



REDAKTOR DZIAŁU
dr Jarosław Szulc
z wykształcenia
lekarz,
z zamiłowania
pasjonat win
i enoturystyki.
Współpracuje m.in.
z Magazynem Wino



prof. dr hab. n. med.
Władysław
Sinkiewicz
II Katedra i Klinika
Kardiologii
Collegium Medicum
w Bydgoszczy
Uniwersytetu
Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Kardiologia po Dyplomie
2010; 9 (8): 95-98

Czerwone wino, procyjanidy, resweratrol i długowieczność

Władysław Sinkiewicz

II Katedra i Klinika Kardiologii Collegium Medicum
w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Adres do korespondencji

Prof. dr hab. n. med. Władysław Sinkiewicz
II Katedra i Klinika Kardiologii Collegium Medicum
w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu
Szpital Uniwersytecki nr 2
ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz
e-mail: wsinkiewicz@cm.umk.pl

*Jak długo istnieje życie ludzkie na Ziemi, tak długo człowiek marzy,
by żyć długo i umrzeć zdrowym. Wynaleźć eliksir życia...*

W niektórych społeczeństwach pytanie „Czy będziesz się czuł na tyle dobrze, by móc cieszyć się ze swoich setnych urodzin?” nie jest bezzasadne. Na Sardynii w odpowiedzi na popularne pozdrowienie „A kent’annos” (stu lat życia) często się odpowiada: „Abyś ich dożył”. Życzenie to sprawdza się u mieszkańców górzystej prowincji Sardynii Nuoro, gdzie mieszka najwięcej stulatków w Europie. Z najnowszych danych szacunkowych wynika, że na świecie żyje około 200 000 stulatków. Do roku 2050 liczba ta ma wzrosnąć nawet do 3 milionów, jeżeli na kuli ziemskiej nie wydarzy się nic nadzwyczajnego [1]. Według naukowców badających procesy starzenia organizmów postęp medycyny już niedługo zwiększy średnią długość życia do stu lat. Najnowsze dociekania naukowe w tym zakresie obejmują nie tylko badania nad genami odpowiedzialnymi za długowieczność, ale przede wszystkim próbują odpowiedzieć na pytanie, które elementy stylu życia w największym stopniu wpływają na dożywanie sędziwego wieku w dobrej formie fizycznej i umysłowej. Jak odkryć tajemnicę długowieczności ludzi? Czy istota tkwi rzeczywiście głównie w genach, czy też wiąże się z miejscem zamieszkania, stylem życia, nawykami, np. specyficzną dietą, czyli może ważne jest co spożywamy oraz co pijemy?

Pamiętając o długowieczności mieszkańców Sardynii, warto przytoczyć wyniki badań prof. Luca Deiany z Uniwersytetu w Sassari prowadzącego badania AKEA (od sardyńskiego pozdrowienia „A kent’annos”). Wynika z nich, że odsetek stulatków na Sardynii zamieszkujących środkowo-wschodnią część wyspy, głównie w obszarze Nuoro, jest znacznie większy niż gdzie indziej w Europie (ponad 16 na 100 000 mieszkańców). Co ciekawe, w grupie stulatków stosunek kobiet do mężczyzn wynosi tylko 2:1, podczas gdy w Europie 5:1 [2,3]. Jakie czynniki wpływają tutaj tak korzystnie na długowieczność mężczyzn?

Należy zwrócić uwagę, że mieszkańcy Nuoro żyją w trudnych warunkach. Do odległych miejscowości prowadzą kręte i strome drogi. Przez wiele pokoleń społeczności były izolowane od zewnętrznych wpływów i postępu cywilizacji, co pozwala sądzić, że za długowieczność mogą odpowiadać czynniki genetyczne, tym bardziej, że izolacja ograniczająca napływ ludności oraz zawieranie małżeństw w obrębie zaprzyjaźnionych rodzin mogła doprowadzić do ograniczenia puli genów. Stosowana przez mieszkańców dieta nie może być jednak, według przyjętych zasad, uważana za dietę prozdrowotną. Znacznie różni się od diety śródziemnomorskiej: zawiera mało warzyw, zaś ryby nie są podstawowym pożywieniem. Często spożywa się sery, zwłaszcza z koziego i owczego mleka, powszechnie jada się tam pieczone mięso owiec, kóz i dzików. Zwierzęta żywią się tam co prawda góorskimi trawami i roślinami, można się więc spodziewać, że ser i mięso zawierają dużo kwasów tłuszczowych omega 3. Ale co ważne, codziennym elementem tej diety jest czerwone wino.

