



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

El Vino y la Salud.

Efecto positivo de los polifenoles del vino.

Autor: Beatriz Martín Larrazabal

D.N.I.: 76038108-Q

Tutor: Dra. Araceli Redondo Cuenca

Convocatoria: Febrero de 2016

Índice

ÍNDICE	2
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
OBJETIVOS	5
METODOLOGÍA	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
COMPOSICIÓN DEL VINO	5
POLIFENOLES DEL VINO	5
CLASIFICACIÓN DE LOS POLIFENOLES PRESENTES EN EL VINO	6
CONTENIDO DE POLIFENOLES	9
BIODISPONIBILIDAD DE POLIFENOLES	9
CAPACIDAD PREVENTIVA DE LOS POLIFENOLES DEL VINO	10
EFFECTOS DE LOS POLIFENOLES DEL VINO EN LA PREVENCIÓN CONTRA EL CÁNCER	11
EFFECTO DE LOS POLIFENOLES DEL VINO EN LA PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	13
EL VINO COMO NEUROPROTECTOR	15
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFÍA	19

Resumen**Abstract**

Introducción: El vino es una bebida habitual de la dieta mediterránea y la menor incidencia de enfermedades cardiovasculares en esta zona, ha generado un gran interés entre los investigadores por esta bebida.

Objetivos: Analizar el contenido en polifenoles del vino y comprobar si su consumo puede conllevar efectos beneficiosos para la salud.

Metodología: Para esta revisión bibliográfica se buscaron artículos científicos en internet vía Pubmed y Google Scholar.

Resultados y discusión: Se ha comprobado como el vino es uno de los alimentos con más contenido en polifenoles y, por tanto, con más capacidad antioxidante. El efecto beneficioso para la salud del vino se ha evidenciado en patologías cancerígenas, cardiovasculares y neurodegenerativas. Sin embargo, el contenido en alcohol del vino puede contrarrestar estos efectos en un consumo elevado.

Conclusiones: El vino, debido a su contenido en polifenoles es beneficioso para la salud, siempre y cuando su consumo sea moderado, es decir un máximo de dos vasos al día en hombres y uno en mujeres.

Palabras clave: Polifenoles del vino, alimentos bioactivos.

Introduction: The wine is a typical drink in the Mediterranean diet and the lower incidence of cardiovascular disease in this area has generated a great interest among researchers of this drink.

Objectives: To analyze the polyphenol content of the wine and check if its consume can lead to beneficial health effects.

Methodology: For this literature review scientific papers were searched on the internet via Pubmeda and Google Schoolar.

Results and discussion: It has been proven as the wine is one of the foods with more content in polyphenols and thus with more antioxidant capacity. The beneficial health effects of wine has been shown in cancer, cardiovascular and neurodegenerative diseases. However, the alcohol content of wine can counter these effects in a high consumption.

Conclusions: Wine, because of their polyphenols content are beneficial to health, as long as a moderate consumption is considered, that's is up to two glasses per day for men and one for women.

Key words: Wine polyphenols, bioactive food

Introducción y antecedentes

Historia del vino

El vino es una bebida producida a partir de la fermentación de la uva que ha sido utilizada por el hombre con fines socio-religiosos y dietéticos desde hace más de 6000 años. Algunos historiadores sitúan el descubrimiento de la fabricación del vino en el sur del Cáucaso, desde donde se distribuyó alrededor de todo el mediterráneo (Soleas, Diamandis, & Goldberg, 1997).

Se cree que su producción para el consumo general no empezó hasta en torno al 1000 A.C.; a partir de entonces ha formado parte de la dieta clásica de los países mediterráneos como Italia, Francia o España

Dieta mediterránea

La dieta mediterránea es la denominación que se da a los hábitos alimentarios de las poblaciones del área mediterránea donde se cultiva el olivo (Hernández & Muñoz Martínez de Victoria, 2010).

Esta dieta no es homogénea en todas sus zonas geográficas debido a diferentes factores tanto religiosos como socioculturales. Sin embargo, tiene una serie de aspectos comunes que la caracterizan, entre los cuales se encuentra el consumo de vino.

Los hábitos alimentarios mediterráneos manifiestan una mayoría de aporte energético de origen vegetal, con alimentos como legumbres, cereales, frutas y verduras; un consumo más limitado de carnes, lácteos y pescado; aceite de oliva, que contribuye en gran medida al aporte calórico; y un consumo moderado y regular de vino, especialmente tinto.

Por otra parte, se ha visto en estudios epidemiológicos que existe una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares en la cuenca del mediterráneo, gran ejemplo de esto es la “paradoja francesa” (Criqui & Ringel, 1994). Francia es el primer país en consumo de vino tinto y el penúltimo en índice de mortalidad cardiovascular, más bajo que otros que tienen los mismos hábitos de “dieta mediterránea”; además, la dieta francesa se caracteriza por un consumo mayor de grasas saturadas, por lo que sería normal pensar que esto incidiría en una mayor tasa de enfermedades cardiovasculares. Este hecho llamó la atención a investigadores y se pensó que el vino podía tener un efecto beneficioso para la salud, previniendo enfermedades cardiovasculares.

Pero el vino no solo actúa frente a enfermedades cardiovasculares, se ha estudiado su acción frente a otras patologías como el cáncer (Sancho & Mach, 2015) o fenómenos neurodegenerativos (Lopez-Miranda, Soto-Montenegro, Vera, Herradón, Desco, & Abalo, 2012)

Objetivos

Los objetivos de este Trabajo de Fin de Grado se agrupan en dos. En primer lugar se va a analizar el contenido en polifenoles del vino, los tipos que predominan y su cantidad, también en comparación con otros alimentos considerados de alto contenido polifenólico. El segundo objetivo es comprobar que este alto contenido en polifenoles del vino conlleva un beneficio para la salud, por su capacidad antioxidante.

Metodología

Se ha realizado una revisión bibliográfica en bases de datos científicas. Las bases utilizadas fueron Pubmed y Google Scholar, además se contó con apoyo de materiales y orientación de la Dra. Araceli Redondo Cuenca.

Se han examinado artículos en inglés y español, con las palabras claves: vino, polifenoles, composición, prevención, resveratrol, quercetina y su equivalente en inglés.

Para recaudar información se han consultado artículos experimentales y revisiones bibliográficas. Se han incluido trabajos que relacionaban tanto las moléculas por separado como cualquier tipo de matriz vínica.

Resultados y discusión

Composición del vino

Se estima que hay más de 500 compuestos diferentes en el vino, en concentraciones que varían entre 10^{-1} y 10^{-6} mg/L (Soleas, Diamandis, & Goldberg, 1997). Estos componentes son de carácter muy variado. Principalmente se pueden encontrar agua, azúcares, polisacáridos, ácidos orgánicos, alcohol y compuestos aromáticos, entre los que se incluyen los polifenoles.

