



EFFECTOS DEL VINO TINTO EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

Trabajo de fin de grado en Nutrición Humana y Dietética

2019-2020

Alumna: Patricia Muedra Jáñez

Tutor: Luis Martín



INDICE

1. INTRODUCCIÓN/JUSTIFICACIÓN	5
2. OBJETIVOS	7
3. MÉTODO	8
3.1. Diseño	8
3.2. Fuentes bibliográficas utilizadas.....	8
3.3. Palabras clave/key words.....	8
3.4. Términos de búsqueda (descriptores), operadores lógicos, booleanos	11
3.5. Criterios de inclusión	12
4. RESULTADOS	13
4.1. Descripción de los estudios seleccionados	13
4.2. Características metodológicas e indicadores de calidad científica de los mismos.....	14
4.3. Contenido de los artículos	19
4.3.1. Clasificación y descripción de los polifenoles.....	19
4.3.1.1. Metabolismo y biodisponibilidad de los polifenoles	24
4.3.2. Efectos de los polifenoles del vino tinto a nivel intestinal	26
4.3.3. Efectos de los polifenoles del vino tinto en otros órganos.....	30
4.3.3.1- Glucosa e insulina.....	30
4.3.3.2. Adipocitos.....	30
4-3-3-3- Presión arterial.....	31
5. DISCUSIÓN	32
6. CONCLUSIONES	34
7. BIBLIOGRAFÍA.....	35

RESUMEN

Existen datos y pruebas contradictorios sobre si el consumo moderado de vino tinto puede ser perjudicial o bien puede producir efectos beneficiosos en diversos órganos y sistemas, fundamentalmente a nivel cardiovascular. Más recientemente se han investigado posibles efectos en la microbiota intestinal, y de ser así, si estos efectos pueden mejorar la clínica de determinadas enfermedades intestinales. Por eso, hemos revisado los datos y pruebas disponibles sobre cómo interactúan los compuestos fenólicos y sus metabolitos en el crecimiento y en la actividad metabólica, y cuáles son sus efectos potenciales, concluyendo que es posible que exista una relación directa entre el consumo de polifenoles del vino tinto y la modulación de la microbiota intestinal humana que podría actuar de manera beneficiosa en la actividad bacteriana y los mediadores inflamatorios intestinales. Asimismo, existen indicios que apuntan a que polifenoles presentes en el vino tinto podrían desempeñar un papel en la regulación de la presión arterial, la obesidad y el control de la glucosa e insulina.

ABSTRACT

There is conflicting data and evidence on whether moderate consumption of red wine can be harmful or can produce beneficial effects on different organs and systems, mainly at the cardiovascular level. More recently, possible effects on the intestinal microbiota have been investigated, and if so, whether these effects can improve the clinical symptoms of certain intestinal diseases. For this reason, we have reviewed the available data and evidence on how phenolic compounds and their metabolites interact in growth and metabolic activity, and what their potential effects are, concluding that there may be a direct relationship between the consumption of polyphenols in the red wine and modulation of the human gut microbiota that could beneficially act on bacterial activity and gut inflammatory mediators. Likewise, there are indications that polyphenols present in red wine could play a role in the regulation of blood pressure, obesity, and the control of glucose and insulin.

INTRODUCCIÓN / JUSTIFICACIÓN

El trabajo de fin de grado desarrollado a continuación se trata de una revisión sistemática. Las revisiones sistemáticas forman parte de una investigación secundaria, la cual parte del estudio de diferentes pruebas disponibles sobre un determinado tema o intervención; siendo su finalidad responder a preguntas concretas, siguiendo un método explícito y riguroso.

El vino es una bebida obtenida a partir de un proceso de fermentación de la uva, utilizado por el hombre con fines tanto gastronómicos, como sociales o religiosos desde hace más de ocho milenios, principalmente originario de la región del Cáucaso, entre Asia y Europa.

Se sabe que los polifenoles forman parte de la composición del vino los cuales se dividen en polifenoles flavonoides, donde podemos encontrar compuestos como flavonoles, flavan-3-ols, flavonas, isoflavonas, flavanonas, antocianinas, catequinas o chalconas, y en polifenoles no flavonoides, formando parte de este grupo los ácidos fenólicos, estilbenos, lignanos, taninos o curciminoides. (1)

Parece que estos compuestos poseen efectos que ayudan a disminuir el efecto oxidativo y que promueven el aumento de bacterias intestinales beneficiosas, actividades que fomentan la mejora de la salud humana. Una vez ingeridos, pequeñas cantidades de polifenoles del vino tinto se absorben en el intestino delgado (entre un 5 y un 10%), en cambio, el resto, continúa hasta llegar al intestino grueso (parte colónica), que gracias a acción de la microbiota intestinal, los compuestos podrán ser metabolizados y pasar a la circulación sistémica. (2)

Dentro del proceso de producción de vino tinto se incluye el uso de la piel de las uvas, lo cual hace, que como es ya conocido, el vino tenga un contenido polifenólico casi 10 veces mayor que el vino blanco. El consumo moderado de polifenoles del vino tinto se asocia con múltiples beneficios para la salud entre los que se incluyen una reducción de los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico y la depresión, una mejora de la

cognición y los beneficios para la salud asociados con la diversidad de la microbiota intestinal. (3)

Es importante recordar que aunque el consumo moderado de alcohol como parte de una dieta saludable y en combinación con ejercicio físico de manera regular puede estar asociado con efectos beneficiosos para la salud, un consumo elevado y su acción acumulativa en el organismo se asocian con una gran cantidad de efectos nocivos, lo que puede desencadenar un deterioro de la función cardiovascular, del perfil metabólico y de la función de otros órganos, lo que conlleva a un aumento de la mortalidad, por lo que no se debería recomendar el inicio del consumo de alcohol a los no consumidores. (3), (4), (5)

La microbiota intestinal contribuye a que el funcionamiento del organismo sea lo más adecuado y correcto posible, debido a las relaciones que se producen entre los microorganismos existentes y el propio organismo humano. Tanto el estilo de vida, edad, el tipo y cantidad de alimentación o nuestros hábitos van a condicionar inequívocamente la composición de nuestra microbiota, como se observa en un estudio de cohortes realizado en el que se observó cómo un cambio en la alimentación tal que aumentar la ingesta calórica de 2400 a 3400 kcal, con unos porcentajes de 24% de proteínas, 16% de lípidos y 60% de hidratos de carbono, fue suficiente para alterar la comunidad bacteriana de la microbiota, disminuyendo la presencia de Bacteroidetes y aumentando la de Firmicutes. (6)

