



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

Polifenole

W czasach współczesnych temat prozdrowotnych właściwości wina powrócił w 1979 roku, kiedy to grupa brytyjskich badaczy opublikowała pracę [1], z której wynikało, że regularne spożywanie alkoholu, głównie wina, redukuje ryzyko chorób serca o 30-40%. Autorzy przeanalizowali dane dotyczące zdrowia kobiet i mężczyzn w wieku 55-64 lat z 18 krajów. Doniesienie to nie wystarczyło jednak, żeby temat wina i zdrowia zyskał większą uwagę badaczy. W 1990 roku w amerykańskim magazynie *Health* pojawił się artykuł sugerujący, że zwyczaje żywieniowe Francuzów, w tym regularne spożywanie czerwonego wina, mogą wpływać na to, iż są oni mniej niż Amerykanie narażeni na choroby układu krążenia. Temat ten powrócił w 1991 roku w popularnym programie telewizyjnym sieci CBS pod tytułem „60 minut”, kiedy to gościem Morleya Safera był francuski epidemiolog i dyrektor INSERM w Bordeaux Serge Renaud.

I wtedy właśnie Amerykanie usłyszeli o francuskim paradoksie. Renaud, analizując dane dotyczące 34 000 mężczyzn w średnim wieku żyjących w południowo-wschodniej Francji, wykazał, że pomimo bogatotłuszczowej diety, palenia tytoniu i braku regularnego wysiłku, czyli uznanych już wówczas czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, śmiertelność z powodu incydentów sercowo-naczyniowych jest wśród nich niższa nawet do 40% niż w innych populacjach o porównywalnych nawykach. Francuski badacz powiązał te obserwacje z wyższym niż w innych krajach spożyciem czerwonego wina w badanej populacji i nazwał to zjawisko francuskim paradoksem. Warto tutaj wspomnieć, że pierwszym, który użył tego sformułowania, był irlandzki lekarz Samuel Black [2] w 1819 roku.

Dalsze badania przeprowadzone przez Renauda wspólnie z Michélem de Lorgerilem z Uniwersytetu w Saint-Etienne pod nazwą Lyon Diet Heart Study, opublikowane w latach późniejszych [3,4], potwierdziły te obserwacje.

Francuski paradoks okazał się chwytliwym hasłem. Z jednej strony spożycie czerwonego wina w USA natychmiast wzrosło o ponad 40%. Po zniszczeniu wielu winnic w latach osiemdziesiątych przez epidemię filoksery – mszycy, która pod koniec XIX wieku zniszczyła również większość upraw w Europie, winiarstwo amerykańskie dopiero co podnosiło się z kryzysu. Taki pozytywny sygnał i związany z nim większy popyt na pewno przyczynił się do renesansu winogrodnictwa po drugiej stronie Atlantyku. Z drugiej strony wywołany został ponownie temat prozdrowotnych właściwości wina, co przyniosło wiele dalszych publikacji.

Do dzisiaj dyskusja na temat interpretacji francuskiego paradoksu trwa. Z jednej strony wskazuje się na niepodważalne walory diety śródziemnomorskiej, z drugiej kwestionuje obserwacje Renauda na bazie tzw. „time lag hypothesis” [5]. Zasadnicze pytanie, na które szukano odpowiedzi, brzmiało jednak inaczej – czy to tylko alkohol zawarty w winie, czy inne substancje odpowiedzialne są za korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy?

W 1995 roku Edwin Frankel z Uniwersytetu Kalifornijskiego w Davis stwierdził, że czerwone wino zmniejsza oksydację frakcji LDL cholesterolu o 46-100%, podczas gdy wino białe tylko o 3-6%. Wydaje się więc, że cały sekret tkwi w bogatych w polifenole winach czerwonych. Z drugiej strony harwardzki badacz Erwin Grimm opublikował w 1996 roku w *British Medical Journal* doniesienie, w którym stwierdza, że alkohol niezależnie od koloru wina jest odpowiedzialny za korzystny wpływ na układ krążenia objawiający się redukcją stężenia cholesterolu LDL i zwiększeniem frakcji HDL. Druga połowa lat 90. przyniosła wyniki badań duńskich i francuskich, które wydawały się wskazywać, że umiarkowane spożycie alkoholu niezależnie od postaci zmniejsza ryzyko chorób serca, ale osoby spożywające wino w umiarkowanych ilościach cechuje mniejsza śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dwudziestoletnie obserwacje przeprowadzone przez

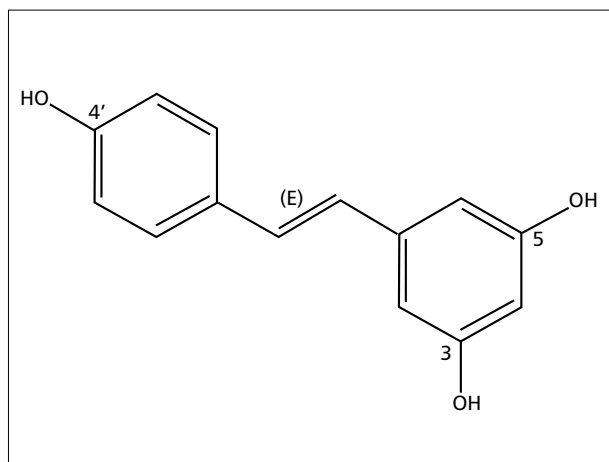
Arthura Klatsky'ego z Kaiser Permanentne Medical Center w Oakland w Kalifornii, opublikowane w 2003 roku, potwierdzają te obserwacje. Jednym ze sposobów tłumaczenia tego zjawiska było zwrócenie uwagi na fakt, że osoby spożywające wino z reguły mają zdrowsze nawyki dietetyczne. Niemniej w centrum uwagi znalazły się zdecydowanie polifenole.