El alcohol más abundante en el vino es el etanol, con concentraciones entorno al 10-13%. Este cumple un papel muy importante en la estabilidad y funciones sensoriales de la bebida, pero causa elevados riesgos para la salud en consumos más elevados

Polifenoles del vino

Aunque el vino tiene múltiples componentes, el potencial preventivo y antioxidante se atribuye a su alto contenido en polifenoles. En estudios *in vitro* se ha comprobado que hay polifenoles que poseen un poder antioxidante mayor que algunas vitaminas antioxidantes como la C y la E (Tomás Barberán & Espín de Gea, 2010).

Los compuestos polifenólicos congregan un amplio grupo moléculas. Estos compuestos están distribuidos muy ampliamente en la naturaleza, donde cumplen funciones como regular funciones metabólicas, absorber radiaciones y además poseen propiedades

antimicrobianas o antifúngicas. Debido a esta función de defensa, su localización dentro del vegetal se encuentra principalmente en la piel de los vegetales (Palazón, Cusidó, & Morales, 2012).

Los polifenoles del vino se forman a partir de la acumulación de azúcares en el zumo de la uva que actúan como sustrato. La biosíntesis se realiza por dos vías principalmente, la vía de las pentosas-fosfato y la vía de las hexosas. Esta concentración de polifenoles es mayor en el vino tinto que en el blanco, esto se debe a que el proceso de vinificación del vino tinto se produce con *el hollejo*, la piel. El tinto contiene, de media, 1.742 mg/L de polifenoles frente a 286 mg/L de vino blanco (Pasten & Grenett, 2006)

La variedad de polifenoles encontrados en el vino es, como se ha comentado, muy amplia: desde compuestos relativamente sencillos producidos por las vides, hasta sustancias sumamente complejas formadas durante el envejecimiento, así como otras extraídas por el vino de la madera de los barriles (Rebolo López, 2007). Así pues, la composición final de polifenoles es diferente a la encontrada en el mosto de la uva, ya que el proceso de vinificación modifica su contenido.

Clasificación de los polifenoles presentes en el vino

Según su estructura se los puede agrupar en dos grandes grupos: Fenoles Flavonoides y Fenoles no Flavonoides, que a su vez se subdividen, como se puede apreciar en el diagrama a continuación (Rebolo López, 2007).

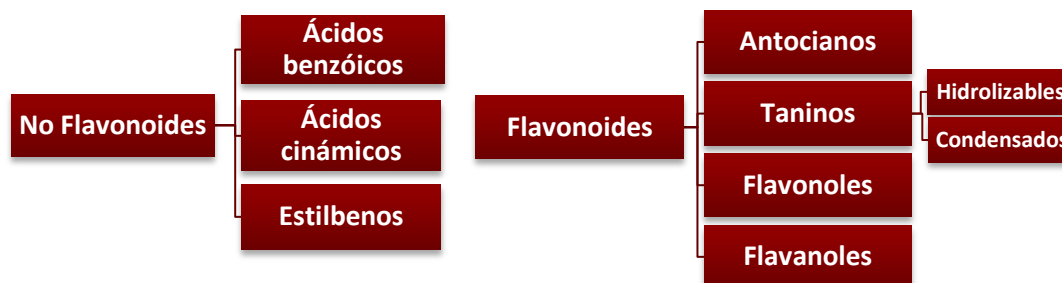


Diagrama 1. Clasificación de los polifenoles del vino

Fenoles no flavonoides

Estos compuestos se caracterizan por poseer un anillo bencénico simple en su estructura. Se subdividen a su vez en:

Ácidos Benzoicos: derivados de ácido p-hidroxibenzoico. El compuesto de más importancia es el ácido gálico (Imagen 1). Estos compuestos, como formas libres, provienen de la hidrólisis alcalina de los ésteres presentes en el mosto de la uva y de la degradación hidrolítica de los ácidos cinámicos

Ácidos Cinámicos: Se caracterizan por tener una estructura de tres carbonos con un doble enlace que está mayoritariamente en forma *trans*. Los más importantes son el ácido caféico (Imagen 2) y el ácido cumárico (Imagen 3). En su forma libre se localizan en bajas concentraciones ya que se encuentran en su mayor parte esterificados con

ácido tartárico (Imagen 4). Estos son ácido cafeoil tartárico o ácido caftárico, ácido p-cumaroil tartárico o ácido cutárico y ácido feruloil tartárico o ácido fertárico.

Estilbenos: Estructuralmente están formados por dos ciclos bencénicos unidos por una cadena etanol o etileno. El máximo exponente de este grupo es el resveratrol (Imagen 5), que se encuentra en forma *trans*. Es uno de los polifenoles más estudiados y al cual se le atribuye gran parte de la capacidad antioxidante y preventiva que posee el vino.

Fenoles flavonoides

Todos están caracterizados por una estructura del tipo 2-fenil-benzopirona. Se clasifican en diferentes clases según el grado oxidación del grupo pirano.

Antocianos: localizados en el hollejo de la uva, son los responsables de las tonalidades rojas y púrpuras del vino tinto. Estos compuestos existen en la naturaleza en forma esterificada con uno o más azúcares. Pueden ser monoglicósidos, diglicósidos o triglicósidos, según estén uno, dos o tres carbonos unidos a un azúcar, que suele ser glucosa. La relación de diferentes antocianos en los vinos varía con la variedad de la uva, con el año de la cosecha y otros factores como temperatura y condiciones climáticas, pero representan siempre aproximadamente la mitad del contenido total fenólico. Las moléculas más representativas de este grupo en el vino son Malvidina (Imagen 6) y Petunidina, en sus diferentes formas glicosadas.

Taninos: Este grupo abarca compuestos de diferente índole que tienen en común ser sustancias que pueden combinarse con proteínas o polisacáridos de forma estable. Esto influye en la alta resistencia de los vinos tintos a la oxidación ya que los taninos se conjugan con proteínas enzimáticas oxidantes, inhibiéndolas parcialmente.

Estructuralmente son moléculas fenólicas relativamente grandes, ya que para conjugarse de manera estable con las proteínas necesitan varios puntos de unión, pero no tan grandes como para producir un impedimento estérico que les impida acercarse a los sitios activos.

Los taninos se pueden dividir en dos grandes subgrupos, hidrolizables o condensados.

Taninos hidrolizables, o taninos gálicos: Son los galotaninos y elagitaninos, que liberan por hidrólisis ácida al ácido gálico o ácido elágico, más una molécula de glucosa. Estas sustancias son muy solubles en medio hidroalcohólico y confieren al vino propiedades gustativas. Destacamos la vescalagina (Imagen 7) y la castalagina.

Taninos condensados: Compuesto por las procianidinas, que encontramos divididas en varios grupos; siendo las procianidinas del tipo A las más abundantes en la uva. Estas sustancias sufren, en un medio ácido y caliente, una transformación hacia productos de condensación de coloración parda, como la cianidina roja.

