular vino tinto, y beneficios para la salud (Klatsky, 1993).

Klatsky et al, en un trabajo mas reciente, muestran que todas las bebidas alcohólicas poseen efecto protector para la enfermedad cardiovascular, siendo el vino el mas efectivo (Klatsky, 1997).

Renaud et al recientemente concluyen que la ingesta moderada de vino (2-5 vasos al día) se asocia con un 24-31% de reducción de la mortalidad general. La reducción en la mortalidad resulta de menos muertes por enfermedad cardiovascular y cancer (Renaud, 1998).

Si bien los datos de los estudios epidemiológicos sustentan un efecto protector de causalidad del alcohol sobre la enfermedad cardiovascular, estos tienen ciertas limitaciones. Cuando se utilizan datos tomados de la simple observación no es posible independizarse completamente de los confundidores. Se ha discutido como un problema en estos estudios, el que en algunos casos se haya tomado como punto de comparación a los abstemios, ya que estos podrían ser abstemios simplemente porque son enfermos.

Un estudio reciente de Tjonneland et al muestra que el beber vino está asociado con la ingesta de una dieta saludable (Tjonneland, 1999). Es decir la preeminencia del vino sobre las demás bebidas alcohólicas podría deberse a componentes específicos del vino, pero también podrían ser por diferencias en el patrón de consumo o por otros factores de riesgo que no hayan sido considerados para el ajuste de los datos. En este estudio la ingesta de vino está asociada con una mayor ingesta de frutas, pescado, vegetales y el uso de aceite de oliva, una dieta mas saludable que también se correlaciona con una menor mortalidad cardiovascular.

En consecuencia, se hacen cada vez mas importantes los estudios bioquímicos con el fin de establecer los mecanismos moleculares por los cuales componentes particulares del vino protegen de la enfermedades cardiovasculares. Así mismo, estudios de intervención en los cuales se eliminen los confundidores serán necesarios para demostrar los efectos beneficiosos del consumo moderado de vino en la salud humana.

## **MECANISMOS BIOLÓGICOS: ESTUDIOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS**

Se han propuesto básicamente tres mecanismos para explicar la menor enfermedad cardiovascular de los consumidores regulares y moderados de vino. Dos de ellos se deben principalmente al alcohol: uno mediado por la acción del alcohol sobre los

niveles de lipoproteínas presentes en la sangre y el otro mediado por su influencia sobre la coagulación sanguínea. El tercer mecanismo estaría mediado por la capacidad de los componentes antioxidantes del vino de proteger de la oxidación las partículas de lipoproteínas de baja densidad de acuerdo con la hipótesis oxidativa de aterogénesis. Es decir este mecanismo se explica por los componentes polifenólicos del vino tinto.

### **Efecto del Alcohol**

Entre los efectos bioquímicos y celulares del alcohol, varios han sido propuestos para justificar el papel antiaterogénico de las bebidas alcohólicas. Entre ellos están, el papel del alcohol como elevador de los niveles de colesterol HDL en el plasma, la disminución de los niveles de colesterol LDL y la disminución de la coagulación de la sangre por un mecanismo antitrombótico (Seigneur, 1990; Renaud, 1992, Gaziano, 1999).

A nivel de coagulación, el consumo de alcohol y vino es antiaterogénico. Renaud y de Lorgeril al proponer la paradoja francesa, presentan resultados que sugieren que cambios hemostáticos pueden explicar buena parte del fenómeno (Renaud, 1992). Esencialmente, se observa que el alcohol disminuye la reactividad plaquetaria. Una interesante extensión de la relación entre consumo de alcohol y alteraciones de la coagulación es la respuesta paradójica que se produce en bebedores exagerados al cesar bruscamente el consumo. En estos casos hay una elevación de la mortalidad que se atribuye a un rebote de activación de plaquetas; este fenómeno no se observa en quienes han consumido vino, y Ruf y colaboradores sugieren que los taninos del vino (procianidinas) son capaces de controlar el rebote de actividad plaquetaria al cesar el consumo de alcohol (Ruf, 1995). El efecto de bebidas alcohólicas sobre las plaquetas no parece deberse sólo al alcohol, ya que el vino es más eficiente que el alcohol puro, un efecto que inicialmente se atribuyó a los taninos (Seigneur, 1990; Demrow, 1995).

La coagulación sanguínea depende también de los llamados factores fibrinolíticos. Estos factores son modificados por la actividad del endotelio vascular. Se ha demostrado que vino, cerveza y alcoholes destilados por igual, a niveles de alcoholemia inferiores a 0.5 g/l, activan el sistema fibrinolítico disminuyendo la tendencia a coagular (Hendriks, 1994). Se encontró también una asociación entre consumo moderado de alcohol y

concentración plasmática del activador de plasminógeno endógeno de tipo tisular (Ridker, 1994).

### **Efecto de los compuestos polifenólicos del vino.**

Los polifenoles son un gran grupo de compuestos presentes en la naturaleza que poseen anillos aromáticos con sustituyentes hidroxilos. Estos compuestos son en su mayoría potentes antioxidantes necesarios para el funcionamiento de las células vegetales; que se encuentran en frutas y verduras, por ejemplo, manzanas y cebollas, y en bebidas como té y vino (Kinsella, 1993).

La Hipótesis Oxidativa de Aterogénesis (Steinberg, 1989) permite explicar numerosas observaciones sobre factores de riesgo y sobre relaciones entre nutrición y arterioesclerosis. Propone esencialmente que el proceso de aterogénesis se desencadena cuando en la pared arterial, en el subendotelio, macrófagos captan descontroladamente lipoproteínas de baja densidad (LDL), ricas en colesterol, transformándose en células espumosas que se acumulan. En el espacio subendotelial los macrófagos captan LDL, pero, en lo que es central a esta hipótesis, sólo captan LDL previamente oxidadas. Las captan porque estas células tiene receptores específicos, llamados receptores de aseo o receptores multiligandos (Krieger, 1994). Se desarrolla así, la placa o ateroma, elemento central en la lesión vascular arterioesclerótica.

En cada partícula de LDL, junto a una molécula de proteína muy grande, hay aproximadamente 1700 moléculas de colesterol y 2700 de ácidos grasos de los cuales la mitad son ácidos grasos poliinsaturados. Para evitar la oxidación, cada partícula LDL protege sus casi 5000 moléculas lipídicas con sólo 6 moléculas de  $\alpha$ -tocoferol y cantidades mucho menores de carotenoides y otros antioxidantes.

Cuando los antioxidantes de las LDL se agotan, los ácidos grasos se fragmentan y oxidan produciendo daño en la proteína de la partícula. El daño de la proteína modifica sus cargas de superficie y se hace "reconocible" por los receptores de aseo de los macrófagos, y, simultáneamente, irreconocible a los receptores para LDL nativa o no oxidada presentes en general en todas las células, con excepción de los macrófagos.

Está demostrado, que el vino tiene propiedades antioxidantes y que estas se deben a sus componentes polifenólicos, el vino libre de polifenoles pierde dicha actividad (Abu-amsha, 1996). El contenido total de polifenoles de un vino correlaciona directamente con su capacidad antioxidante (Rice-Evans, 1997; Sato, 1998).

Por otro lado, está también completamente demostrado que los componentes fenólicos del vino inhiben la susceptibilidad de las LDL a la oxidación, *in vitro*. (Kinsella,1993; Vinson,1995; Frankel,1995; Abu-Amsha, 1996; Caldu 1996; Hurtado 1997).