En el tracto gastrointestinal adulto podemos encontrar en torno a 100 billones de microorganismos, principalmente bacterias, de las cuales un 90% de las mismas las podemos clasificar en los phyla de Bacteroidetes (Gram-negativos) y Firmicutes (gran-positivos), aunque se han descrito más de 50 phylas bacterianas. (7)

En menor proporción, también podemos encontrar Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria, Fusobacteria y Cianobacteria. (8)

OBJETIVOS

Esta revisión sistemática pretende conocer los datos y pruebas disponibles en la actualidad que nos permitan evaluar si el consumo de vino tinto puede producir o no efectos beneficiosos en la microbiota intestinal, y de ser así, si estos efectos pueden mejorar la clínica de determinadas enfermedades intestinales. Pretendemos por tanto revisar los datos y pruebas disponibles sobre cómo interactúan los compuestos fenólicos y sus metabolitos en el crecimiento y en la actividad metabólica, y cuáles son sus efectos potenciales.

Por tanto los objetivos de este estudio son:

- Clasificación y descripción de los polifenoles
- Efectos de los polifenoles del vino tinto a nivel intestinal
- Efectos de los polifenoles del vino tinto en otros órganos

MÉTODO

3.1. DISEÑO

Para la realización de esta revisión sistemática se han utilizado artículos publicados en la literatura científica sobre ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales y revisiones.

3.2. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS UTILIZADAS

Las búsquedas se realizaron en las siguientes bases de datos científicas: PubMed, Google Académico, MedLine y Cochrane. También se llevaron a cabo búsquedas en la revista científica Gastroenterology.

La búsqueda de información se llevó a cabo entre los meses de diciembre de 2019 y mayo de 2020. No todos los artículos se encontraron con las mismas palabras clave (Ver Tabla 1).

Previo a la búsqueda, se emplearon los descriptores DeSC y MeSH de las palabras clave.

3.3. PALABRAS CLAVE / KEY WORDS

- **Palabras clave:** “vino tinto”, “microbiota intestinal”, “polifenol”, “metabolismo”, “digestivo”, “enfermedad inflamatoria intestinal” y “enfermedad intestinal”.
- **Key words:** “red wine”, “gut microbiota”, “polyphenol”, “metabolism”, “digestive”, “intestinal inflammatory disease” and “intestinal disease”.

Tabla 1. Síntesis de las condiciones de búsqueda empleadas, resultado y selección de artículos. Elaboración propia.

PALABRAS CLAVE	CONECTOR	FILTROS	Nº ARTÍCULOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS	FUENTE
“polyphenol” “digestive”	“and”	Últimos 5 años Estudios con seres humanos En español e inglés	1257	4	PubMed
“polyphenol” “intestinal inflammatory disease”	“and”	Últimos 5 años Estudios con seres humanos En español e inglés	77	3	PubMed
“polyphenol” “red wine” “intestinal disease”	“and”	Últimos 5 años Estudios con seres humanos En español e inglés	15	2	PubMed
“red wine” “gut microbiota”	“and”	Últimos 5 años Estudios con seres humanos En español e inglés	19	2	Gastroenterology
“red wine”	-	Últimos 5 años Estudios con seres humanos En español e inglés	256	2	Gastroenterology

“red wine” “gut microbiota”	“and”	Últimos 5 años Estudios con seres humanos En español e ingles	198	2	ProQuest
“red wine” “compositio n”	“and”	Últimos 5 años Estudios con seres humanos En español e ingles	1137	1	ProQuest
“microbiota ” “compositio n”	“and”	Últimos 5 años Estudios con seres humanos En español e ingles Texto completo	2699	1	PubMed
“gut microbiota” “function”	“and”	Últimos 5 años Estudios con seres humanos En español e ingles Texto completo	5519	1	PubMed
“dietary” “polyphenol s” “gut”	“and” “and”	Últimos 5 años Estudios con seres humanos En español e ingles Texto completo	100	1	PubMed
“polyphenol s”	“and”	Últimos 5 años Estudios con	125	2	PubMed

“types”		seres humanos En español e ingles Texto completo			
“polyphenols” “metabolism” “gut microbiota”		Últimos 5 años Estudios con seres humanos En español e ingles Texto completo	264	1	PubMed

3.4. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA (DESCRIPTORES) Y OPERADORES LÓGICOS O BOOLEANOS

Tabla 2. Términos empleados: palabras clave y descriptores. Elaboración propia.

Palabra clave	DeSc	MeSH
Red wine	-	-
Gut microbiota	Microbioma Gastrointestinal	Gastrointestinal Microbiome
Polyphenol	Polifenoles	Polyphenols
Metabolism	Metabolismo	Metabolism
Function	-	-

Inflammatory intestinal disease	-	-
Intestinal disease	-	-
Composition	-	-
Digestive	Tracto Gastrointestinal	Gastrointestinal Tract
Dietary	-	-
Types	-	-

3.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Como en toda revisión sistemática, una de sus características, que garantizan el rigor metodológico, es precisar los criterios empleados en la selección de los diferentes artículos, en este caso, los criterios de inclusión que se han utilizado para limitar la búsqueda de artículos científicos han sido:

- Artículos en inglés y en español
- Realizados en humanos
- Publicados a partir del año 2015

Al aplicar los diferentes criterios de inclusión se obtuvieron 11.666 estudios.

RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE ESTUDIOS SELECCIONADOS

De los 11.666 artículos obtenidos según los criterios de búsqueda, fueron seleccionados 58, de los cuales se descartaron 28. Finalmente se eligieron para la realización de la revisión un total de 30 artículos. Los criterios de inclusión que se aplicaron tuvieron en cuenta que los artículos fueran en inglés y en español, realizados en humanos (aunque algunos de ellos referían en sus resultados o discusión algún análisis de estudios en roedores) y que estuviesen publicados en los últimos cinco años, es decir, a partir del año 2015. En cuanto a los artículos elegidos para el desarrollo del trabajo, las búsquedas realizadas en las bases de datos se encuentran en la Tabla 1, de las cuales obtuvimos 22 artículos, el resto de los empleados en el desarrollo de este trabajo son sacados de las referencias de los artículos buscados.

Principalmente se han empleado revisiones sistemáticas de la literatura, estudios observacionales (cohortes) y ensayos clínicos doble ciego aleatorizados y controlados.