Flavonoles: Con una estructura de 3-hidroxi-flavona. Únicamente están presentes en los hollejos, bajo forma de glucósidos. Esta es la razón por la que la concentración sea mucho mayor en vinos tintos que en blancos. En el proceso de vinificación estos glucósidos se hidrolizan y liberan la forma condensada más un azúcar, principalmente glucosa. En este grupo destacamos la Quercetina (Imagen 8), y también el Kaempferol y la micertina.

Flavanoles: Son flavan-3-oles o 3-flavonoles aquí se encuentra la (+)-Catequina (Imagen 9)

Estructura química de los polifenoles más representativos.

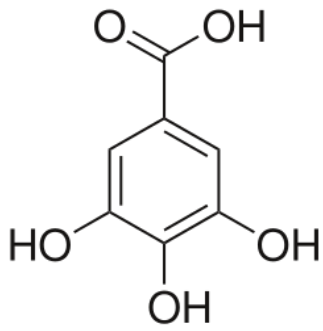


Imagen 1. Ác. Gálico

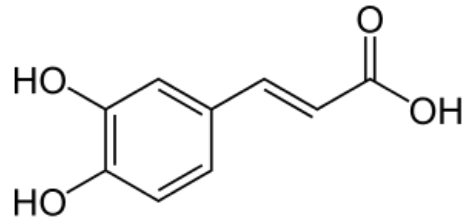


Imagen 2. Ác. Caféico

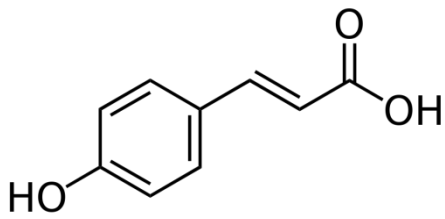


Imagen 3. Ác. Cumárico

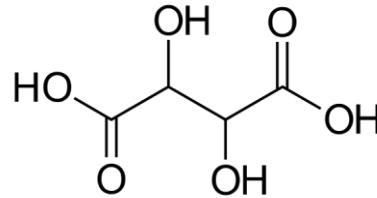


Imagen 4. Ác. Tartárico

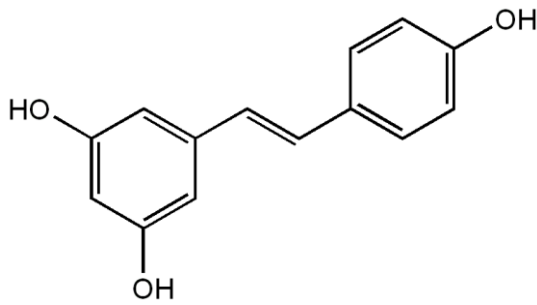


Imagen 5. Resveratrol

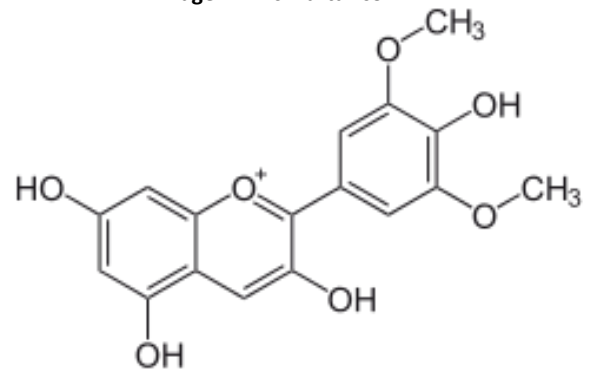


Imagen 6. Malvidina

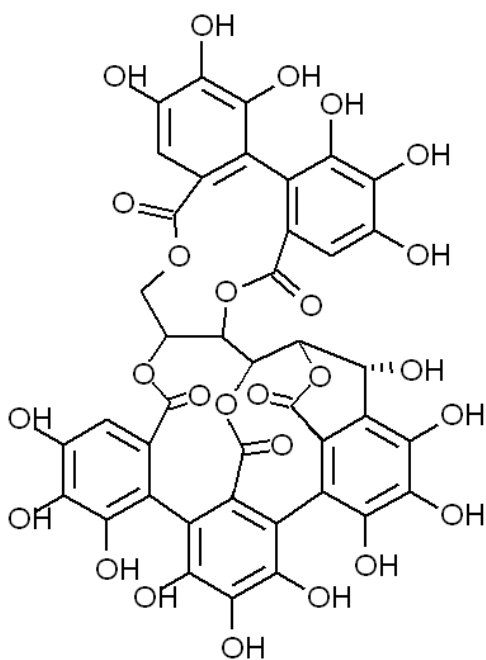


Imagen 7. Vescagalina

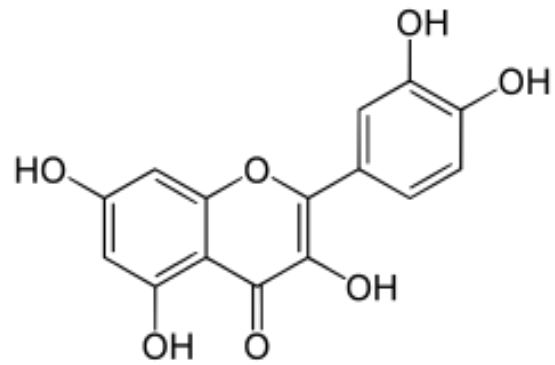


Imagen 8. Quercetina

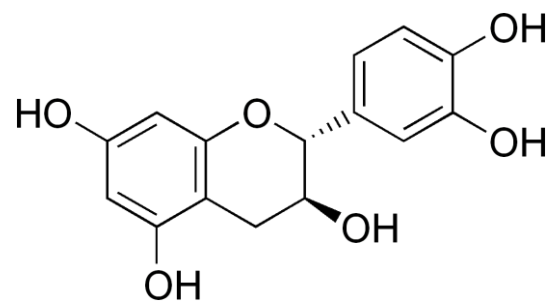


Imagen 9 (+)-Catequina

Contenido de polifenoles

El vino pertenece al grupo de alimentos con alto contenido en polifenoles, como el chocolate negro, que con una media de 4000 mg/kg es uno de los alimentos con mayor contenido polifenólico (Gutiérrez Maydata, 2002). Otros alimentos que también poseen altos niveles de polifenoles son: el tomate con 91.4 mg/kg (Pineda Alonso & Salucci, 1999), con un gran contenido en licopeno un carotenoide con capacidad antioxidante; la lechuga 30mg/kg, la espinaca 12mg/kg, la cebolla con hasta 63 mg/kg (Cabeza-Herrera, Zumalacárregui-Rodríguez, & Fernández-Ttrabanco, 2006), el té verde, con 103 mg/100 mL (García-Viguera & Pérez Vicente, 2004), la granada 830 mg/kg y el arándano 29,5 mg/kg. Frente a ellos el vino posee una concentración de entre 1800 mg/L y 1060 mg/L (Sancho & Mach, 2015)