Estudios *in vivo* de consumo agudo demuestran que la ingestión de vino tinto está asociada a un aumento de la capacidad antioxidante del plasma, (Whitehead, 1995; Maxwell,1996; Serafini 1998).

En estudios de intervención en humanos, de consumo moderado de vino tinto de mediano plazo, se ha demostrado una menor susceptibilidad de las LDL a la oxidación en voluntarios que habían bebido vino (Kondo, 1994; Fuhrman,1995; Nigdikar SV, 1998). Es decir, el consumo regular de vino tinto aumenta la resistencia de las LDL a la oxidación, constituyendo una muy buena evidencia para explicar el efecto del vino según la hipótesis oxidativa de aterogénesis.

### **Estudio de intervención**

A la luz de estas evidencias nosotros realizamos un estudio de intervención en humanos con la intención de evaluar los cambios bioquímicos y fisiológicos inducidos por dietas ricas o pobres en antioxidantes naturales y el efecto adicional de la suplementación con vino (Leighton, 1999). El estudio se realizó en dos grupos de 21 hombres. A un grupo se le proporcionó dieta rica en grasas. En la que el 41,4% de las calorías provenían de las grasas, el 17,9 de las proteínas y el 40,7% de los carbohidratos. Esta dieta consideró el consumo de 240 g diarios de frutas y verduras. Al otro grupo, en tanto, se le proporcionó una dieta tipo mediterránea. En ella solo un 25,5% de sus calorías provenían de las grasas, un 16,7% de las proteínas y un 57,5% de los carbohidratos. Este grupo consumió 675 g al día de frutas y verduras, grasa monoinsaturada en aceite de oliva –de hecho el 53,1% de los ácidos grasos eran monoinsaturados-, consumió menos carnes rojas y más pescado y pollo que el otro grupo.

El estudio duró 90 días. Durante treinta días los voluntarios consumieron sus dietas respectivas. Luego, entre el día 31 y 60 ambos grupos consumieron, además de su dieta, una porción diaria de 240 ml de vino tinto. En los treinta días siguientes se suprimió el vino y se mantuvieron las dietas. Los participantes permanecieron bajo estricta vigilancia médica y nutricional. A los 0, 30, 60, y 90 días, a cada individuo, se le realizó un chequeo médico y se le tomó muestras de sangre y orina. Se estudiaron aproximadamente 350 variables distintas en cada tiempo. Evaluamos, entre otros, capacidad antioxidante del plasma, polifenoles plasmáticos, daño oxidativo al DNA y función endotelial. En general los resultados obtenidos muestran que tanto el consumo de frutas y verduras, como el consumo moderado de vino es beneficioso para la salud. Y que una dieta rica en grasas induce un aumento en el estrés oxidativo.

Los valores obtenidos para la capacidad antioxidante total del plasma, medida como TAR, se muestran en la **Tabla 1**. En el grupo dieta tipo mediterránea, TAR aumenta a los 30 días por efecto de la dieta en un 28%, y luego de la suplementación con vino, a los 60 días, en un 56% respecto al día 0. En el grupo dieta rica en grasas, se observa un aumento solo luego de la suplementación con vino de un 23% sobre los valores basales.

Comparando ambos grupos, los valores para el grupo dieta tipo mediterránea son mayores que los del grupo dieta rica en grasas, en un 29%, 37% y 31% a los días 30, 60 y 90, respectivamente ( $p < 0.003$ ). Claramente la dieta tipo mediterránea induce un aumento en la capacidad antioxidante del plasma. Por otro lado la suplementación con vino aumenta la capacidad antioxidante del plasma tanto en el grupo dieta mediterránea como en el grupo dieta rica en grasas.

Analizamos los polifenoles plasmáticos por HPLC utilizando simultáneamente un detector electroquímico y un detector de arreglo de diodo, y estándares conocidos. En la **Figura 1** se muestra la suma de algunos polifenoles identificados o detectados en plasma, para ambos grupos a distintos intervalos de tiempo. El grupo de polifenoles considerados son rutina, quercetina, ácido protocatecuico y pico 4 (aun no identificado) expresados como  $\mu\text{mol}$  equivalentes de rutina. Estos no son los únicos que presentan cambios, pero son los que hemos analizado por el momento.

El contenido de polifenoles plasmáticos es mayor en el grupo dieta mediterránea a los 30 y 90 días ( $p < 0.05$ ), mientras que a los 60 días, es decir luego de la suplementación con vino, se observa un aumento en ambos grupos alcanzando valores similares.

Los resultados muestran que la dieta tipo mediterránea aumenta el contenido de polifenoles en el plasma. Por otro lado la suplementación con vino aumenta el contenido de polifenoles plasmáticos en ambos grupos

El daño oxidativo al DNA se evaluó midiendo el contenido de 8-hidroxideoxiguanosina en DNA de leucocitos de sangre periférica. El nivel de 8-OHdG en ambos grupos a distintos tiempos se muestra en la **Figura 2**.

Los resultados indican que una dieta rica en grasas induce daño oxidativo al DNA mientras que la dieta tipo mediterránea protege al DNA. Los niveles de 8-OHdG detectados en el grupo dieta mediterránea son menores que en el grupo dieta rica en grasas a los 30 días ( $p < 0,05$ ). Por otro lado durante el período de suplementación con vino, los valores obtenidos a los 60 días en ambos grupos son estadísticamente iguales. Es decir con ambas dietas, el consumo de vino lleva a niveles de daño oxidativo al DNA muy bajos. En una dieta rica en grasas el consumo moderado de vino previene el daño oxidativo al DNA inducido por la dieta. En una dieta de tipo mediterránea el consumo moderado de vino confiere una protección adicional.

La función endotelial se midió como la vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial. Los resultados se expresaron como el porcentaje del cambio en el diámetro de la arteria braquial al minuto, luego de una oclusión arterial de cinco minutos en el antebrazo, en relación a medidas basales, **Tabla 2**.

La reactividad vascular mediada por el flujo es distinta entre los grupos durante el período sin vino. Después de la suplementación con vino las diferencias desaparecen. El grupo dieta rica en grasas muestra una completa pérdida de la reactividad vascular durante el período sin vino. La suplementación con vino revierte esta disfunción, recuperándose y alcanzando valores similares a los del grupo dieta tipo mediterránea.

Aun cuando el grupo dieta tipo mediterránea presenta una reactividad vascular relativamente buena, la suplementación con vino mejora aun mas la función endotelial.

## **COMPONENTES POLIFENOLICOS ANTIOXIDANTES DEL VINO**

La composición del vino es compleja y la mayoría de sus componentes provienen de la uva y del proceso fermentativo. El número de compuestos identificados en el vino ha incrementado enormemente gracias al desarrollo de nuevas tecnologías analíticas. Existen aproximadamente 500 compuestos conocidos presentes en el vino, de los cuales 160 son ésteres.

Los compuestos polifenólicos de la uva se encuentran en la piel, especialmente en las células epidérmicas, en las pepas y en la pulpa. La cantidad y calidad de polifenoles en la uva depende principalmente de la variedad de la vid, del clima, del terreno y de las practicas de cultivo.