Gráfico 1. Tipos de estudios empleados en la realización del trabajo. Elaboración propia.

4.2. CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS E INDICADORES DE CALIDAD CIENTÍFICA DE LOS MISMOS

Tabla 3. Síntesis de artículos requeridos para la revisión. Elaboración propia.

ESTUDIOS	TIPO DE ESTUDIO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	AÑO DE PUBLICACIÓN
Red Wine Consumption Associated With Increased Gut Microbiota α-diversity in 3 Independent Cohorts	Cohortes	916 mujeres	2019
Systematic Review on Polyphenol Intake and Health Outcomes: Is there Sufficient Evidence to Define a Health-Promoting Polyphenol-Rich Dietary Pattern?.	Revisión sistemática	-	2019
Untangling the 2-Way Relationship Between Red Wine Polyphenols and Gut Microbiota.	Revisión sistemática	-	2019
An Integrated View of the Effects of Wine Polyphenols and Their Relevant Metabolites on Gut and Host Health	Revisión sistemática	-	2017

Wine: An Aspiring Agent in Promoting Longevity and Preventing Chronic Diseases	Revisión sistemática	-	2018
Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans	Cohortes	12 individuos no obesos y 9 obesos	2011
Beneficial Effects of Dietary Polyphenols on Gut Microbiota and Strategies to Improve Delivery Efficiency	Revisión sistemática	-	2019
Diversity of the human intestinal microbial flora	Revisión sistemática	-	2005
Polyphenols: Extraction Methods, Antioxidative Action, Bioavailability and Anticarcinogenic Effects.	Revisión sistemática	-	2016
Resources and biological activities of natural polyphenols	Revisión sistemática	-	2014
Bioavailability of Dietary Polyphenols and Gut Microbiota Metabolism: Antimicrobial	Revisión sistemática	-	2015

Properties			
The role of natural polyphenols in cell signaling and cytoprotection against cancer development	Revisión sistemática	-	2016
Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods.	Revisión sistemática	-	2010
Gut Microbiota-brain Axis	Revisión sistemática	-	2016
Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis	Revisión sistemática	-	2015
Flavonoid metabolism: the interaction of metabolites and gut microbiota	Revisión sistemática	-	2018
Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health	Revisión sistemática	-	2017
Gut metabotypes govern health effects of dietary polyphenols. Curr Opin Biotechnol	Revisión sistemática	-	2013
Linking dietary patterns with gut microbial composition	Revisión sistemática	-	2017

and function			
POLIFENOLES DEL VINO Y MICROBIOTA HUMANA: MODULACIÓN Y METABOLISMO	Revisión sistemática	-	2010
Role of Intestinal Microbiota in the Bioavailability and Physiological Functions of Dietary Polyphenols	Revisión sistemática	-	2019
Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review	Revisión sistemática	-	2015
Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers	Ensayo clínico aleatorizado, cruzado, de intervención controlada	10 individuos varones sanos	2012
Resveratrol, Metabolic Syndrome, and Gut Microbiota	Revisión sistemática	-	2018
Wine and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review	Revisión sistemática	-	2017
The Bidirectional Interactions between	Revisión sistemática	-	2019

Resveratrol and Gut Microbiota: An Insight into Oxidative Stress and Inflammatory Bowel Disease Therapy			
Resveratrol and diabetes: from animal to human studies.	Revisión sistemática	-	2015
Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans	Revisión sistemática	-	2014
Resveratrol Supplementation in Obese Men	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	24 hombres obesos sanos	2013
Efficacy of an orlistat-resveratrol combination for weight loss in subjects with obesity: A randomized controlled trial	Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, paralelo	161 participantes, de los cuales 84 completaron el estudio	2016

4.3. CONTENIDO DE LOS ARTÍCULOS

4.3.1. CLASIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LOS POLIFENOLES

El vino tinto es un tipo de bebida alcohólica cuyo principal componente es el agua, seguido de etanol, con una gradación de en torno al 10% de forma general; a pesar de esto, se acepta que un consumo moderado de este tipo de bebidas produce beneficios sobre la salud

En cuanto a la composición del vino, encontramos en él un amplio grupo sustancias orgánicas, que junto con los alcaloides y los terpenos, conforman el grupo de metabolitos secundarios, éstos son los compuestos polifenólicos.

Podemos encontrar a los polifenoles en alimentos como frutas, hierbas y vegetales, aunque la mayoría son naturales, así como polifenoles sintéticos o semisintéticos. Estos compuestos poseen una función beneficiosa para el organismo, que consiste en contraatacar los efectos de las especies reactivas de oxígeno o nitrógeno, determinados patógenos, luz ultravioleta, ofreciendo ventajas para la salud humana.

Este grupo abarca un gran número de distintos compuestos, los cuales son característicos por tener un o más anillos aromáticos a los que se les unen grupos hidroxilo. (9), (10)

Dentro de los polifenoles encontraremos polifenoles monoméricos o polifenoles oligoméricos. Los compuestos más destacados en este grupo son los flavonoides y los ácidos fenólicos. Estos compuestos, a pesar de englobarse juntos en un mismo grupo, tienen estructuras muy distintas, ya que van desde sencillas moléculas compuestas por un anillo de benceno, hasta llegar a compuestos formados por varios anillos. Generalmente se clasificarán, debido a sus diferencias, dependiendo de cuál sea su estructura química, principalmente en flavonoides y no flavonoides.

Principales clases de polifenoles:

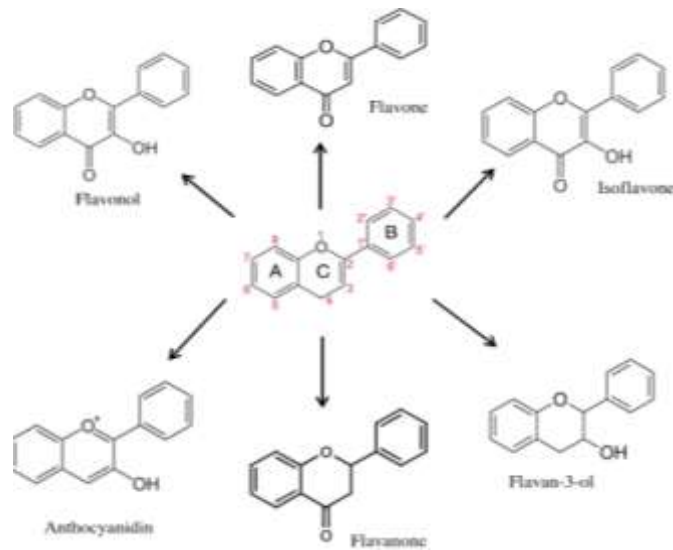
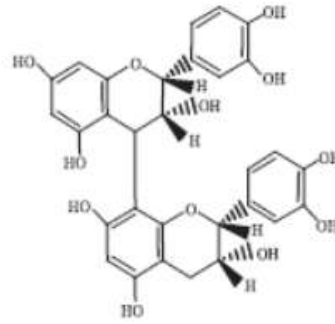
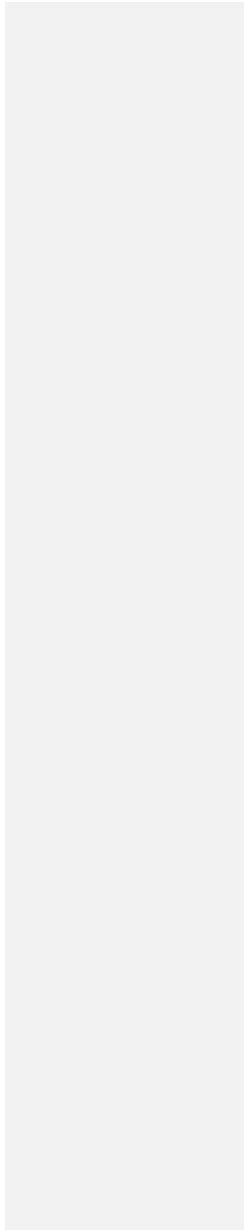
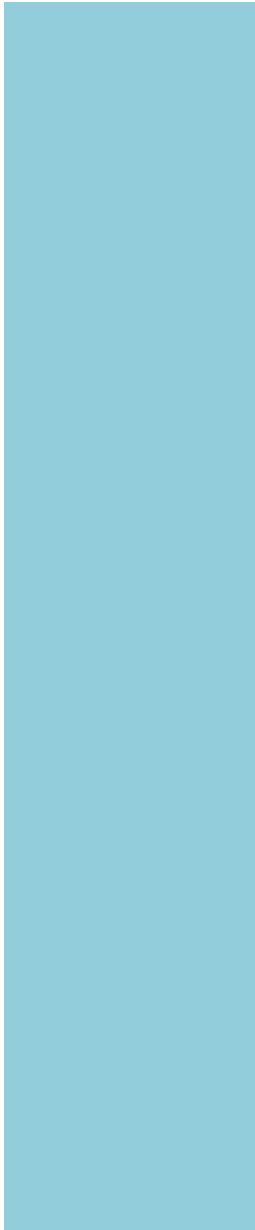


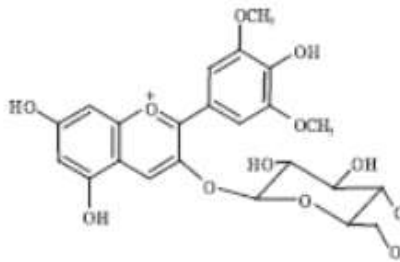
Ilustración 1. Estructura de la que parten muchos polifenoles.

Tabla 4: Clasificación de polifenoles. Elaboración propia.

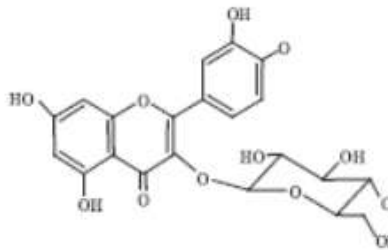
POLIFENOLES		FUENTES DIETÉTICAS
FLAVONOIDES	Flavonoles	Soja, miso, pimiento, perejil, apio, naranja, limón, cebolla, puerro, brócoli, bayas, uvas, cacao, albaricoques, vino, berenjena.
	Flavan-3-ol	
	Flavonas	
	Isoflavonas	
	Flavanonas	
	Antocianinas	
	Catequinas	
	Chalconas	
	Catequin (flavan-3-olas)	
	Procianidina B2 (flavan-3-ol oligómero)	



Malvidin-3-O-glucosido
(antocianina)



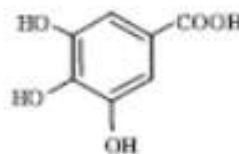
Quercetina-3-glucósido
(flavonol)



**NO
FLAVONOIDES**

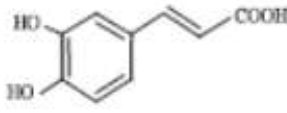
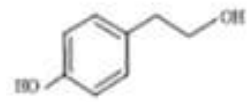
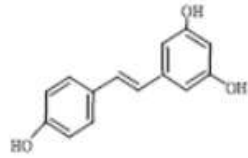
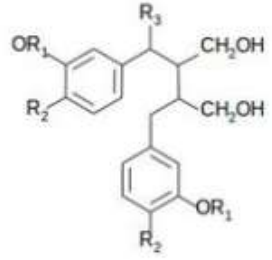
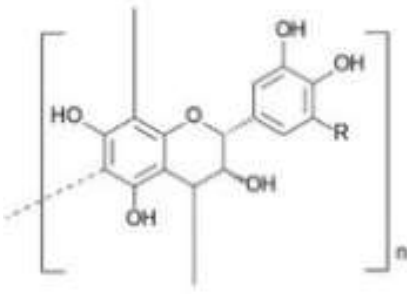
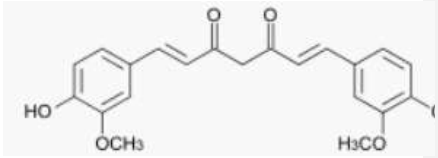
**Ácidos
fenólicos**
Ácido
benzoico y
derivados
Ácido
hidroxicinámico
o y derivados

Ácido gálico (ácido
hidrobenzoido)



Ácido caféico (ácido
hidroxicinámico)

Café, kiwi,
cereza,
manzana,
aceituna.

			
		Tirosol (alcohol fenólico)	
			
		Tras-resveratrol (estilbeno)	
	Estilbenos		Uvas, vino.
		Enterodiol	
	Ligananos		Linaza.
		Procyanidin B1, B4	
	Taninos		Cacao, uvas, chocolate, mango, manzana, granada.
	Curcuminoides : menos abundantes en los alimentos	Curcumina	
			Cúrcuma.