El contenido de los diferentes polifenoles en el vino está representado en la Tabla 1 (Arranz, Chiva-Blanch, Valderas-Martínez, & Medina-Remón, 2012)

Compuestos fenólicos (mg/L)		Compuestos fenólicos (mg/L)	
Antocianos		Ácidos hidroxicinámicos	
Malvidina-3-azúcar	156,2	Ácido 2,5-di-S-glutationil caftárico	28,6
Petunidina-3-azúcar	31,8	Ácido caféico	18,8
Dihidroflavonoles		Ácido cafeoil tartárico	
Dihidromiricetina-3-ramnósido	44,7	Ácido cumárico	5,5
Dihidroquercetina-3-ramnósido	9,7	ácido cumaroil tartárico	11,8
Flavanoles		Estilbenos	
(+)-Catequina	68,1	Resveratrol	2,7
(-)-Epicatequina	45,5	Resveratrol-3-O-glucósido	6,2
Dí/trí-meros de procianidina	354,1	Piceatannol	5,8
Flavonoles		Piceatannol 3-glucósido	
Kaempferol	2,3	Ácidos hidroxibenzóicos	
Kaempferol-3-glucósido	7,9	Ácido gálico (y su éster etílico)	51,2
Quercetina	8,3	Otros ác. Hidroxibenzóicos	18,9
Quercetina-3-azúcar	35,9		

Tabla 1. Concentraciones polifenólicas en el vino tinto.

Biodisponibilidad de polifenoles

La biodisponibilidad, desde el punto de vista de la nutrición, se expresa frecuentemente como “La proporción de la dosis ingerida que es excretada en orina comparada con la excretada en heces, o en el caso de las sustancias liposolubles las que aparecen como metabolitos hidrosolubles”.

La mayoría de los polifenoles no son muy solubles en solventes acuosos u orgánicos. En los alimentos se encuentran habitualmente en forma de glicósidos que sí son solubles. Estos glicósidos, mediante una reacción de hidrólisis enzimática por glicosidasas humanas o bacterianas, liberan la aglicona. Esta puede ser conjugada para dar lugar a sulfatos o glucuronatos, que son más fácilmente transportados y/o excretados dentro del organismo.

La actividad antioxidante de estos metabolitos con respecto a la molécula original puede ser la misma o estar modificada. Igualmente, en los procesos de fermentación bacteriana también pueden modificar la actividad del polifenol, y estas reacciones microbianas tienen también una considerable variabilidad, según las diferencias en la flora de cada individuo.

En general hay que decir que no se conoce mucho sobre las formas bioactivas de los polifenoles *in vivo* y sus mecanismos de acción, ya que la mayoría de los estudios son *in vitro* en cultivo de células, o sobre animales (Tomás-Barberán, 2003)

Hay que destacar que el vino presenta una ventaja frente a otros alimentos con alto contenido en polifenoles: se ha comprobado que la matriz del vino aumenta la biodisponibilidad de estos polifenoles en el organismo. Durante el proceso de vinificación se rompen muchos agregados, liberando las formas monoméricas. Conjuntamente el alcohol aumenta la estabilidad en disolución de estas mismas. (Rebolo López, 2007)

Capacidad preventiva de los polifenoles del vino

Existen numerosas evidencias que demuestran la capacidad de los alimentos ricos en polifenoles y otros antioxidantes para prevenir enfermedades relacionadas con las especies reactivas de oxígeno, ROS.

Cabe decir que este efecto solo tiene reflejo cuando se consumen estos alimentos de forma habitual durante un largo periodo de tiempo, y actúan como preventivos antes de que aparezca la enfermedad.

Estas enfermedades sobre las cuales actúan de forma preventiva los polifenoles presentes en el vino están causadas por procesos de estrés oxidativos, que conducen progresivamente a una disfunción celular. Estos procesos se llevan a cabo por un desequilibrio entre los pro-oxidantes o radicales libres y los sistemas antioxidantes del organismo. Estos radicales libres provocan deterioro oxidativo en ácidos grasos y AND que, indirectamente, provoca daño celular. De manera endógena el organismo posee mecanismos de defensa frente a estas oxidaciones, en forma de enzimas como la superóxidodismutasa, o de moléculas neutralizadoras como las vitaminas C y E (Tomás-Barberán, 2003).

Los polifenoles presentes en el vino también pueden actuar como moléculas neutralizadoras (Soleas, Diamandis, & Goldberg, 1997). Existe una relación estructura-actividad en estos compuestos. Se ha demostrado que la dihidroxilación de los anillos y de la posición 3 de la catequina, miricetina y quercetina posee actividad antioxidante en sistemas lipídicos. También las hidroxilaciones en ambos anillos de las flavonas tienen una importante actividad antioxidante. Incluso se ha confirmado una relación entre el mayor número de hidroxilaciones y mayor actividad antioxidante de los compuestos fenólicos. También, según un estudio con un extracto polifenólico del vino

tinto (Varoni, Vitalini, & Contino, 2013) se mostró que podría mejorar de manera efectiva la capacidad antioxidante salival, aunque por mecanismos desconocidos, seguramente potenciando la capacidad endógena antioxidante

Cada compuesto polifenólico contribuye de forma diferente a la capacidad antioxidante del vino. Cada uno tiene una actividad antioxidante específica que se mide en compuestos puros. Sin embargo, en una mezcla como el vino, la capacidad antioxidante no está dada simplemente por la suma de las capacidades antioxidantes de cada uno de sus componentes, también está determinada por la interacción entre ellos y el estado en el que se encuentren (Rebollo López, 2007).

Este trabajo de fin de grado se centra en el papel preventivo de estos polifenoles frente a tres tipos de patologías consideradas oxidativas: cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas.

Efectos de los polifenoles del vino en la prevención contra el cáncer

El cáncer sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública. En esta enfermedad multifactorial la alimentación juega un papel importante. El cáncer está causado por un desarrollo de células anómalas con crecimiento incontrolado que forman masas de tejido tumoral que invaden o comprimen otros tejidos u órganos. Conjuntamente, esta rápida multiplicación hace que las células no tengan tiempo de crecer antes de dividirse y son inmaduras para cumplir las tareas del tejido, con lo que este pierde su funcionalidad.

Simplificando, se pueden describir tres etapas para el desarrollo y progresión del cáncer.

1. La iniciación: Fase rápida que comprende la exposición o la captación e interacción de las células, en concreto el ADN, con un agente carcinogénico.
2. La promoción: En la segunda etapa las células anormales persisten, se replican y pueden originar un foco de células neoplásicas. Es una fase mucho más larga que la primera.
3. La progresión. En esta última etapa hay un crecimiento incontrolado de las células tumorales. Las células premalignas pasan a neoplásicas aumentando el potencial invasivo y metastásico, y a la vez se produce la angiogénesis o formación de nuevos vasos sanguíneos.

Los agentes quimiopreventivos se dividen en dos categorías principales, agentes de bloqueo, que evitan que los carcinógenos lleguen a los sitios de destino y agentes de supresión, que inhiben la transformación maligna de las células iniciadas.