Prácticamente todos los compuestos fenólicos del vino vienen de la uva. Tirosool constituye una excepción puesto que se produce durante el proceso de fermentación. El envejecimiento en madera también aporta pequeñas cantidades de polifenoles al vino. En cuanto a la cantidad de compuestos polifenólicos presentes en el vino esta dependerá de su cuantía en la uva y del proceso de vinificación. Los polifenoles, especialmente flavonoides que están presentes en la piel y en las pepas, son extraídos durante la vinificación y su concentración en el vino depende de muchos factores tales como temperatura, tiempo de contacto del mosto con la piel y las pepas, practicas de remontaje y mezclado, concentración de etanol, pH, procedimientos de prensado de la uva, etc. (Infante, 1997).

Los principales constituyentes fenólicos del vino con capacidad antioxidante son: derivados de ácidos fenólicos, ácidos cinamicos y tirosina;, flavonoides, procianidinas y estilbenos (**Figura 3, Figura 4 y Figura 5**).

La concentración total de compuestos polifenólicos en el vino varía entre 1,80 y 4,06 g/L equivalentes en ácido gálico, con un promedio de 2,57 g/L para vino tinto, y de 0,16 a 0.33 g/L, con un promedio de 0.24 g/L, para el vino blanco (Frankel, 1995).

Si bien el contenido de polifenoles en la uva depende de los factores ya mencionados, la diferencia en el proceso de vinificación es la principal razón por la cual los vinos tintos y blancos tienen esta enorme diferencia en la cuantía de polifenoles.

Los estudios de cuantificación y caracterización de los distintos compuestos fenólicos en vino tinto y blanco (**Tabla 3**) muestran que estos están más concentrados en el vino tinto que en el blanco.

Se han empleado distintos métodos para evaluar la capacidad antioxidante de mezclas complejas como vino y de compuestos puros. No existe un método único y los índices obtenidos para una muestra dependen del procedimiento utilizado para evaluarla. Algunos de los índices más utilizados son TRAP, TAR, TAA y ORAC que se expresan en concentraciones referidas a vitamina E usando TROLOX (análogo soluble de vitamina E). La determinación de la capacidad antioxidante realizada *in vitro* nos dan sólo una idea aproximada de lo que ocurre en situaciones complejas *in vivo*. La capacidad antioxidante de una mezcla, no está dada solo por la suma de las capacidades antioxidantes de cada uno de sus componentes, si no que también depende del microambiente y de la interacción de los compuestos entre, donde pueden producirse efectos sinérgicos o inhibitorios.

Otros han evaluado la capacidad antioxidante del vino mediante su efecto sobre la oxidación de las LDL. Frankel y col (1995) estudiaron el efecto de 20 vinos Californianos sobre la oxidación de las LDL *in vitro*. Encontraron que el porcentaje relativo de inhibición de la oxidación de las LDL varía entre 46 y 100% en vinos tinto y entre 3 y 6 % en vinos blanco. Comparados a la misma concentración de fenoles totales (equivalente a 10 uM ácido gálico) los porcentajes de inhibición varían entre 37 y 65 % en vinos tinto y entre 27 y 46 % en blancos. La actividad antioxidante relativa de estos vinos correlaciona con el contenido de fenoles totales ( $r = 0,94$ ).

## **BIODISPONIBILIDAD DE COMPONENTES POLIFENOLES**

La información disponible sobre absorción, biodisponibilidad y metabolismo de polifenoles es actualmente insuficiente. En animales de experimentación se han realizado varios estudios de absorción y metabolización de compuestos aislados (Das y Griffiths, 1969; Das y Sothy, 1971; Griffiths y Smith, 1972; Manach y col.,

1995; Manach y col., 1997; Piskula y Terao, 1998; Morand y col., 1998; Okushio y col., 1999a; 1999b), que han permitido sugerir vías de metabolización para algunos compuestos. Aun cuando la información obtenida en estos estudios es sumamente útil, un enfoque más adecuado desde un punto de vista nutricional, es la administración a humanos de alimentos o bebidas que contienen polifenoles y la posterior identificación de ellos y sus metabolitos en el plasma u orina.

Estudios en humanos muestran que los polifenoles sufren modificaciones bioquímicas en distintos tejidos del organismo. Las modificaciones observadas son glucuronidación, sulfatación, metilación e hidroxilación. Será necesario determinar la acción fisiológica de estos metabolitos con el fin de conocer su función en la prevención de enfermedades.

Es esencial considerar que cada alimento contiene una combinación particular de varios polifenoles, y por lo tanto el efecto antioxidante fisiológico se debe al conjunto de polifenoles más abundantes en ese alimento y más probablemente al conjunto de metabolitos derivados de éstos. Además, se ha observado que la flora intestinal juega un papel importante en la modificación de algunos polifenoles (Pietta, 1998). Por ejemplo se han detectado algunos ácidos mono y dihidroxibenzoicos en orina, luego de la ingestión de té verde, los que representaban un 15% del material ingerido (Pietta, 1998). Se ha sugerido que estos ácidos fenólicos serían generados por acción de la flora bacteriana intestinal sobre compuestos como catequina y quercetina. La modificación consistiría en la ruptura del anillo benzopiránosico por enzimas producidas por microorganismos de origen intestinal humano (Das y Griffiths, 1969; Winter y col., 1989).

### **Ácidos Fenólicos (Ácido Gálico)**

El ácido gálico es uno de los compuestos monoméricos más abundantes en vino tinto, 65-126 mg/L. Sin embargo, en vino blanco varía entre 4-11 mg/L (Frankel, 1995). Proviene principalmente de la hidrólisis de ésteres de flavonoides presentes en la piel y en las pepas de las uvas.

En el estudio de Frankel y col (1995) la actividad antioxidante relativa de los 20 vinos Californianos correlaciona con la concentración de ácido gálico con un valor de r

de 0,92 ( $p < 0,001$ ). Su capacidad antioxidante medida como TEAC, actividad antioxidante equivalente Trolox es de 3,01 mmol/L (Miller, 1995).

Se le ha demostrado actividad antimutagénica utilizando el test de Ames (Hour, 1999) y presenta acción protectora sobre el daño hepático inducido por tetracloruro de carbono (Kanai, 1998).

Zong et al estudiaron el comportamiento metabólico del ácido gálico luego de su administración oral en ratas. Encontraron que éste permanecía en la sangre por al menos 6 horas, y que más de la mitad era metabolizado a ácido 4-O-metil gálico, luego ambos son excretados por la orina (Zong, 1999)

En el estudio de intervención realizado en nuestro laboratorio, se encontró ácido gálico en el plasma de los voluntarios, luego de hidrólisis ácida del plasma.

### **Acidos Cinámicos (Acido Cafeico, Acido Ferúlico y Acido p-Cumarico)**

El ácido cafeico está en concentraciones relativamente bajas tanto en vino tinto (5-13 mg/L) como en blanco (1-4 mg/L) (Frankel, 1995). Es producto de la hidrólisis del ácido caftárico, siendo la inducción de la hidrólisis en la uva dependiente de la exposición al sol (Price, 1994).

En el estudio de Frankel y col (1995) la actividad antioxidante relativa de los 20 vinos Californianos correlaciona con la concentración de ácido cafeico con un valor de r de 0,63 ( $p < 0,002$ ). Su capacidad antioxidante medida como TEAC, actividad antioxidante equivalente Trolox es de 1,3 mmol/L (Rice-Evans, 1997).

Ghiselli et al reportaron en un vino tinto italiano (Chianti Classico) concentraciones de ácido cafeico y caftárico de 17 mg/L y 178 mg/L; de ácido ferúlico y fertrarico de 19 mg/L y 27 mg/L; y de ácido p-cumárico y p-cumariltartárico de 22 mg/L y 139 mg/L, respectivamente (Ghiselli, 1998).