Inne w Europie obszary zamieszkiwane przez ludzi długowiecznych to regiony centralno-południowej i zachodnio-południowej Francji: Limousin, Poitou-Charente, Midi-Pyrénées, Languedoc-Roussillon, Aquitaine, Auvergne. Tutaj liczba mężczyzn w wieku co najmniej 75 lat jest o 25% większa niż średnia krajowa. W prowincji Gers w południowo-zachodniej Francji stosunek mężczyzn do kobiet jest większy o 20% od średniej krajowej i żyje tu dwa razy więcej mężczyzn w wieku co najmniej 90 lat niż w całej Francji [4]. Dieta w tej prowincji również daleko odbiega od uważanej za zdrową, wręcz według zasad dietyki uważana jest za najgorszą z możliwych. Popularne są tam pasztety z gęsiich wątróbek, cassoulet, kielbaski i sery, czyli pokarmy o dużej zawartości tłuszczów nasyconych. Nieodłącznym towarzyszem tej ciężkiej diety jest i tutaj czerwone wino.

Jak wynika z badań demograficznych, większość skupisk długowieczności na całym świecie znajduje się w terenach górskich. Mieszkańcy Gruzji i Armenii znani są z długowieczności, a gruzińskie czerwone wino wytwarzane z odmiany superavi z winnic położonych na wysokościach 500-1500 metrów n.p.m. zawiera dużo aktywnych procyanidyn. Co ciekawe, białe wino robi się tam jak czerwone, fermentując pestki i skórki, aby otrzymać niezwykle bogate w polifenole białe wino o nazwie kakhuri. Wina te mogą dawać maksymalne korzyści zdrowotne, zatem należy się spodziewać, że na terenie Gruzji mieszka wielu stulatków, co jednak na tamtym terenie jest niezwykle trudne do sprawdzenia.

Zafascynowany zjawiskiem długowieczności ludności z regionów południowej Francji i Sardynii Roger Corder z Wiliam Harvey Research Institute w Londynie kilka lat dokładnie badał tę niezwykle inspirującą kwestię. Zwrócił uwagę na specyfikę i jakość spożywanego przez długowiecznych wina. W poprzednich badaniach wykazał na modelach eksperymentalnych, że polifenole czerwonego wina wpływają na rozkurcz tętnic zależny od śródbłonna przez zmniejszenie wydzielania endoteliny 1 – peptydu o działaniu wazokonstrykcyjnym [5]. W ostatnich obser-

wacjach skupił się na winach z prowincji Gers z południowo-zachodniej Francji (szczep Tannat) i z prowincji Nuoro na Sardynii (szczep cannonau) [6]. Badane wina, w porównaniu z innymi badanymi winami z Australii, Francji, Grecji, Włoch, Hiszpanii, Południowej Ameryki i Stanów Zjednoczonych, wykazały 2-4-krotnie większą aktywność w zakresie hamowania wydzielania endoteliny 1 z hodowli komórek endotelialnych i większą, o dużej istotności statystycznej ($p < 0,001$) zawartość oligomerycznych procyanidyn. Oznacza to, że jeden mały kieliszek takiego wina, np. wina Madiran wytwarzanego ze szczepu tannat, może przynieść więcej korzyści niż dwie butelki większości australijskich win, nie narażając na ryzyko nadużywania alkoholu.