En los últimos años se ha publicado una gran cantidad de artículos dedicados a las actividades quimiopreventivas de los polifenoles del vino. Se ha observado la capacidad de inhibir el crecimiento de tumores y bloquear la carcinogénesis en animales o cultivos celulares, induciendo a la apoptosis de algunas células neoplásicas y actuando como coadyuvantes de los agentes quimioterápicos.

Los mecanismos de esta ayuda quimiopreventiva son muy heterogéneos. Pueden intervenir en la modulación de las vías de señalización de transducción, actuar como agentes antiinflamatorios o como inductores de la apoptosis y como reductores de las LDL.

Los compuestos fenólicos más estudiados del vino, por su capacidad antioxidante son la Quercetina, la (+)-Catequina, el ácido gálico y el trans-resveratrol.

La quercetina, un flavonol, puede inhibir el crecimiento de células de cánceres humanos como el de estómago, colon, próstata y mama. También suprime el desarrollo del cáncer de cuello uterino, melanomas y tumores intestinales (Sancho & Mach, 2015).

La (+)-Catequina es un flavanol que bloquea el crecimiento de líneas celulares humanas procedentes de cánceres de próstata y de mama, incluso puede inhibir la carcinogénesis influida por el tabaco en hepatocitos de rata, o suprimir la aparición de tumores intestinales en ratones con un defecto en la línea germinal.

El trans-resveratrol es el polifenol vínico más estudiado. Este estilbeno inhibe la iniciación y promoción de cáncer de piel y de mama en ratones. También es antimutagénico. Hay muchos estudios realizados sobre una amplia variedad de células tumorales humanas *in vitro*, así como en tumores implantados en animales que lo señalan como un importante agente anticanceroso. Sin embargo, no hay datos específicos de cómo interviene sobre el cáncer humano.

Su actividad en humanos se ha estudiado y ha dado resultados para neoplasmas como los de mama, próstata, colon y los carcinomas orales.

El ácido gálico se ha estudiado con resultados positivos en células humanas cancerosas de pulmón, estómago, células leucémicas y del colon. Este ácido p-hidroxibenzóico también ha demostrado, en este caso como constituyente del té verde, que posee capacidad de detener la promoción del crecimiento cancerígeno en células del cáncer de mama e inhibir la mutagénesis del cáncer de próstata en ratones y células humanas.

Pero, como hemos visto anteriormente, el vino tiene una amplia gama de polifenoles, y todavía no se ha demostrado que el efecto protector sea causado por una sola fracción o compuesto específico. Existen estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, que evalúan la capacidad anticarcinogénica del vino. En *Efecto de los polifenoles del vino sobre la prevención del cáncer, 2015* la mayoría de los estudios que revisaron encuentran una relación positiva entre los polifenoles y los modelos tumorales: inhiben o retrasan el crecimiento y provocan la apoptosis de los modelos tumorales.

Estos efectos se producen por diferentes mecanismos: Se pueden producir alteraciones transcripcionales como en un estudio sobre un cultivo de células PC-3 (Ferrueloa, de las Heras, Redondo, Ramón de Fata, & al, 2014) donde los polifenoles inhiben la actividad transcripcional del promotor de COX-2 mediada por NF- κ B. Este efecto podría explicar, al menos en parte, la inducción *in vitro* de apoptosis por estas sustancias en el cáncer de próstata resistente a la castración. Otro estudio que se encontró relacionado con este (Ferrueloa, Romerob, Cabrerab, & al, 2014) donde demuestran que el resveratrol y la quercetina pueden lograr tal efecto a través de la reducción de expresión de receptores androgénicos, previniendo la aparición del cáncer de próstata hormono-dependiente.

Otros mecanismos que se pueden citar son: alteraciones de las actividades enzimáticas, reducción del daño oxidativo del ADN, facilitación de los procesos de autofagia o inducción de la apoptosis, inducción de cambios en la flora intestinal, represión de genes que regulan ciertos antígenos de la superficie celular o inhibición

de enzimas metabólicas relacionadas con procesos cancerígenos y, por último, ayudar a la respuesta celular al estrés oxidativo (Sancho & Mach, 2015).

A pesar de la importancia de estas investigaciones, hay dos factores que dificultan la extrapolación de los resultados: la primera es que en todos los estudios se trabaja con extractos de polifenoles desalcoholizados, polifenoles sintéticos o fracciones polifenólicas, simplificando la gran complejidad de la matriz vínica, así como obviando la importancia del alcohol. La segunda es que no hay estudios realizados directamente sobre el cáncer humano, sino estudios *in vitro* sobre cultivos celulares, *in vivo* sobre tumores implantados en ratones o estudios epidemiológicos.

Los estudios epidemiológicos también ligan al vino con una disminución del riesgo de aparición de varios cánceres. En ellos se puede asociar el consumo de un vaso de vino al día con un menor riesgo de desarrollar esófago de Barret (precursor de adenocarcinoma), o de desarrollar cáncer de pulmón; en otros no hay una relación directa entre este consumo y el riesgo del cáncer de ovario, de vejiga o de próstata.

El único caso contradictorio que se ha encontrado es el cáncer de mama. El cáncer de mama positivo a estrógenos (RE), que representa hasta un 60% de estos cánceres, puede verse influido por el consumo de vino ya que los polifenoles son capaces de generar un efecto inhibitorio en las enzimas responsables de la desintoxicación de hormonas por lo que influyen en el metabolismo de estrógenos. Además, algunos actúan como fitoestrógenos. Estos mecanismos pueden influir de diferente manera, tanto negativa como positiva. Junto con esto, el consumo de alcohol en niveles superiores a dos copas de vino sí que supone un riesgo para el desarrollo de este cáncer. Esta es una de las razones por las que se recomienda un consumo menor en mujeres que en hombres.

Por último, es muy importante hablar del alcohol etílico en relación al desarrollo del cáncer. El etanol está clasificado como carcinógeno en humanos por la IARC (International Agency for Research on Cancer). Esto quiere decir que está demostrado su potencial carcinogénico, lo cual provoca que los posibles efectos beneficiosos desaparezcan al pasar de un consumo moderado de dos vasos al día como máximo, aunque el consumo más elevado aumentase también las concentraciones de los polifenoles en el organismo. El contenido relativamente elevado de alcohol en el vino ha generado muchas polémicas respecto a la recomendación de su consumo como alimento bioactivo y beneficioso para la salud.

Efecto de los polifenoles del vino en la prevención de las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son consideradas, junto con el cáncer, una de las principales causas de muerte a nivel mundial, con lo que es grande la importancia de cualquier tipo de molécula que ayude a su prevención o menor incidencia.