Para ácido cumarico y ácido ferúlico se ha reportado una capacidad antioxidante medida como TEAC de 1,9 mmol/L y 2,2 mmol/L (Rice-Evans, 1997).

Los ácidos cafeico y ferúlico podrían jugar un rol anticarcinogénico. Se ha reportado que estos ácido reaccionan con nitrito *in vitro* y son inhibidores de la formación de nitrosamina *in vivo* (Kuenzig, 1984). Son fuertes inhibidores de la

formación de tumores cutáneos inducidos con 7,12-dimetil-benz(a) antraceno, en ratones (Kaul, 1998).

También son inhibidores de la nitración de tirosina mediada por peroxinitrito (Pannala, 1998).

Las LDL oxidadas son tóxicas para las células endoteliales en cultivo, induciendo la muerte celular o apoptosis. Estos ácidos cinámicos son capaces de prevenir, de una manera dosis dependiente, la muerte de estas células inducida por las LDL oxidada. Poseen un efecto protector a través de un mecanismo indirecto impidiendo la oxidación de las LDL y por una vía directa a nivel celular, inhibiendo el aumento de calcio intracelular provocado por las LDL oxidadas (Vieira, 1998).

En relación a biodisponibilidad hay evidencias recientes que ácido ferúlico se encuentra como tal en la orina de ratas a las cuales se les administró este ácido vía oral o intravenosa (Choudhury, 1999). En cuanto a su biodisponibilidad en humanos, Bourne et al estudiaron luego de la ingesta de tomate su excreción en orina. Observaron un pico de máxima excreción urinaria aproximadamente a las 7 horas y una recuperación de ácido ferúlico libre y feruloil glucurónido de 11-25% respecto de la ingesta (Bourne 1998).

### **Flavanoles (Catequina y Epicatequina)**

Catequina es el compuesto fenólico monomérico más abundante en el vino tinto, 120-390 mg/L; en vino blanco varía entre 16-46 mg/L (Frankel, 1995). Los niveles de epicatequina son menores que los de catequina, en vino tinto entre 25 y 162 mg/L, y en vino blanco entre 6 y 60 mg/L (Frankel, 1995).

En el estudio de Frankel y col (1995) la actividad antioxidante relativa de los 20 vinos Californianos correlaciona con la concentración de catequina y epicatequina con un valor de  $r$  de 0,76 ( $p < 0,001$ ) y de 0,48 ( $p < 0,02$ ), respectivamente. La capacidad antioxidante medida como TEAC, actividad antioxidante equivalente Trolox es de 2,4 mmol/L para catequina y de 2,5 mmol/L para epicatequina (Rice-Evans, 1997).

La capacidad antioxidante de catequina se ha demostrado especialmente en estudios *in vitro*. Inhibe la oxidación de las LDL, siendo incluso más efectiva que la

vitamina E (Frankel, 1993). Dímeros y trímeros de catequina, denominados procianidinas, aislados de pepa de uva, presentan un porcentaje relativo de inhibición de la oxidación de las LDL similar (80-85%), algo menor (51-68%) y menor (36,5%) que el monómero de catequina (83%) (Teissedre, 1997).

En cuanto a su metabolismo recientemente Donovan y col detectaron catequina y 3'-O-metilcatequina en el plasma de voluntarios que habían ingerido vino tinto. Alcanzando los metabolitos en conjunto una concentración plasmática de 100 nM después de una hora de la ingestión para luego disminuir (Donovan y col., 1999). La metilación de catequina y epicatequina también había sido observada con la ingestión de té verde (Piskula y Terao, 1998; Okushio y col., 1999a, 1999 b). Esta reacción sería catalizada por la catecol-O-metil transferasa localizada en hígado y riñón. En ratas, después de una dosis única de epicatequina, se ha encontrado epicatequina metilada y conjugada con ácido glucurónico y sulfato (Piskula y Terao, 1998).

### **Flavonoles (Miricetina y Quercetina)**

El contenido total de flavonoles, considerado como la suma de miricetina y quercetina, en vinos tinto varía entre 4,6 y 41,6 mg/L (McDonald, 1998). Miricetina y quercetina se encuentran libres o conjugados, la proporción de flavonoles libres varía entre un 20-50% del total.

En el estudio de Frankel y col (1995) la actividad antioxidante relativa de los 20 vinos Californianos correlaciona con la concentración de miricetina y quercetina con un valor de  $r$  de 0,70 ( $p < 0,001$ ) y de 0,68 ( $p < 0,001$ ), respectivamente. Su capacidad antioxidante medida como TEAC, actividad antioxidante equivalente Trolox es de 3,7 y 4,7 mmol/L para miricetina y quercetina, respectivamente (Miller, 1995).

Los glicósidos de quercetina se acumulan en la piel de las uvas negras (Prince, 1995), por lo tanto los vinos provenientes de uvas negras de piel gruesa con una alta proporción de piel en relación con su volumen como Cabernet Sauvignon, contienen concentraciones más altas de flavonoles. La maduración de las uvas lleva a una creciente acumulación de flavonoles. Es así como vinos preparados de uvas provenientes de climas soleados en los que se permite su maduración, como es el

caso de Chile, junto con modernos sistemas de vinificación, poseen los más altos niveles de flavonoles. Los vinos chilenos Cabernet Sauvignon, Merlot y Pinot Noir contienen las más altas concentraciones de flavonoles comparados con los vinos de otros países del mundo, tales como Italia, Francia, USA, Australia, Bulgaria, España, Rumania, Nueva Zelandia, Brasil, Marruecos y Hungría. (McDonald, 1998).

Estudios epidemiológicos asocian el consumo de flavonoides con menor mortalidad general y menor mortalidad por enfermedad coronaria. En un estudio holandés se observó que la principal fuente de flavonoides eran cebollas y manzanas, y quercetina el flavonoide más abundante. (Hertog, 1993; Hertog, 1995; Knekt, 1996)

Gran parte de los estudios de biodisponibilidad en humanos se han concentrado en la identificación de quercetina en el plasma después de la ingestión de cebollas, té o jugo de manzana (Hollman y col., 1996;1997; Aziz y col., 1998; Manach y col., 1998; Lean y col., 1999; McAnlis y col., 1999). En un par de estos trabajos se ha demostrado que conjugados de quercetina inhiben la oxidación de LDL (Manach y col., 1998; Morand y col., 1998). Aun cuando estos conjugados fueron obtenidos mediante ensayos enzimáticos de glucuronidación y sulfatación *in vitro*, estos datos indican que las propiedades antioxidantes de un compuesto pueden ser modificadas al ser metabolizado. De hecho, las sustancias xenobióticas - incluidos muchos fármacos- son conjugadas con sulfato y ácido glucurónico para aumentar la solubilidad de los compuestos y facilitar su eliminación del organismo por vía biliar o urinaria. El hígado, y principalmente el intestino, son los principales sitios de glucuronidación de polifenoles (Sfakianos y col., 1997; Piskula y Terao, 1998; Morand y col., 1998) mientras que la sulfatación parece ocurrir exclusivamente en el hígado (Shali y col., 1991; Piskula y Terao, 1998).

### **Antocianinas (Cianidina y Malvidina)**

Las antocianidinas, cianidina y malvidina, están presentes en cantidades relativamente altas en el vino tinto, entre 0-7 mg/L y 0-90 mg/L respectivamente (Frankel, 1995). Son las principales responsables de su color.