W jaki sposób resweratrol chroni organizm przed starzeniem i wpływa na wydłużenie życia? Chyba żadnemu składnikowi wina z około 500 zawartych w nim antyoksydantów nie przypisano tyle zdrowotnych wszechstronnych właściwości, m.in. przeciwniażdżycowych, przeciwplytkowych i przeciwzapalnych, co temu słynnemu stilbenowi, który w odróżnieniu od procyanidyn zawartych w pestkach, znajduje się głównie w skórce winogron. Na podstawie ostatnich badań uważa się, że resweratrol ma jeszcze korzystniejszy wpływ na zdrowie, niż dotychczas sądzono. Między innymi wykazano, że w odpowiednich stężeniach chroni komórki przed apoptozą w stanach niedokrwienia mięśnia sercowego, w komorowych zaburzeniach rytmu oraz podczas niedokrwienia mózgu w mechanizmie przygotowania wstępnego (preconditioning) [7,8]. W badaniach eksperymentalnych ten 3,5,4'-trihydroksystilben (chemiczna nazwa resweratrolu) stymulował spadek masy ciała myszy karmionych dietą wysokotłuszczową dzięki ekspresji genów odpowiedzialnych za wydłużenie okresu życia (longevity genes), zwłaszcza *Sirt1* i *FoxOs* [9,10]. Wzrastająca liczba wyników badań każe przypuszczać, że resweratrol, zwiększając ekspresję tzw. genów długowieczności, imituje jednocześnie restrykcję dowozu kalorii do tkanek, zmniejsza stężenie insuliny i glukozy we krwi oraz czynnika IGF-1 (insulin like growth factor 1), zwiększając w ten sposób wrażliwość na insulinę oraz zwiększa stężenie cholesterolu HDL [9,11]. Być może jest to wspólny mechanizm działania resweratrolu i diety niskokalorycznej. W badaniach Bluhera i wsp. blokada receptorów insulinowych w tkance tłuszczowej wydłużała życie myszy o blisko 20% [12].

Jak ostatnio wykazano, gen *Sirt1* może być indukowany nie tylko przez resweratrol i czerwone wino [13,14], ale co ciekawe również przez wino białe i jego komponenty, tyrozol i hydroksytyrozol [15]. Obecnie się uważa, że również ekstrakty innych winogron mogą pobudzać geny przeciwko starzeniu się organizmu. Winogrona muskadyny (*vitis rotundifolia*), rosnące głównie w Północnej Karolinie, zawierające 40 razy więcej resweratrolu niż zwykłe winogrona, w badaniach eksperymentalnych również zwiększały ekspresję genu długowieczności *Sirt1* [16].

Niezwykle ciekawe wyniki badania nad wpływem resweratrolu na otyłość pokazuje ostatnio opublikowana praca francuskich autorów, dotycząca małp – lemurków myszatych (*Microcebus murinus*). Zwierzęta te charak-

teryzują się sezonową otyłością w okresie zimy lub w warunkach laboratoryjnych przy ograniczonym dostępie do światła. W warunkach eksperymentalnych jedną grupę małp karmiono pokarmem z dodatkiem resweratrolu w dawce 200 mg/kg/24 h, druga nie otrzymywała resweratrolu. Po pięciu tygodniach obserwacji zwierzęta karmione dietą wzbogaconą o resweratrol przytyły pięciokrotnie mniej niż pozbawione tego suplementu. Wykazano ponadto, że podstawowy metabolizm zwierząt karmionych dodatkowo resweratrolem wzrósł o 29%, zmalał ich apetyt, zwiększyła się aktywność ruchowa oraz zmniejszyło zimowe odrętwienie, chociaż małpy zjadały mniej pokarmu. Obserwowano jednocześnie wzrost stężenia polipeptydu trzustkowego (pancreatic polipeptide, PP) i glukozozależnego peptydu insulinotropowego w osoczu (glucose-dependent insulinotropic peptide, GIP), enzymów mobilizujących zużycie depozytów tkanki tłuszczowej [17]. Czy to oznacza nadzieję na walkę z otyłością? Autorzy badania podkreślają, że potrzebne są badania nad wpływem resweratrolu na przemiany fizjologiczne u ludzi otyłych. I jak tu nie polubić resweratrolu, który wpływa nawet na chudnięcie, a przecież powszechnie wiadomo, że otyli żyją krócej.