Como se observa en la Tabla 3, los alimentos ricos en polifenoles son principalmente de origen vegetal. (11)

Estos fitoquímicos comprenden una amplia variedad de moléculas, en las cuales podemos encontrar desde ácidos fenólicos de bajo peso molecular hasta proantocianidinas altamente polimerizadas. Las diferencias estructurales entre los compuestos dan como resultado principales diferencias en la biodisponibilidad de los mismos

Van a ser los flavonoides el tipo de polifenol que se va a encontrar en mayor proporción dentro de nuestra dieta. Se estima que el consumo medio de polifenoles de la dieta es de 1 gramo al día. (12)

La microbiota intestinal se va a encargar de dos tareas principalmente, la primera es la transformación de los principales macronutrientes en moléculas que seamos capaces de utilizar, y la segunda es su papel en la defensa del organismo, ya que actúa de barrera impidiendo que determinados microorganismos patógenos se introduzcan en el interior del organismo.

Van a existir diversos factores que afecten a las cantidades de polifenoles que se pueden llegar a obtener; estos compuestos se van a encontrar en distinta concentraciones y tipos dependiendo del tipo de uva que se haya empleado en la fabricación del vino, la ubicación geográfica y el tipo de suelo en el que se encuentre la planta, el clima, las condiciones de vinificación y también de cuáles han sido las prácticas utilizadas en concreto, van a ser los vinos tintos más ricos en polifenoles que los vinos blancos. (13)

La microbiota intestinal va a ejercer un papel importante en la salud debido a las funciones que es capaz de realizar (14). Algunas de ellas se pueden clasificar en tres grupos:

- Metabólicas: relacionada con la digestión o asimilación de nutrientes de la dieta.
- Protectoras: contribuyendo al efecto barrera mediante las células del epitelio intestinal y el moco que las recubre promoviendo también la generación de ácidos grasos de cadena corta. Además, está involucrada

en el movimiento y ayuda en la eliminación de posibles microorganismos patógenos y oportunistas.

- Inmunomoduladoras: relacionada con la modulación y maduración del sistema inmune y en el desarrollo y la proliferación celular.

Muchas investigaciones hablan de cómo la microbiota intestinal está íntimamente relacionada con la aparición de ciertas enfermedades como enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, enfermedades en el desarrollo cognitivo, enfermedad celíaca y otras enfermedades relacionadas con el sistema inmune, cáncer, obesidad, pudiendo ser incluso modulada la actividad de la microbiota por efectos del medio externo, la dieta o hábitos de vida. (15)

4.3.1.1. METABOLISMO Y BIODISPONIBILIDAD DE LOS POLIFENOLES

La estructura química de este grupo de compuestos va a determinar de qué manera y en qué cantidad los polifenoles van a ser absorbidos por el organismo y cuál va a ser su metabolismo, por lo que su estructura química va a afectar de forma directa en la biodisponibilidad y, por tanto, a cómo van a afectar en nuestro organismo.

Una vez ingerimos este tipo de compuestos con los alimentos, van a ser metabolizados para así poder ser absorbidos, ya que solo una pequeña parte es absorbida en el intestino delgado, deberán sufrir diferentes modificaciones para poder absorberse en la mitad proximal del yeyuno y mediante los enterocitos pasar a la circulación, continuando su absorción en el colon. (11), (16)

La mayor parte de los compuestos flavonoides que encontramos en la dieta se encuentran en sus formas glucosiladas, las cuales tienen uno o más restos de azúcar que se encuentran unidos a grupos fenólicos o un grupo hidroxilo, por lo que el metabolismo de estos compuestos comenzará con la hidrólisis de estos

compuestos nativos poliméricos. Tras la eliminación de la parte glucídica se generarán los aglicones correspondientes. (11)

Una vez se han retirado los restos glucídicos por medio en enzimas como la lactasa florina hidrolasa, la cual se encuentra en la membrana de los enterocitos, o la B-glucosidasa, situada en el citosol, la glicona podrá acceder a las células epiteliales por medio de difusión pasiva. Se sabe que aquellos flavonoides cuyo resto azucarado es la ramnosa, deben llegar al colon para ser hidrolizado por las alfa-ramnosidasas, las cuales son secretadas por la microbiota del colon, como por ejemplo la *Bifidobacterium dentium*. También se ha observado que los flavan-3-ols no se van a glucosilar, por lo que van a ser absorbidos por los enterocitos sin sufrir previamente una hidrólisis.

Una vez realizado esta serie de cambios en su estructura, podrán incorporarse al torrente sanguíneo para, por medio de la vena porta, acceder al hígado, donde continuará su metabolismo por enzimas de fármacos de fase II, como las urcurina-5'-difosfato glucuronosiltransferasas, sulfotransferasas y catecol-O- metiltransferasas, por lo que podremos encontrar a este tipo de compuestos como metilados, glocoronidados o sulfatados. Tras sufrir las anteriores modificaciones, circularán por el organismo, y finalmente se eliminarán por medio de la orina o se secretarán de nuevo al intestino como componentes de la bilis. (12)

En cuanto al vino tinto, las principales transformaciones de sus polifenoles ocurren en el colon, donde pueden ser transformados en metabolitos más bioactivos que sus precursores. La microbiota los transformará en compuestos fenólicos cuyo peso molecular será bajo, y que actuarán como agentes bioactivos. (17), (18).

Se ha observado que la ingesta de alimentos que contienen polifenoles modifican las poblaciones de las bacterias que encontramos en la microbiota intestinal, llegando a actuar como prebiótico, promoviendo el desarrollo de géneros bacterianos como los géneros de Bifidobacteria y Lactobacillus. Se sabe que en personas que consumen polifenoles que provienen del vino tinto hay un aumento de bacterias llamadas Bacteroides. (17), (19), (20).

4.3.2. EFECTOS DE LOS POLIFENOLES DEL VINO TINTO A NIVEL INTESTINAL

Se ha visto que a nivel de intestino grueso, los polifenoles no absorbibles tienen múltiples acciones: por una parte se han relacionado con un aumento de las bacterias beneficiosas de la microbiota intestinal (por ejemplo el ácido tánico de las semillas de uva muestra potentes efectos promotores del crecimiento en *Lactobacillus acidophilus*), así como un aumento de los ácidos grasos de cadena corta y de la actividad antiinflamatoria. También promueven una reducción de la actividad microbiana patógena (por ejemplo de *Clostridium* spp.) y del ratio firmicutes/bacteroidetes. (21), (22).