En el estudio de Frankel y col (1995) la actividad antioxidante relativa de los 20 vinos Californianos correlaciona con la concentración de cianidina y malvidina 3-

glucosido con un valor de  $r$  de 0,43 ( $p < 0,05$ ) y de 0,38 ( $p < 0,1$ ), respectivamente. Su capacidad antioxidante medida como TEAC, actividad antioxidante equivalente Trolox es de 4,4 y 1,8 mmol/L para cianidina y malvidina 3-glucosido, respectivamente (Miller, 1995).

Ghiselli y col. (1998) estudiaron tres subfracciones polifenólicas de un vino tinto, obtenidas por extracción líquido/líquido. En estas subfracciones evalúan la capacidad de atrapar radicales hidroxilo y peroxilo, la inhibición *in vitro* de la oxidación de LDL y la agregación plaquetaria, eventos importantes en el proceso de aterogénesis. La fracción que contenía las antocianinas resultó ser la más efectiva tanto en su capacidad de atrapar especies reactivas de oxígeno como en su capacidad de inhibir la oxidación de LDL y la agregación plaquetaria, siendo las antocianinas la subclase fenólica cuantitativamente más abundante en el vino tinto. Las otras dos fracciones que contenían los ácidos fenólicos y quercetina-3-glucuronido; y procianidinas, catequinas y quercetina-3-glucosido, eran menos activas.

Se ha reportado la absorción de cianidina-3-glucosido y cianidina-3,5-diglucosido, luego de su administración oral en humanos y en ratas. Se encontró que estas antocianinas son absorbidas y aparecen en el plasma sin experimentar modificaciones metabólicas (Miyazawa, 1999).

## **Resveratrol**

La concentración de resveratrol, uno de los polifenoles del vino que más atención ha concitado, puede variar entre 0 y 2,9 mg/L vino tinto y entre 0 y 0,06 mg/L en vino blanco (Frankel, 1995).

Debido a que el resveratrol es un compuesto que actúa como fungicida y es inducido por infecciones, su presencia y niveles pueden ser muy variables (Frankel, 1995).

Su capacidad antioxidante medida como TEAC, actividad antioxidante equivalente Trolox es 2,0 mmol/L.

Resveratrol ha sido purificado y se ha demostrado que tiene actividad anticarcinogénica. Inhibe eventos celulares asociados con la iniciación, promoción y progresión de tumores en ratones (Jang, 1997)

## Conclusiones

## Agradecimientos

Trabajo financiado por el Programa PUC-PBMEC99.

## Referencias

Abu-amsha R, Croft KD, Puddey IB, Proudfoot JM, Beilin LJ. (1996) Phenolic content of various beverages determines the extent of inhibition of serum and low-density lipoprotein oxidation *in vitro*: identification and mechanism of action of some cinnamic acid derivatives from red wine. *Clinical Science* 91:449-458

Blackwelder, W.C. et al (1980) Alcohol and mortality: The Honolulu heart study. *Am. J. Medicine* 68:164-169

Bergen K, Ajani U, Kase C et al (1999) Light-to-moderate alcohol consumption and the risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med* 341:1557-64.

Bourne LC, Rice-Evans (1998) Bioavailability of ferulic acid *Biochem Biophys Res Commun* 253:222-7

Caldú P, Hurtado I, Fiol C. (1996) White wine reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation. *Am J Clin Nutr* 63:403

Choudhury R, Srari SK, Debnam E, Rice-Evans CA. (1999) Urinary excretion of hydroxynnamates and flavonoids after oral and intravenous administration. *Free Radic Biol Med* 27:278-86

Criqui MH, Ringel BL. (1994) Does diet or alcohol explain the French paradox? *Lancet* 344:1719-1723

Das NP, Griffiths LA (1969) Studies on flavonoid metabolism. Metabolism of (+)-[<sup>14</sup>C] catechin in the rat and guinea pig. *Biochem J* 115:831-6.

Das NP, Sothy SP (1971) Studies on flavonoid metabolism. Biliary and urinary excretion of metabolites of (+)-(U-<sup>14</sup>C)catechin. *Biochem J* 125:417-23.

de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamalle N. (1999) Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 99:779-785

de Lorgeril M, Salen P. (1999) Wine ethanol, platelets, and Mediterranean diet. *Lancet* 353:1067

Demrow, H.S., Slane, P.R., Folts, J.D. (1995) Administration of wine and grape juice inhibits *in vivo* platelet activity and thrombosis in stenosed canine arteries. *Circulation* 91:1182-1188

Doll R, Peto R. (1995) Mortality and alcohol consumption. *British Med. J.* 310:470

Doll, R., Peto, R., Hall, E., Wheatley, K., Gray, R. (1994) Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *British Med. J.* 309:911-918

Frankel EN, Waterhouse AL, Teissedre PL. (1995) Principal Phenolic Phytochemicals in Selected California Wines and Their Antioxidant Activity in Inhibiting Oxidation of Human Low-Density Lipoproteins. *J Agric Food Chem* 43:890-894

Fuchs, C.S., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Giovannucci, E.L., Manson, J.E., Kawachi, I., Hunter, D.J., Hankinson, S.E., Hennekens, C.H., Rosner, B., Speizer, F.E., Willett, W.C. (1995) Alcohol consumption and mortality among women. *New Engl. J. Med.* 332:1245-1250

Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. (1995) Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr* 61:549-554

Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL, Sesso HD, Glynn RJ, Breslow JL, Buring JE. (1999) Type of Alcoholic Beverage and Risk of Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 83:52-57

Ghiselli A, Nardini M, Baldi A, Scaccini C. (1998) Antioxidant Activity of Different Phenolic Fractions Separated from an Italian Red Wine. *J Agric Food Chem* 46:361-367

Griffiths LA, Smith GE (1972) Metabolism of apigenin and related compounds in the rat. Metabolite formation *in vivo* and by the intestinal microflora *in vitro*. *Biochem J* 128: 901-11.

Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Tonnesen H, Jensen G, Sorensen TIA. (1998) Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. *British Med J* 317:844-848

Gronbaek M, Deis, A., Sorensen, T.I.A., Becker, U., Schnohr., P., Jensen, G. (1995) Mortality associated with moderate intake of wine, beer, or spirits. *British Med. J.* 310:1165-1169

Hendriks, H.F.J., Veenstra, J., Velthuis-te Wierik, E.J.M., Schaafsma, G., Kluff, C. (1994) Effects of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *British Medical. J.* 308:1003-1006

Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman, PCH, Katan MB, Kromhout D. (1993) Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen elderly study. *Lancet* 342:1007-1011

Hertog MGL, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Menotti A, Nedeljkovic S, Pekkarinen M, Simic BS, Toshima H, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB. (1995) Flavonoid Intake and Long-term Risk of Coronary Heart Disease and Cancer in the Seven Countries Study. *Arch Intern Med.* 155:381-386

Hollman PC, v d Gaag M, Mengelers MJ, van Trijp JM, de Vries JH, Katan MB (1996) Absorption and disposition kinetics of the dietary antioxidant quercetin in man. *Free Radic Biol Med* 21:703-7.

Hollman PC, van Trijp JM, Buysman MN, van der Gaag MS, Mengelers MJ, de Vries JH, et al. (1997) Relative bioavailability of the antioxidant quercetin from various foods in man. *FEBS Lett* 418:152-156

Hollman PC, van Trijp JM, Mengelers MJ, de Vries JH, Katan MB (1997) Bioavailability of the dietary antioxidant flavonol quercetin in man. *Cancer Lett* 114:139-40.