Estas patologías cardiovasculares no tienen su origen en una sola causa. Se habla de factores de riesgo que desencadenan su desarrollo. Entre estos factores se pueden encontrar algunos individuales no modificables como la edad, sexo, antecedentes familiares o genéticos. Otros factores de riesgo directos sí modificables que también influyen son: altos niveles de colesterol LDL, bajos niveles de HDL, tabaquismo, hipertensión y hábitos de vida no saludable, como el sedentarismo o una mala dieta.

Las patologías cardiovasculares se pueden clasificar en dos grandes grupos: Primero, del tipo vascular, como la hipertensión arterial o derrames. Segundo, complicaciones que afectan directamente al miocardio, por ejemplo infartos o arritmias.

Como se ha citado anteriormente, se ha puesto de manifiesto en numerosos estudios la menor prevalencia de estas afecciones en los países de dieta mediterránea, que junto con la ya mencionada paradoja francesa, llamó la atención a investigadores, que propusieron una posible relación entre el consumo de vino y la menor incidencia de estas patologías, consiguiendo encontrar diferentes mecanismos por los cuales actúan los polifenoles del vino y conllevan una disminución del riesgo de patologías cardiovasculares.

Fibrinolisis

La fibrinolisis consiste en la degradación de las redes de fibrina formadas en el proceso de coagulación sanguínea, proceso que evita la formación de trombos (Pasten & Grenett, 2006).

La regulación de este mecanismo comienza con la liberación de los activadores de plasminógeno, t-PA y u-PA, que se unen a receptores de la superficie celular, luego el plasminógeno se une a ellos y lo activan, convirtiéndolo en su forma activa, plasmina. Esta acción está regulada por el inhibidor circulante de plasmina, el alfa-2 antiplasmina y por el inhibidor de los activadores de plasminógeno, PAI-1.

Con respecto a los polifenoles, se ha demostrado una gran cantidad de vías por las cuales favorecen la fibrinólisis y disminuyen la trombosis.

Entre estas vías se puede comentar como median en una disminución de la oxidación de las LDL, causantes de las aterosclerosis, de las que se tratará más adelante; aumento de la enzima óxido nítrico sintasa y por lo tanto de la vasorelajación del endotelio. Asimismo, mejoran la vascularidad, reducen el daño al ADN y actúan sobre la expresión de ciertos genes, produciendo así una regulación a nivel transcripcional.

Respecto a la regulación transcripcional mediada por polifenoles, se desconoce el mecanismo exacto de acción. Se sugiere que sería a través de la modulación de las proteínas-quinasas activadas por mitógeno (MAPKs) (Pasten & Grenett, 2006).

Existen varios estudios donde añaden otros mecanismos por los cuales los polifenoles pueden actuar a nivel transcripcional. Por ejemplo, se observó que el resveratrol inhibe la expresión de la ciclooxigenasa-2 y del factor tisular; también que el ácido gálico inhibe la transcripción del factor nuclear kappaB, siendo ambos cambios favorables para los procesos cardiovasculares (Pasten & Grenett, 2006).

Por último, los polifenoles pueden actuar directamente sobre el proceso de la fibrinólisis. En un estudio *in vitro* se comprobó que los polifenoles aumentan la actividad fibrinolítica de células endoteliales causada, en parte, por el aumento de la expresión de t-PA y u-PA, y en otro estudio *in vivo* se ha visto que disminuye la expresión de PAI-1 en ratas (Grenett, Abou-Agag, & Tresnak, 2000).

Arterioesclerosis y aterosclerosis

La arterioesclerosis es una alteración vascular que se caracteriza por el endurecimiento, el aumento del grosor y la pérdida de elasticidad de las paredes arteriales.

La aterosclerosis es una variedad de arteriosclerosis que se caracteriza por el depósito de sustancias grasas en el interior de las arterias, formando las denominadas placas de ateroma, que pueden causar una estenosis en su lugar de formación, dificultando el flujo de sangre o pueden liberarse al torrente sanguíneo y formar un trombo que acabe obstruyendo otras zonas vasculares con menor luz.

La aparición de estos procesos se ve favorecida por altos niveles de colesterol y de oxidación de las LDL. Se sabe que los polifenoles pueden atenuar la oxidación de las LDL, la formación de células espumosas y por tanto, de la arteroesclerosis.

El mecanismo polifenólico para reducir la peroxidación de las LDL es amplio; por ejemplo actúan capturando radicales libres, ayudando a quelar metales pro-oxidantes, como el Cu^+ o el Fe^{+2} . Igualmente, se habla de la posibilidad de que los polifenoles se incorporen en las LDL y les protejan del daño oxidativo (Di Renzo, Carraro, Valente, & al, 2014).

Se ha comprobado por ensayos *in vivo* que macrófagos enriquecidos en compuestos polifenólicos reducen su estado oxidativo, y con ello se disminuye también la oxidación de las LDL mediada por estas células (Di Renzo, Tonino Marsella, Carraro, & al, 2015).

Estos compuestos polifenólicos también afectan a la agregación plaquetaria, que contribuye a la formación de trombos y a la embolización. Se ha visto como ciertos polifenoles presentes en el vino como el resveratrol reducen la agregación plaquetaria. También se habla de que causan un efecto vasodilatador dependiente de óxido nítrico.

Como es habitual, la mayoría de las revisiones y artículos experimentales consultados, comentan que no se sabe con exactitud si estos ensayos *in vitro* o *in vivo* en animales pueden ser realmente relevantes en humanos, ya que no existen suficientes estudios *in vivo* con ello.

Finalmente, hay que recordar que el vino contiene alcohol etílico, que aunque en algunos casos se señale su potencial fibrinolítico, también aumenta el riesgo potencial de accidentes cardiovasculares, hasta un 58,3 % (Díaz-Realpe, Muñoz-Martínez, & Sierra-Torres, 2007). Se recomienda siempre un consumo moderado, al igual que en procesos carcinogénicos.

El vino como neuroprotector

Las enfermedades neurodegenerativas representan otro gran problema clínico en el mundo desarrollado. El número de pacientes ha crecido en los últimos años, seguramente a causa del envejecimiento de la población del primer mundo. Esto lo coloca entre uno de los principales problemas potenciales en la atención sanitaria global, actual y del futuro (Abdelkader, Soulet, Chaher, & Merillon)

La enfermedad de Alzheimer

Esta neuropatología es la enfermedad neurodegenerativa más común pues representa hasta un 65% del total de las demencias. Se ha podido ver mediante estudios histopatológicos como hay cambios estructurales presentes en las personas con Alzheimer. Estos se significan en dos lesiones típicas: las placas seniles, compuestas principalmente por péptidos β -amiloides (βA); y los ovillos neurofibrilares, compuestos por proteínas tau hiperfosforiladas. Estas lesiones promueven respuestas inflamatorias

y activación de vías neurotóxicas, lo que lleva a la disfunción y más tarde a la muerte celular.