Así mismo, se pudo observar que el consumo diario de ciertos polifenoles que forman parte de la composición del vino tinto durante 4 semanas produjeron un aumento significativo del número de *Enterococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides uniformis*, *Eggerthella lenta* y *Blautia coccoides*, todos ellos grupos de enterobacterias de la microbiota rectal. (22), (23).

En lo que respecta a las antocianinas, se ha demostrado que las antocianidinas pelargonidina, delphinidina y cianidina, así como la cianidina-3-glucósido (C3G), podrían inhibir el crecimiento de *E. coli* CM 871 y la secreción de CagA y VacA en *H. pylori* mediante la regulación negativa de la expresión de *secA*, por lo tanto, refiriéndose a esto último, constituiría un factor protector de cara al desarrollo gastritis y cáncer gástrico si estos estuvieran relacionados con la infección por *H. Pylori*. (22)

Tabla 5. Clasificación de los tipos de polifenoles, precursores, y bacterias sobre las que ejercen efecto. Elaboración propia.

PRECURSORES		METABOLITOS	BACTERIAS
Flavonoles	Kaempferol	Ácido 2-(4-hidroxifenil) propiónico	<i>Clostridium orbisidens</i>
	Quercetina	Ácido 2-(3,4-dihidroxifenil) acético	<i>C. orbisidens, Eubacterium oxidoreducens</i>
		Ácido 2-(3-hidroxifenil) acético	<i>Eubacterium ramulus</i>
	Miricetina	Ácido 3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico	<i>Enterococcus casseliflavus</i>
Ácido 3-(3-hidroxifenil) propiónico		<i>C. orbisidens, E. oxidoreducens</i>	
Ácido 2-(3,5-dihidroxifenil) acético			
Flavanones	Naringenin	Ácido 3-(4-hidroxifenil) propiónico	<i>Clostridium cepas de E. ramulus</i>
Flavan-3-ols	Catechin	Ácido 3-(3-hidroxifenil)	<i>Clostridium cocoides</i>
	Epicatechin	Ácido propiónico	<i>Bifidobacterium spp.</i>
Antocianinas	Cianidina	Ácido 3,4-dihidroxibenzoico	<i>Lactobacillus plantarum,</i>
	Peonidina	Ácido 3-metoxi-4-hidroxibenzoico	<i>Lactobacillus casei,</i>
Pelargonidina	Malvidina	Ácido 3,4-dimetoxibenzoico	<i>Lactobacillus acidophilus LA-5,</i>
		Ácido 4-hidroxibenzoico	<i>Bifidobacterium lactis BB-12</i>

Isoflavonas	Daidzein	(S)-Equol	<i>Bacteroides ovatus</i> <i>Streptococcus intermedius</i> <i>Ruminococcus productus</i> <i>Eggerthella sp. Julong 732</i> <i>Enterococcus faecium EPI1</i> <i>Lactobacillus mucosae EPI2</i> <i>Finegoldia magna EPI3</i>
	Genistein	O-Demetilangolensina 6-hidroxi-O-desmethylangolensin	<i>Clostridium spp. HGHA136</i>
	Formononetina Biochanin A	Daidzein Genistein	
Flavonas apigenina	Luteolina,	Ácido 3-(3,4-dihidroxifenil)-propiónico, ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico, ácido 3-(3-hidroxifenil)-propiónico y ácido 4-hidroxicinámico, floretina	<i>C. orbiscindes</i> , <i>Enterococcus avium</i>

Uno de los polifenoles que forma parte de la composición del vino tinto, además de encontrarse en algunas frutas y plantas es el resveratrol. Son ya varios los ensayos clínicos en los que se han demostrado efectos beneficiosos en términos de glucosa y homeostasis lipídica, así como en la reducción de la acumulación de grasa corporal. No obstante, existen discrepancias en cuanto al grado de acción, pudiendo existir variaciones según la edad, el sexo y composición de microbiota intestinal (es conocido que la microbiota intestinal interviene en el proceso de metabolización del resveratrol, concretamente las

bacterias intestinales *Bifidobacteria infantis* y *Lactobacillus acidophilus*, aumentando así su biodisponibilidad) por lo que la interacción resveratrol/microbiota sería un elemento clave en la efectividad del tratamiento del síndrome metabólico. Actualmente se está estudiando un posible papel beneficioso en cuanto a reducción de presión arterial, glucosa, resistencia a insulina y activación de la lipólisis. (24)

Han sido descritos otros posibles efectos beneficiosos, ejerciendo un papel cardioprotector y disminuyendo por tanto la prevalencia de cardiopatía isquémica, así como un papel inhibitorio en la progresión de ciertas infecciones. (25)

También se ha planteado y observado el hecho de que el resveratrol interviene en la regulación de la actividad inflamatoria intestinal mediante la supresión de la activación del complejo proteico NF- κ B, el cual interviene en algunos procesos inflamatorios, y a su vez reduce el incremento de radicales libres de oxígeno (ROS), mejorando el estrés oxidativo. (26)

Este papel en la reducción de la inflamación se ha estudiado incluso en pacientes con patología inflamatoria intestinal (concretamente pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, donde se pudo ver en los pacientes a los que se les administró una determinada cantidad de vino al día un aumento de la permeabilidad intestinal y una reducción de los niveles de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-8 e IFN- γ) y calprotectina fecal. (4)

4.3.3. EFECTOS DE LOS POLIFENOLES DEL VINO TINTO EN OTROS ÓRGANOS

4.3.3.1. Glucosa e insulina

En algunos estudios realizados en seres humanos se vio que tanto en pacientes no diabéticos como en pacientes que padecían diabetes mellitus tipo 2 los resultados eran controvertidos, es decir, algunos de ellos sí afirmaban la eficacia del resveratrol en cuanto a la disminución de los niveles de glucosa e insulina en sangre, mientras que otros ponían en duda los posibles efectos beneficiosos del consumo de este compuesto sobre el organismo.

Sin embargo, en los últimos metaanálisis los cuales incluyeron varios ensayos clínicos, se mostró un efecto beneficioso sobre los niveles de glucosa e insulina así como de la resistencia a la insulina, siendo más favorable para dosis de resveratrol ≥ 100 mg/día, lo cual incluso permitió establecer la conclusión de que este tipo de polifenol podría emplearse en el tratamiento de la diabetes junto con los tratamientos actuales existentes. (24), (27).