Hurtado I, Caldú P, Gonzalo A, Ramón JM, Mínguez S, Fiol C. (1997) El contacto del mosto con la piel de la uva durante el proceso de producción del vino blanco incrementa su capacidad antioxidante. *Clin. Invest. Arterioesclerosis* 9:1-8

Infante R. (1997) Polifenoles del vino y oxidabilidad de las lipoproteínas. ¿Blanco o tinto?. *Clin. Invest. Arterioesclerosis* 9:19-22

Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CWW, Fong HHS, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. (1997) Cancer Chemopreventive Activity of Resveratrol, a Natural Product Derived from Grapes. *Science* 275:218-220

Keil U, Chambless LE, Döring A, Filipiak B, Stieber J. (1997) The Relation of Alcohol Intake to Coronary Heart Disease and All-Cause Mortality in a Beer-Drinking Population. *Epidemiology* 8:150-156

- Kinsella, J.E., Frankel, E., German, B. and Kanner, J. (1993). Possible Mechanisms for the Protective Role of Antioxidants in Wine and Plant Foods. *Food Technology* 85-89 (April, 1993)
- Klatsky, A.L., Armstrong, M.A. (1993) Alcoholic beverage choice and risk of coronary artery disease mortality: Do red wine drinkers fare best? *Am. J. Cardiol.* 71:467-469
- Klasky, A.L., Friedman, G.D. (1995) Annotation: Alcohol and Longevity. *Am. J. Public Health* 85: 16-17
- Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. (1997) Red wine, white wine, liquor, beer, and risk for coronary artery disease hospitalization. *Am J Cardiol* 80:416-420
- Klatsky, A.L., Armstrong, M.A., Friedman, G.D. (1990) Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinkers and nondrinkers. *Am. J. Cardiol.* 66:1237-1242
- Knekt P, Järvinen R, Reunanen A, Maatela J (1996) Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *British Medical J.* 312:478-481
- Kondo, K., Matsumoto, A., Kurata, H., Tanahashi. H., Koda, K., Amachi, T., Itakura H. (1994) Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein with red wine. *Lancet* 344:1152
- Krieger, M., Herz, J. (1994) Structures and functions of multiligand lipoprotein receptors: Macrophage scavenger receptors and LDL receptor-related protein (LRP). *Ann. Rev. Biochem.* 63:601-637
- Lean ME, Noroozi M, Kelly I, Burns J, Talwar D, Sattar N, Crozier A (1999) Dietary flavonols protect diabetic human lymphocytes against oxidative damage to DNA. *Diabetes* 48:176-81.
- Leighton F, Cuevas A, Guasch V, Pérez DD, Strobel P, San Martín A, Urzua U, Díez MS, Foncea R, Castillo O, Mizón C, Espinoza MA, Urquiaga I, Rozowski J, Maiz A, Germain A (1999) Plasma polyphenols and antioxidants, oxidative DNA damage, and endothelial function, in a diet and wine intervention study in humans. *Proc. Intl. Congress on Wine and Health, Florence, 1998. Drugs Exptl. Clin. Res.* 25:133-141
- Manach C, Morand C, Crespy V, Demigne C, Texier O, Regerat F, Remesy C (1998) Quercetin is recovered in human plasma as conjugated derivatives which retain antioxidant properties. *FEBS Lett* 426:331-6.
- Manach C, Morand C, Demigne C, Texier O, Regerat F, Remesy C (1997) Bioavailability of rutin and quercetin in rats. *FEBS Lett* 409:12-6.
- Manach C, Morand C, Texier O, Favier ML, Agullo G, Demigne C, Regerat F, Remesy C (1995) Quercetin metabolites in plasma of rats fed diets containing rutin or quercetin. *J Nutr* 125:1911-22.
- Maxwell S, Thorpe G. (1996) Tea flavonoids have little short term impact on serum antioxidant activity. *BMJ* 313:229
- McAnlis GT, McEneny J, Pearce J, Young IS (1999) Absorption and antioxidant effects of quercetin from onions, in man. *Eur J Clin Nutr* 53:92-6
- McDonald MS, Hughes M, Burns J, Lean MEJ, Matthews D, Crozier A. (1998) Survey of the Free and Conjugated Myricetin and Quercetin Content of Red Wines of Different Geographical Origins. *J Agric. Food Chem* 46:368-375
- Miller NJ, Rice-Evans CA. (1995) Antioxidant activity of resveratrol in red wine. *Clin Chem* 41:1789

- Morand C, Crespy V, Manach C, Besson C, Demigne C, Remesy C (1998) Plasma metabolites of quercetin and their antioxidant properties. *Am J Physiol* 275(1 Pt 2):R212-9.
- Miyazawa T, Nakagawa K, Kudo M et al (1999) Direct Intestinal Absorption of Red Fruit Anthocyanins, Cyanidin-3-glucoside and Cyanidin-3,5-diglucoside, into Rats and Humans. *J Agric Food Chem* 47:1083-1091
- Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, Howard AN. (1998) Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in vivo. *Am J Clin Nutr* 68:258-265
- Okushio K, Suzuki M, Matsumoto N, Nanjo F, Hara Y (1999) Identification of (-)-epicatechin metabolites and their metabolic fate in the rat. *Drug Metab Dispos* 27:309-16.
- Okushio K, Suzuki M, Matsumoto N, Nanjo F, Hara Y (1999) Methylation of tea catechins by rat liver homogenates. *Biosci Biotechnol Biochem* 63:430-2.
- Pietta PG, Simonetti P, Gardana C, Brusamolino A, Morazzoni P, Bombardelli E (1998) Catechin metabolites after intake of green tea infusions. *Biofactors* 8:111-8
- Piskula, M.K. and Terao, J (1998) Accumulation of (-) epicatechin metabolites in rat plasma after oral administration and distribution of conjugation enzymes in rat tissues. *J. Nutr.* 128, 1172-78.
- Poikolainen, K. (1995) Alcohol and mortality: a review. *J. Clin. Epidemiol.* 48:455-465
- Prince SF, Breen PJ, Valladao M, Watson BT. (1995) Cluster Sun Exposure and Quercetin in Pinot noir Grapes and Wine. *Am J Enol Vitic* 46:187-194
- Renaud S, Ruf JC. (1994) The French paradox: vegetables or wine. *Circulation* 90:3118-3119
- Renaud SC, Gueguen, Schenker J, d'Houtaud A. (1998) Alcohol and Mortality in Middle-Aged Men from Eastern France. *Epidemiology* 9:184-188
- Renaud, S., de Lorgeril, M. (1992) Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 339:1523-1526
- Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. (1997) Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in Plant Science* 2:152-159.
- Ridker, P.M., Vaughan, D.E., Stampfer, M.J., Glynn, R.J., Hennekens, C.H. (1994) Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *J. Am. Med. Assoc.* 272:929-933
- Rimm, E.B., Chan, J., Stamfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C. (1995a) Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *British Medical J.* 310:555-559
- Rimm, E.B., Giovannucci, E.L., Willet, W.C., Colditz, G.A., Ascherio, A., Rosner, B., Stampfer, M.J. (1991) Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 338:464-468
- Ruf, J.C., Berger, J.L., Renaud, S. (1995) Platelet rebound effect of alcohol withdrawal and wine drinking in rats. Relation to tannins and lipid peroxidation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 15:140-144
- Sato M, Ramarathnam N, Suzuki Y, Ohkubo T, Takeuchi M, Ochi H. (1996) Varietal Differences in the Phenolic Content and Superoxide Radical Scavenging Potential of Wines from Different Sources. *J Agric. Food Chem.* 44:37-41
- Seigneur, M., Bonnet, J., Dorian, B., Benchimol, D., Drouillet, F., Gouverneur, G., Larrue, J., Crockett, R., Boisseau, M.R., Ribereau-Gayon, P., Bricaud, H. (1990) Effect of the consumption of alcohol, white wine, and red wine on platelet function and serum lipids. *J. Applied Cardiology* 5:215-222

Serafini M, Maiani G, Ferro-Luzzi, A. (1998) Alcohol-Free Red Wine Enhances Plasma Antioxidant Capacity in Humans. *J Nutr* 128:1003-1007

Sfakianos J, Coward L, Kirk M, Barnes S (1997) Intestinal uptake and biliary excretion of the isoflavone genistein in rats. *J Nutr* 127:1260-8.