Hay numerosos estudios que hablan de la relación de un consumo moderado de vino y una menor incidencia de Alzheimer (Lopez-Miranda, Soto-Montenegro, Vera, Herradón, Desco, & Abalo, 2012). Se ha comprobado que el resveratrol retrasa la toxicidad inducida por péptidos β A en cultivos neuronales, mediante disminución de la autofagia realizada por macrófagos y la autofagia mediada por chaperonas. También inhibió la degradación proteosomal y la cantidad de lisozomas (Regitz, Fitzenberger, & Mahn, 2015).

En otro estudio realizado *in vitro* con una matriz polifenólica de uva, por tanto similar a la del vino, se comenta como los polifenoles retrasan la polimerización y agregación del péptido β A (Hayden, Yamin, Beroukhim, Chen, & Kibalchenko, 2015).

Por último, también se pueden comentar otros mecanismos en relación a como el resveratrol ayuda a la enfermedad de Alzheimer (Lopez-Miranda, Soto-Montenegro, Vera, Herradón, Desco, & Abalo, 2012): reduce la señalización NF- κ B estimulada por el péptido β A, lo que hace disminuir la toxicidad de este. También reduce significativamente la secreción del péptido β A en varias líneas celulares afectadas. Además el resveratrol aumenta la expresión de la sirtuina SIRT1, que controlan la actividad de factores de transcripción, que como resultado obtiene una prevención del deterioro del aprendizaje y una reducción en la neurodegeneración del hipocampo.

La enfermedad de Parkinson

El Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más importante, por su gravedad y por su número de afectados.

En esta patología se produce una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra con la frecuente presencia de los cuerpos de Lewy, formados por depósitos de proteína insoluble, principalmente formados por α -sinucleína. Otro factor que está incluido en la enfermedad de Parkinson es el estrés oxidativo provocado por la formación de radicales libres, causados por un fallo en el transporte de electrones mitocondrial.

Al igual que con la enfermedad de Alzheimer, la activación del SIRT1 por la ayuda del resveratrol puede ser la causa de unos de los efectos principales de la neuroprotección a daños causados por el estrés oxidativo (Lopez-Miranda, Soto-Montenegro, Vera, Herradón, Desco, & Abalo, 2012)

También hay indicios de que el resveratrol disminuye la pérdida de neuronas dopaminérgicas en ratas (Bhullar & Vasantha Rupasinghe, 2013). Mediante mecanismos de transducción y modulación en la expresión de genes, bajan el riesgo de la aparición de la enfermedad y del daño oxidativo. La quercetina también mostró, en diferentes ensayos, un efecto neuroprotector, estimulando las enzimas glutatión peroxidasa o superóxido dismutasa y reduciendo el daño oxidativo en general, aunque en otros estudios no muestran resultados congruentes.

En otro artículo (Macedo, Tavares, McDougall, Miranda, & Stewart, 2014) analizan el efecto de un extracto de polifenoles y comprueba, tanto *in vitro* como *in vivo* en cultivo celular, que estos polifenoles reducen el estrés oxidativo y la agregación de α -sinucleínas, y también existe literatura que afirma que el consumo de flavonoides puede bajar el riesgo de aparición de Parkinson (Gao, Cassidy, & Schwarzschild, 2012).

Por otra parte, hay indicios de que el consumo de alimentos ricos en β -fenetilamina, como el vino, puede provocar un riesgo para la evolución de la EP, ya que puede generar radicales hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) y estrés oxidativo en áreas dopaminérgicas del cerebro (Borah, Paul, & Mazumder, 2013).

Enfermedad de Huntington

Este trastorno neurodegenerativo, progresivo, hereditario y de aparición tardía conduce a un deterioro cognitivo junto con la manifestación de alteraciones del movimiento que causan una muerte prematura del paciente.

El defecto genético causante se debe a una mutación autosómica dominante que codifica con la proteína huntingtoniana, que genera fallos en la transcripción.

El resveratrol produce efectos beneficiosos en esta patología por medio de una activación del SIRT1 (Lopez-Miranda, Soto-Montenegro, Vera, Herradón, Desco, & Abalo, 2012). Este estilbeno también actúa estimulando el receptor Ras extracelular (Bhullar & Vasantha Rupasinghe, 2013).

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa autoinmune del sistema nervioso central. Esta afección cursa con parálisis y déficits cognitivos.

Aquí también juega un papel importante el resveratrol vía SIRT1, que produce una disminución de la pérdida de neuronas y atenuación del daño sin inmunosupresión en modelos experimentales de esclerosis múltiple (EM) (Lopez-Miranda, Soto-Montenegro, Vera, Herradón, Desco, & Abalo, 2012). Otro polifenol que muestra resultados positivos es la quecertina, que produce un efecto regulador en la respuesta inmune, reduciendo la proliferación de células mononucleares en sangre periférica. También hay estudios que sugieren que los flavonoides pueden limitar la desmielinización en EM (Bhullar & Vasantha Rupasinghe, 2013). Otro estudio en ratones evidenció como extractos polifenólicos de la uva contrarrestan la alteración de los factores de inflamación y oxidación, ayudando a la prevención y desarrollo de la EM. (Giacoppo, Galuppo, Lombardo, Ulaszewska, & Mattivi, 2015).

Por último, respecto al contenido alcohólico del vino tinto, no se ha podido relacionar con un aumento del riesgo para la EM (Massa, O'Reilly, Munger, & A., 2013).

Conclusiones

Los componentes de la fracción polifenólica del vino son numerosos y abundantes, incluso en comparación con otros alimentos considerados como antioxidantes por su alto contenido polifenólico. Se puede destacar al resveratrol por su importancia, ya que ha manifestado numerosas propiedades beneficiosas para el organismo a través de múltiples mecanismos.

Se puede afirmar que los polifenoles del vino son beneficiosos para la salud, sobre todo por su capacidad antioxidante que ha mostrado efectos positivos frente a patologías como cáncer, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.

Por otra parte la mayoría de los estudios son *in vitro* o en cultivos celulares, esto hace ignorar algunos mecanismos con más exactitud pero abren un amplio campo para estudiar nuevas terapias y nuevas formas de prevenir la aparición de estas enfermedades, que suponen un gran problema tanto por su complejidad causal, como por su número de afectados.

Por último hay que nombrar al alcohol etílico presente en el vino que actúa como un factor de riesgo en la mayoría de enfermedades, además de muchos más efectos conocidos que son perjudiciales para la salud.

En conclusión, un consumo moderado de vino, dos vasos al día como máximo en hombres y uno en mujeres, resulta potencialmente beneficioso como hábito alimentario para la salud del ser humano.