Na podstawie tych danych można chyba i tym razem potwierdzić, że spożywane w umiarkowanych ilościach czerwone wino z głównymi jego wielkimi komponenta-

mi, procyjanidami i resweratrolem, jest korzystne dla zdrowia. Tej właśnie polifenolowej kompozycji przypisuje się dzisiaj istotę i sukces francuskiego paradoksu. Skoro wino spowalnia proces starzenia się organizmu i może wpływać na długość życia, to dobrze, że Matuzalem, najstarszy człowiek Starego Testamentu, który żył 969 lat, stał się nie tylko synonimem długowieczności, ale jego imieniem nazwano butelkę wina o pojemności równej ośmiu normalnym butelkom, czyli 6-litrową!

Piśmiennictwo

1. Coles LS. Demographics of human supercentenarians and the implications for longevity medicine. *Aaa Ny Acad Sci* 2004 Jun; 1019: 490-495.
2. Pes GM, Lio D, Carru C, Deiana L. Association between longevity and cytokine gene polymorphisms. A study in Sardinian centenarians. *Aging Clin Exp Res* 2004 Jun; 16 (3): 244-248.
3. Poulain M, Pes GM, Grasland C et al. Identification of a geographic area characterized by extreme longevity in the Sardinia island: the AKEA study. *Exp Geront* 2004 Sep; 39 (9): 1423-1429.
4. Corder R. Dieta winna. Wyd. Bellona. Warszawa 2008.
5. Corder R, Douthwaite JA, Lees DM et al. Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. *Nature* 2001 Dec 20-27; 414 (6866): 863-864.
6. Corder R, Mullen W, Khan NQ et al. Oenology: red wine procyanidins and vascular health. *Nature* 2006 Nov 30; 444 (7119): 566.

7. Dudley J, Das S, Mukherjee S, Das DK. Resveratrol, a unique phytoalexin present in red wine, delivers either survival signal or death signal to the ischemic myocardium depending on dose. *J Nutr Biochem* 2008; 20: 443-452.
8. Wang Q, Xu J, Rottinghaus GE, Simonyi A et al. Resveratrol protects against global cerebral ischemic injury in gerbils. *Brain Res* 2002; 27: 439-447.
9. Baur JA, Pearson KJ, Price NL et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 16: 337-342.
10. Das DK, Mukherjee S, Ray D. Resveratrol and red wine, healthy heart and longevity. *Heart Fail Rev* 2010 Mar 18. [ogłoszono on-line przed publikacją]
11. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell* 2006; 15: 1109-1122.
12. Blüher M, Kahn BB, Kahn CR. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 2003; 24: 572-574.
13. Borra MT, Smith BC, Denu JM. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. *J Biol Chem* 2005; 280: 17187-17195.
14. Kaeberlein M, McDonagh T, Helweg B et al. Substrate-specific activation of sirtuins by resveratrol. *J Biol Chem* 2005; 280: 17038-17045.
15. Mukherjee S, Lekli I, Gurusamy N, Bertelli AA, Das DK. Expression of the longevity proteins by both red and white wines and their cardioprotective components, resveratrol, tyrosol, and hydroxytyrosol. *Free Radic Biol Med* 2009; 1: 573-578.
16. Lekli I, Ray D, and Das DK. Longevity nutrients resveratrol, wines and grapes. *Genes Nutr* 2010; 5 (1): 55-60.
17. Dal-Pan A, Blanc S, Aujard F. Resveratrol suppresses body mass gain in a seasonal non-human primate model of obesity. *BMC Physiology* 2010; 10: 11doi: 10.1186/1472-6793-10-11.