Shali NA, Curtis CG, Powell GM, Roy AB (1991) Sulphation of the flavonoids quercetin and catechin by rat liver. *Xenobiotica* 21:881-93.

Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T.W., Koo, J.D., Witztum, J.L. (1989). Beyond cholesterol : modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 320:915-924

Teissedre PL, Waterhouse AL, Walzem RL, German JB, Frankel EN, Ebeler SE, Clifford AJ. (1997) Phenolic Compounds of Grape and Wine and Health. *Vin et Maladies Cardiovasculaires. Cahiers Scientifiques et Techniques. Office International de la Vigne et de Vin.*

Tjonneland A, Gronbaek M, Stripp C, Overvad K. (1999) Wine intake and diet in a random sample of 48763 Danish men and women. *Am J Clin Nutr* 69:49-54

Vinson JA Flavonoids in foods as in vitro and in vivo antioxidants. *Adv Exp Med Biol* 1998;439:151-64

Vinson, J.A., Hontz, B.A. (1995) Phenol Antioxidant Index: Comparative Antioxidant Effectiveness of Red and White Wines. *J. Agric. Food Chem.* 43:401-403

Whitehead TP, Robinson D, Allaway S, Syms J, Hale A. (1995) Effect of Red Wine Ingestion on the Antioxidant Capacity of Serum. *Clin Chem* 41:32-35

Winter J., Moore L.H., Dowell V.R. Jr, and Bokkenheuser, V.D. (1989) C-ring cleavage of flavonoids by human intestinal bacteria. *Appl Environ Microbiol* 55:1203-8

Yuan JM, Ross RK, Gao Yt, Henderson BE, Yu MC. (1997) Follow up study of moderate alcohol intake and mortality among middle aged men in Shanghai, China. *British Med J* 314:18-23

Zong L, Inou M, Nose M et al (1999) Metabolic fate of gallic acid orally administered to rat. *Biol Pharm Bull* 22:326-9

**Tabla 1:** Efecto de la dieta occidental (rica en grasas), dieta tipo mediterránea (rica en frutas y verduras) y el consumo moderado de vino tinto sobre la capacidad antioxidante del plasma (TAR) ( $\mu\text{M}$  equivalente Trolox)

Tiempo (días)	0	30	60	90
<b>Dieta Occidental</b>	$230 \pm 34^a$	$246 \pm 59^a$	$282 \pm 72^b$	$254 \pm 85^{ab}$
<b>Dieta tipo Mediterránea</b>	$248 \pm 35^a$	$317 \pm 53^b$	$386 \pm 85^c$	$334 \pm 67^b$

Valores promedio SD

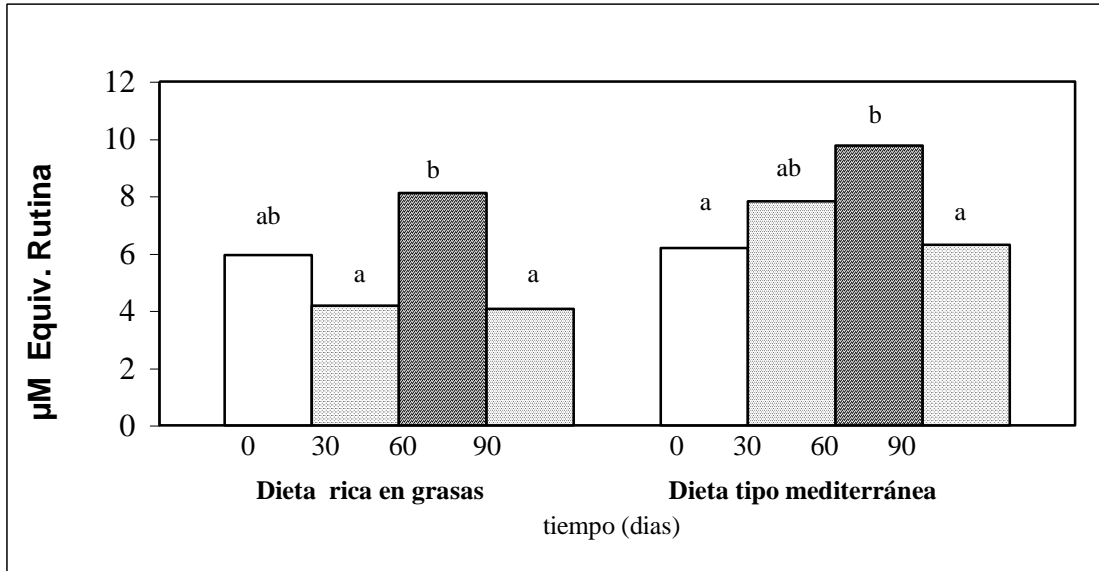
Los valores dentro de una línea con distintos superíndices son significativamente distintos  $p < 0,003$

**Tabla 2:** Efecto de la dieta occidental (rica en grasas), dieta tipo mediterránea (rica en frutas y verduras) y la suplementación con vino tinto sobre la función endotelial

	*Vasodilatación %	
	Dieta sin vino	Dieta con vino
<b>Dieta Occidental</b>	-1.00 ± 4.99	6.62 ± 1.96
<b>Dieta tipo Mediterránea</b>	3.12 ± 3.94	5.83 ± 4.65