Bibliografía

- Abdelkader, B., Soulet, S., Chaher, N., & Merillon, J.-M. (s.f.). Wine Polyphenols: Potential Agents in Neuroprotection. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Araujo Pimentel, F., Nitzke, J., Blauth Klipel, C., & Vogt de Jong, E. (2010). Chocolate and red wine – A comparison between flavonoids content. *Food Chemistry* 120, 109-112.
- Arranz, S., Chiva-Blanch, G., Valderas-Martínez, P., & Medina-Remón, A. (2012). Wine, Beer, Alcohol and Polyphenols on Cardiovascular Disease and Cancer. *Nutrientes*, 4, 759-781.
- Bhullar, K. S., & Vasantha Rupasinghe, H. P. (2013). Polyphenols: Multipotent Therapeutic Agents in Neurodegenerative Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 18.
- Borah, A., Paul, R., & Mazumder, M. K. (2013). Contribution of β -phenethylamine, a component of chocolate and wine, to dopaminergic neurodegeneration: implications for the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neuroscience Bulletin*, 665-660.
- Cabeza-Herrera, E. A., Zumalacárregui-Rodríguez, J., & Fernández-Ttrabanco, B. (2006). Propiedades de la cebolla y su uso para la elaboración de morcillas. *Acta CL*, 5-8.
- Criqui, M., & Ringel, B. (1994). Does diet or alcohol explain the French paradox? *THE LANCET*, 17191723.
- Di Renzo, L., Carraro, A., Valente, R., & al, e. (2014). Intake of Red Wine in Different Meals Modulates Oxidized LDL Level, Oxidative and Inflammatory Gene Expression in Healthy People: A Randomized Crossover Trial. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 9.
- Di Renzo, L., Tonino Marsella, L., Carraro, A., & al, e. (2015). Changes in LDL Oxidative Status and Oxidative and Inflammatory Gene Expression after Red Wine Intake in Healthy People: A Randomized Trial. *Mediators of Inflammation*, 2015, 13.
- Díaz-Realpe, J., Muñoz-Martínez, J., & Sierra-Torres, C. (2007). Cardiovascular disease risk factors in people working at a Colombian health institution. *Revista de Salud Pública*, 64-75.
- Ferrueloa, A., de las Heras, A. A., Redondo, C., Ramón de Fata, F., & al. (2014). Wine polyphenols exert antineoplastic effect on androgen resistant PC-3 cell line through the inhibition of the transcriptional activity of COX-2 promoter mediated by NF-KB. *Actas Urológicas Españolas*(38), 429-437.
- Ferrueloa, A., Romerob, I., Cabrerab, P., & al. (2014). Effects of resveratrol and other wine polyphenols on the proliferation, apoptosis and androgen receptor expression in LNCaP cells. *Actas Urológicas Españolas*, 38, 497-404.
- Gao, X., Cassidy, A., & Schwarzschild, M. (2012). Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 1138-1145.
- García-Viguera, C., & Pérez Vicente, A. (2004). La granada. Alimento rico en polifenoles antioxidantes y bajo en calorías. *Alimentación, Nutrición y Salud*, 113-120.

- Giacoppo, S., Galuppo, M., Lombardo, G. E., Ulaszewska, M. M., & Mattivi, F. (2015). Neuroprotective effects of a polyphenolic white grape juice extract in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Fitoterapia*, *103*, 171-186.
- Grenett, H., Abou-Agag, L., & Tresnak, J. (2000). Ethanol and polyphenolics rapidly decrease in vivo PAI-1 mRNA expression in rat aortic endothelium. *Alcoholism, clinical and experimental research*, *128A*, 24.
- Gutiérrez Maydata, B. A. (2002). Chocolate, Polifenoles y Protección a la Salud. *Acta Farm. Bonaerense* *21*, 149-152.
- Hayden, E., Yamin, G., Beroukhim, S., Chen, B., & Kibalchenko, M. (2015). Inhibiting amyloid β -protein assembly: Size-activity relationships among grape seed-derived polyphenols. *Journal of neurochemistry*, *135*, 416-430.
- Hernández, Á. G., & Muñoz Martínez de Victoria, E. (2010). Dieta Mediterránea: Interés para la Salud. En D. M. Iglesias, & D. A. Alejandre, *Alimentos Funcionales y de Diseño Específico* (págs. 187-199). Madrid: Instituto Tomás Pascual.
- Lopez-Miranda, V., Soto-Montenegro, M. L., Vera, G., Herradón, E., Descro, M., & Abalo, R. (2012). Resveratrol: un polifenol neuroprotector de la dieta. *Revista de Neurología*, 349-356.
- Macedo, D., Tavares, L., McDougall, G. J., Miranda, H. V., & Stewart, D. (2014). (Poly)phenols protect from α -synuclein toxicity by reducing oxidative stress and promoting autophagy. *Human Molecular Genetics*, 1-16.
- Massa, J., O'Reilly, E., Munger, K., & A., A. (2013). Caffeine and alcohol intakes have no association with risk of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *19*, 53-58.
- Palazón, J., Cusidó, R., & Morales, C. (2012). *Metabolismo y significación biológica de los polifenoles del vino*. Barcelona: RUBES EDITORIAL.
- Pasten, C., & Grenett, H. (2006). Vino, fibrinólisis y salud. *Revista médica de Chile* *34*, 1040 - 1048.
- Pineda Alonso, D., & Salucci, M. (1999). Capacidad antioxidante y poder de sinergismo entre los principales constituyentes antioxidantes de algunos alimentos. *Revista cubana de alimentación y nutrición*, 104-111.
- Rebolo López, L. (2007). *Estudio de la composición polifenólica de vinos tintos gallegos con D.O: Ribeira, Valdeorras y Ribeira*. Lugo: Universidad de Santiago de Compostela, Campus de Lugo. Departamento de analítica, nutrición y bromatología.
- Regitz, C., Fitzenberger, E., & Mahn, F. L. (2015). Resveratrol reduces amyloid-beta ($A\beta_{1-42}$)-induced paralysis through targeting proteostasis in an Alzheimer model of *Caenorhabditis elegans*. *European Journal of Nutrition*, 1-7.
- Sancho, M., & Mach, N. (2015). Efecto de los polifenoles del vino sobre la prevención del cáncer. *Nutrición Hospitalaria*, 535-551.
- Schmatz, R., R. Mann, T., Spanevello, R., M. Machado, M., & al, e. (2013). Moderate red wine and grape juice consumption modulates the hydrolysis of the adenine

- nucleotides and decreases platelet aggregation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 129-143.
- Soleas, G. j., Diamandis, E. P., & Goldberg, D. M. (1997). Wine as a Biological Fluid: History, Production, and Role. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 11, 287–31.
- Tomás Barberán, F. A., & Espín de Gea, J. C. (2010). Constituyentes bioactivos no-nutricionales con actividad antioxidante. En A. Perote Alejandre, & M. Dra Juárez Iglesias, *Alimentos Funcionales y de Diseño Específico* (págs. 75-96). Madrid: Instituto Tomás Pascual.
- Tomás-Barberán, F. A. (2003). Los polifenoles de los alimentos y la salud. *Alimentación, Nutrición y Salud*, 10(2), 41-53.
- Varoni, E., Vitalini, S., & Contino, D. (2013). Effects of red wine intake on human salivary antiradical capacity and total polyphenol content. *Food Chem Toxicom*, 48, 289-294.