4.3.3.2. Adipocitos

Se ha visto que los polifenoles también podrían ejercer una acción favorable sobre la obesidad, ya que actúan sobre preadipocitos, promoviendo la apoptosis e inhibiendo la proliferación y la diferenciación. A nivel de los adipocitos blancos maduros, se promueve la lipólisis y la inhibición de la lipogénesis. Además, también actúan sobre los adipocitos marrones, en los que se induce la expresión de la proteína 1 de desacoplamiento.

A diferencia de los estudios en roedores, en humanos no se vio reducción de peso ni de masa corporal, pero sí se vio una disminución del tamaño del adipocito. (27)

4.3.3.3. Presión arterial

En este caso también se han podido observar resultados dispares según los diferentes estudios que se han llevado a cabo. Un ensayo clínico afirmó que en pacientes con obesidad, los suplementos de resveratrol, concretamente de 150 mg/día, redujeron significativamente las cifras de presión arterial sistólica y presión arterial media, además de producir una mejora en los valores de glucosa, insulina y resistencia a la insulina, en comparación con placebo, incluso llegando a imitar los efectos de una restricción calórica.

Tabla 6. Valores de presión arterial y plasmáticos de glucosa, insulina y resistencia a insulina tras la administración de resveratrol en comparación con placebo. Elaboración propia. (28)

	Resveratrol	Placebo	“p” valor
PAS (mmHg)	124,7 +- 3,1	130,5+-2,7	0,006
PAD (mmHg)	80,0+-2,9	81,6+-2,8	0,18
PAM (mmHg)	94,9+-2,9	97,9+-2,7	0,02
Glucosa (mmol / l)	5.06 ± 0.13	5.28 ± 0.15	005
Insulina (mU / l)	10,31 ± 1,25	11,94 ± 1,11	0,04
Resistencia a insulina	2,43 ± 0,24	2.80 ± 0.20	0,03

Sin embargo otros estudios no pueden demostrar tales efectos, pudiendo plantar como ejemplo los resultados obtenido en un ensayo clínico que se realizó en sujetos con obesidad en el que no se vieron cambios significativos en la presión arterial ni en los valores de glucosa e insulina tras 4 semanas de tratamiento con resveratrol o placebo. (29)

DISCUSIÓN

El vino es una de las bebidas más habituales y consumidas en nuestro país, tanto a modo de acompañante como formando parte de los ingredientes de numerosas recetas culinarias. Clásicamente los efectos de esta bebida se han entendido como algo perjudicial para el organismo, instando a la población a disminuir su consumo o incluso eliminarlo por completo. Pero durante los últimos años, se ha llevado a cabo un análisis de sus componentes, pudiendo arrojar luz sobre la idea de que ciertos elementos que forman parte del vino tinto, podrían tener efectos beneficiosos sobre el organismo humano. Estos elementos son los polifenoles, que son sustancias químicas constituidas por varios grupos fenol y que forman parte de numerosos vegetales, entre ellos la uva con la que se realiza el vino tinto. Se sabe que estos compuestos tienen efectos antioxidantes que ejercen su acción sobre distintos órganos y sistemas. (12)

A nivel del sistema cardiovascular, se están llevando a cabo estudios que plantean la idea de que ciertos compuestos flavonoides del vino tinto, el más conocido de ellos el resveratrol, podrían ayudar a reducir los niveles de presión arterial, así como ejercer un posible papel protector en pacientes con riesgo de sufrir cardiopatía isquémica. En cuanto a la reducción de presión arterial, ha habido distintos resultados según el estudio, ya que en algunos de ellos se pudo ver una mejoría en los valores de presión arterial en pacientes obesos con resveratrol en comparación con placebo, pero en otros no se alcanzaron resultados significativos con respecto a esa disminución de la presión arterial. Por tanto no se pueden extraer conclusiones sólidas en cuanto a este aspecto. (28), (29).

También se ha visto un posible efecto beneficioso en cuanto a la regulación de la glucemia, así como un potencial elemento de combate contra la resistencia a la insulina, que se sabe que es uno de los pilares fundamentales de la fisiopatología de la diabetes mellitus, una de las patologías más prevalentes hoy en día en nuestro medio, y que está a su vez directamente relacionada con

la patología cardiovascular. También en este caso existe controversia, ya que algunos estudios demuestran de manera significativa reducción en los valores de glucosa, insulina, y resistencia a esta, y otros no. (24), (27).

Así mismo, se conoce que el resveratrol desempeña un papel sobre la lipólisis, activándola, y promoviendo como consecuencia una disminución de la acumulación de grasa a nivel corporal, lo que sería interesante y podría utilizarse como un arma contra la obesidad, otro de los fenómenos que cada vez es más frecuente en la sociedad actual. Uno de los ensayos clínicos que prueban el efecto del resveratrol para el tratamiento de la obesidad, combinó este con el orlistat, donde se concluyó que la combinación de ambos elementos constituía el tratamiento más efectivo para la pérdida de peso. (30)

Cabe destacar que muchos de estos efectos se encuentran actualmente en estudio, y su acción difiere en función de ciertas características como la edad, el sexo, y la composición de la microbiota intestinal.

A nivel específicamente intestinal, sí parece haber una relación entre la administración de polifenoles y los cambios positivos en la microbiota, tanto promoviendo la actividad de bacterias beneficiosas como inhibiendo la acción de bacterias patógenas. También es conocida una reducción de los mediadores de la inflamación a nivel intestinal (niveles de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6, IL-8 e IFN- γ , y calprotectina fecal), lo cual podría constituir una herramienta de cara al manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. (4), (26)

Se ha planteado la idea de la existencia de una relación entre la microbiota y el cerebro podría ser mayor de lo que se pensaba, por lo que este campo de estudio puede dar una visión mucho más global sobre cómo puede afectar nuestra nutrición sobre el desarrollo cognitivo, la secreción de determinadas hormonas o factores relacionados con la inmunidad. (15)