Valores promedio ± SD

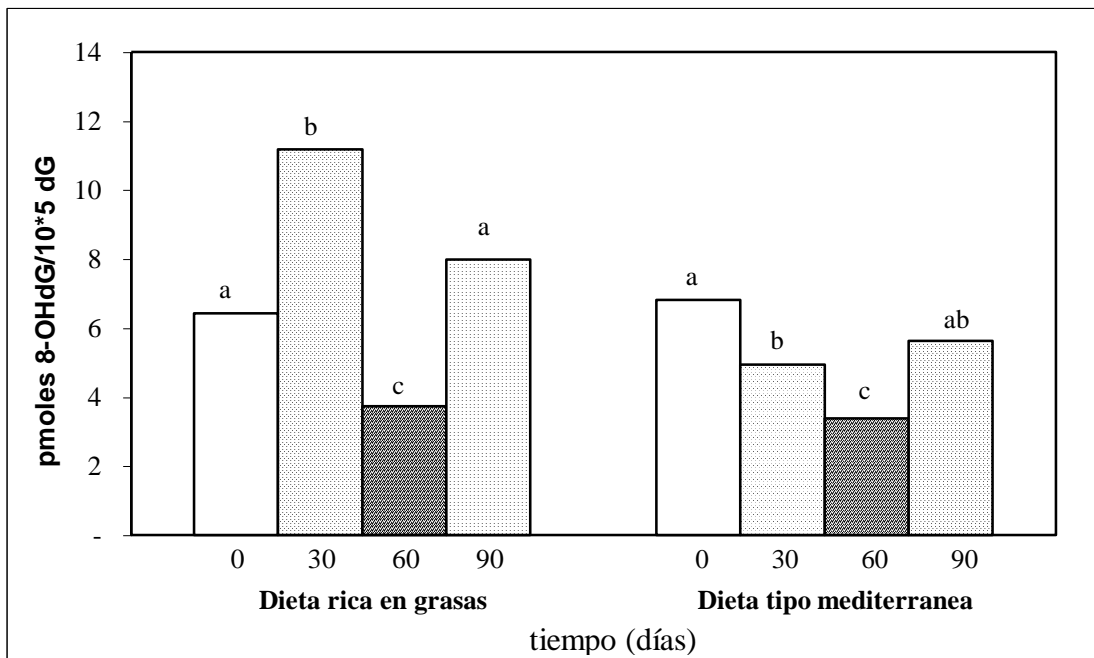
\*Función endotelial medida como el cambio en el diámetro de la arteria braquial mediada por el flujo sanguíneo, un minuto después de una oclusión arterial de cinco minutos en el antebrazo, en relación a medidas basales.



**Figure 1**

Efectos de la dieta occidental rica en grasas, dieta tipo mediterránea y suplementación con vino en el contenido de polifenoles plasmáticos. Los valores corresponden a la suma de los contenidos individuales de rutina, quercetina, ácido protocatecuico y pico 4 (aún no identificado) expresados como  $\mu\text{M}$  equivalentes de rutina.

Valores promedio  $\pm$  SD. Barras con distintas letras dentro de un mismo grupo, representan valores estadísticamente distintos,  $p < 0.02$ .

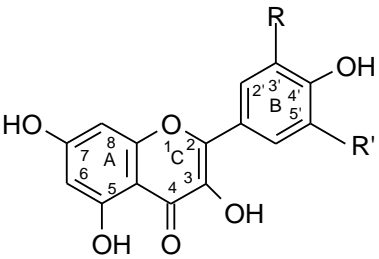
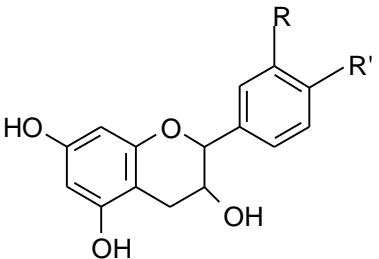
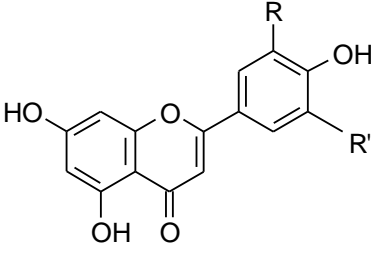
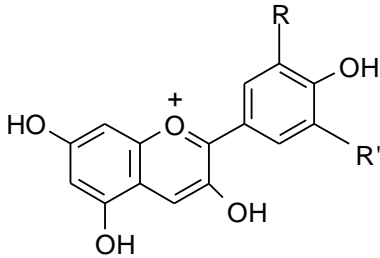


**Figure 2**

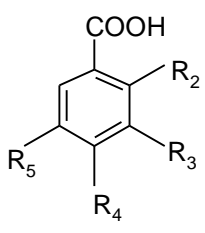
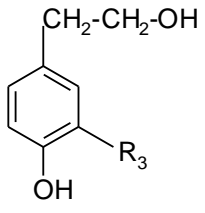
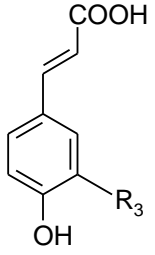
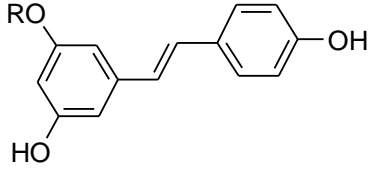
Efectos de la dieta occidental rica en grasas, dieta tipo mediterránea y la suplementación con vino en el contenido de 8-OHdG en leucocitos circulantes. Los resultados se presentan como picomoles de 8-OHdG por 10<sup>5</sup> picomoles de deoxyguanosine, valores promedio  $\pm$  SD. Barras con distintas letras dentro de un mismo grupo, representan valores estadísticamente distinto,  $p < 0.05$ .

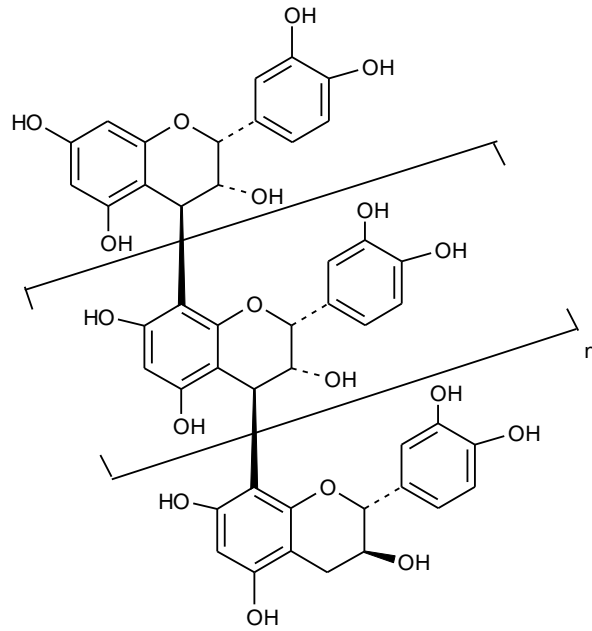
**Figura 3:** Estructura De Compuestos Flavonoides C6-C3-C6

La estructura básica de los flavonoides se denomina 2-fenilbenzopirona y consiste en la fusión de los anillos A y C, con un anillo de fenilo unido a la posición 2 del anillo C. Las variaciones estructurales en los anillos subdividen a los flavonoides en varias familias.

<b>Flavonol</b>	R	R'			
	H	H			Quempferol
	OH	H			Quercetina
<b>Flavan-3-ol</b>	R	R'			
	OH	OH			Catequina
<b>Flavona</b>	R	R'			
	H	H			Apigenina
	OH	H			Luteolina
<b>Antocianidina</b>	R		R'		
	OH		H		Cianidina
	OCH <sub>3</sub>		OCH <sub>3</sub>		Malvidina

**Figura 4: Estructura De Compuestos Polifenólicos**

<b>Acidos Fenólicos; C6-C1</b>	R2	R3	R4	R5	
	H	OH	OH	OH	Acido Gálico
	OH	H	H	H	Acido Salicílico
	H	OH	OH	H	Acido Protocatecuico
<b>Derivados de Tirosina; C6-C2</b>	R2	R3	R4	R5	
	H	H	OH	H	Tirosol
	H	OH	OH	H	Hidroxitirosol
<b>Acidos Cinámicos; C6-C3</b>	R2	R3	R4	R5	
	H	OH	OH	H	Acido Cafeico
	H	H	OH	H	Acido p-Cumárico
<b>Estilbenos; C6-C2-C6</b>	R				
	H		Resveratrol		
	D-Glucosa		Piceido		



**Figura 5:** Tanino o proantocianidina (polímero de catequina). En el vino se encuentran generalmente esterificados con ácido gálico.