CONCLUSIONES

- Se ha observado que los polifenoles pueden intervenir de manera favorable en procesos infecciosos y relacionados con el estrés oxidativo.
- Es posible que exista una relación directa entre el consumo de polifenoles presentes en el vino y la modulación de la microbiota intestinal humana, lo cual se cree que podría actuar de manera beneficiosa en la actividad bacteriana y los mediadores inflamatorios intestinales.
- Existen indicios que apuntan a que determinados polifenoles presentes en el vino tinto podrían desempeñar un papel en la regulación de la presión arterial, la obesidad y el control de la glucosa e insulina, pudiendo llegar a ser una herramienta útil en las patologías que derivan de un desajuste de estos valores.
- Son necesarios estudios de intervención en humanos, en los que se tengan en cuenta la variabilidad interindividual de la microbiota humana, así como el efecto en dicha microbiota de la ingestión continuada de polifenoles y su posible implicación en la salud intestinal.
- Es necesaria una mayor investigación para determinar cuál es la cantidad de referencia y qué tipo de polifenol específico puede reducir objetivamente las diferentes patologías planteadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Le Roy CI, Wells PM, Si J, Raes J, Bell JT, Spector TD. Red Wine Consumption Associated With Increased Gut Microbiota α -diversity in 3 Independent Cohorts. *Gastroenterology*. Agosto de 2019; 258 (1): 270-272.
2. Del Bo' C, Bernardi S, Marino M, Porrini M, Tucci M, Guglielmetti S, et al. Systematic Review on Polyphenol Intake and Health Outcomes: Is there Sufficient Evidence to Define a Health-Promoting Polyphenol-Rich Dietary Pattern?. *MDPI*. Junio de 2019;11(6).
3. Naumovski N, Panagiotakos DB, D'Cunha NM. Untangling the 2-Way Relationship Between Red Wine Polyphenols and Gut Microbiota. *Gastroenterology*. Enero de 2020;158(1):48-51.
4. Cueva C, Gil-Sánchez I, Ayuda-Durán B, González-Manzano S, González-Paramás AM, Santos-Buelga C, et al. An Integrated View of the Effects of Wine Polyphenols and Their Relevant Metabolites on Gut and Host Health. *NLM*. Enero de 2017;22(1).
5. Pavlidou E, Mantzorou M, Fasoulas A, Tryfonos C, Petridis D, Giaginis C. Wine: An Aspiring Agent in Promoting Longevity and Preventing Chronic Diseases. *Diseases*. *NLM*. Septiembre de 2018;6(3):73.
6. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. Julio de 2011;94(1):58-65.
7. Kumar Singh A, Cabral C, Kumar R, Ganguly R, Kumar Rana H, Gupta A, et al. Beneficial Effects of Dietary Polyphenols on Gut Microbiota and Strategies to Improve Delivery Efficiency. *NIH*. Septiembre de 2019;11(9).
8. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *NHI*. Junio de 2005;308(5728):1635-8.

9. Brglez Mojzer E, Knez Hrnčič M, Škerget M, Knez Ž, Bren U. Polyphenols: Extraction Methods, Antioxidative Action, Bioavailability and Anticarcinogenic Effects. *NIH*. Julio de 2016;21(7):901.
10. Li A-N, Li S, Zhang Y-J, Xu X-R, Chen Y-M, Li H-B. Resources and biological activities of natural polyphenols. *NIH*. Diciembre de 2014;6(12):6020-47.
11. Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Bioavailability of Dietary Polyphenols and Gut Microbiota Metabolism: Antimicrobial Properties. *Biomed Res Int*. 2015.
12. Lewandowska H, Kalinowska M, Lewandowski W, Stępkowski TM, Brzóska K. The role of natural polyphenols in cell signaling and cytoprotection against cancer development. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. Junio de 2016;32:1-19.
13. Neveu V, Perez-Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, et al. Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database (Oxford)*. 2010
14. Wang H-X, Wang Y-P. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J*. Octubre de 2016;129(19):2373-80
15. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis. *Cell*. Abril de 2015;161(2):264-76.
16. Murota K., Nakamura Y., Uehara M. Flavonoid metabolism: the interaction of metabolites and gut microbiota. *Functional Food Science*. Junio de 2020; 82: 600-610.
17. Singh RK, Chang H-W, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*. Abril de 2017;15(1):73.
18. Bolca S, Van de Wiele T, Possemiers S. Gut metabotypes govern health effects of dietary polyphenols. *Curr Opin Biotechnol*. Abril de 2013;24(2):220-5.

19. Amy M. Sheflin, Christopher L. Melby, Franck Carbonero & Tiffany L. Weir. Linking dietary patterns with gut microbial composition and function. *Gut Microbes*. Enero de 2017; 8: 113-129.
20. Requena T, Tabasco R, Monagas M, Pozo-Bayón MA, Sánchez-Patán F, Martín-Álvarez PJ, Bartolomé B, del Campo R, Martínez-Cuesta MC, Peláez C y Moreno-Arribas MV. Polifenoles del vino y microbiota humana: modulación y metabolismo. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL; CSIC-UAM), Avances en la Investigación de la Alimentación Funcional. 2010: 83-90.
21. Kawabata K, Yoshioka Y, Terao J. Role of Intestinal Microbiota in the Bioavailability and Physiological Functions of Dietary Polyphenols. *NHI*. Enero de 2019;24(2).
22. Duda-Chodak A, Tarko T, Satora P, Sroka P. Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review. *Eur J Nutr*. Abril de 2015;54(3):325-41.
23. Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, Gomez-Zumaquero JM, Clemente-Postigo M, Estruch R, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr*. Junio de 2012;95(6):1323-34.
24. Chaplin A, Carpené C, Mercader J. Resveratrol, Metabolic Syndrome, and Gut Microbiota. *Nutrients*. noviembre de 2018;10(11):1651
25. Haseeb S, Alexander B, Baranchuk A. Wine and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review. *Circulation*. Octubre de 2017;136(15):1434-48.
26. Hu Y, Chen D, Zheng P, Yu J, He J, Mao X, et al. The Bidirectional Interactions between Resveratrol and Gut Microbiota: An Insight into Oxidative Stress and Inflammatory Bowel Disease Therapy. *Biomed Res Int*. Abril de 2019; 5403761.
27. Szkudelski T, Szkudelska K. Resveratrol and diabetes: from animal to human studies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. Junio de 2015;1852(6):1145-54.

28. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, van de Weijer T, Goossens GH, et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.* Noviembre de 2011;14(5):612-22.
29. Morten M. Poulsen, Poul F. Vestergaard, Berthil F. Clasen, Yulia Radko, Lars P. Christensen, Hans Stødkilde-Jørgensen, Niels Møller,¹ Niels Jessen, Steen B. Pedersen, and Jens Otto L. Jørgensen. High-Dose Resveratrol Supplementation in Obese Men. *American Diabetes Association.* Abril 2013; 62 (4): 1186-1195.
30. Arzola-Paniagua MA, García-Salgado López ER, Calvo-Vargas CG, Guevara-Cruz M. Efficacy of an orlistat-resveratrol combination for weight loss in subjects with obesity: A randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(7):1454-63.