Pod tą nazwą kryje się bardzo liczna grupa substancji (ponad 200) bogato reprezentowana w świecie roślinnym. Zaliczamy do nich flawonoidy, taniny i antocyjany. W winogronach zawarte są w skórkach i pestkach i w trakcie fermentacji przenikają do moszczu. Polifenole zawarte są również w dębie, stąd wina dojrzewające w beczkach zawierają ich więcej. Bogate w polifenole są również inne produkty żywnościowe, takie jak jagody, jabłka, herbata, czekolada, cebula. Zawartość polifenoli w winie jest jednak zdecydowanie wyższa – litr wina zawiera ok. 1800 mg związków polifenolicznych, podczas gdy taka sama ilość soku jabłkowego tylko 412 miligramów. Z kolei wina czerwone zawierają około 10 razy więcej polifenoli niż wina białe.

Badacze z Uniwersytetu w Davis zbadali również jak różnią się zawartością tych związków poszczególne szczepy winogron uprawianych w Kalifornii. Listę tę otwiera szczep cabernet sauvignon, zaraz za nim petit syrah i pinot noir. Cabernet sauvignon ma stosunkowo grubą skórkę, wina powstałe na jego bazie są rzeczywiście garbnikowe, strukturalne i nic też dziwnego, że moda na zdrowy „cab” podbiła Kalifornię. W Europie niezwykle dużą zawartością polifenoli cechują się szczepy z południa Europy np. canonau uprawiany na Sardynii czy tannat na południu Francji. Jako jeden z potencjalnych czynników tłumaczących francuski paradoks wskazuje się właśnie na fakt, iż wina typowe dla południowej Francji, np. z apelacji madiran czy cahors, są bardzo bogate w polifenole, natomiast tłuszcze z gęsi czy kaczek, które stanowią istotny składnik tamtejszej diety, mają mniej cholesterolu niż np. tłuszcz wołowy. Ciekawostką dotyczącą Sardynii jest to, że tamtejsza populacja należy do najbardziej długowiecznych w Europie. Czy można to powiązać z faktem, iż częścią ich diety jest bogate w polifenole wino czerwone? Do tego pytania jeszcze powrócimy. Dzisiaj wiemy już, że polifenole są silnymi przeciwutleniaczami (dwukrotnie silniejszymi niż np. witamina E) i z tym początkowo wiązano ich korzystne działanie. Niemniej dzisiaj dominuje pogląd, że ich zawartość w winie nie jest aż tak wysoka, żeby tłumaczyć jednoznacznie korzystny wpływ na organizm ludzki tylko poprzez aktywność antyoksydacyjną.

Kluczową substancją polifenoliczną zawartą w winie, która miała odpowiadać za jego prozdrowotne działania, okrzyknięto resweratrol. Pod względem chemicznym jest to trans-3,5,4'-trihydroksystilben, związek będący pochodną fenolu. Po raz pierwszy wyizolowano go w 1960 roku w Japonii z rdestowca ostrokończystego. Wkrótce potem japońscy badacze zauważyli, że substancja zawarta w rdestowcu zapobiega odkładaniu złogów tłuszczowych w wątrobach szczurów. Na początku lat 90. Leroy Creasy izolował resweratrol z fitoaleksyn, substancji zawartych w skórcie winogron będących naturalną barierą przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą. Wspólnie ze swoim uczniem Evanem Siemannem, dzisiejszym profesorem Rice University, sformułowali hipotezę, że właśnie resweratrol jest odpowiedzialny za korzystne właściwości czerwonego wina. Dzisiaj wiemy, iż istnieje wiele przemawiających za tym przesłanek. Kolejni badacze potwierdzają korzystny wpływ resweratrolu na hamowanie agregacji płytek, zwiększenie aktywności syntazy tlenku azotu, hamowanie produkcji endoteliny 1 i produkcję czynnika tkankowego. Wydaje się, że resweratrol odpowiada za obserwowany kardioprotekcyjny wpływ wina. Z biegiem czasu okazuje się, że związek ten jest dużo bardziej intrygujący.

W latach 90. John Pezzuto, poszukując naturalnych substancji roślinnych o właściwościach przeciwnowotworowych, zwrócił uwagę na związek obecny w roślinach strączkowych z Peru, wykazujący takie właściwości. Okazuje się, że jest to również resweratrol. Pezzuto opublikował swoje obserwacje w 1997 roku [6]. W tym samym czasie Leonard Guarente z MIT zidentyfikował gen *SIR 2* obecny w drożdżach, który wydaje się kon-



Resweratrol (trans-3,5,4'-trihydroksystilben) – najbardziej medialny polifenol

trolować długość życia komórek. Podobne geny o nazwie *SIRT 1* zidentyfikował też w komórkach ssaków. Postulował, że aktywacja tych genów może mieć związek z dietą. Jego współpracownikiem w tym czasie był młody biolog z Uniwersytetu New South Wales z Australii, David Sinclair. W 2003 roku David Sinclair, już jako badacz Harvard Medical School, zidentyfikował resweratrol jak substancję aktywującą gen *SIRT 1*. Przewidując, że może mieć w ręku klucz do zrozumienia mechanizmów starzenia komórek, w 2004 założył firmę Sirtris Pharmaceuticals. Założeniem firmy jest opracowanie leków opartych na resweratrolu mogących zrewolucjonizować leczenie chorób, u podstaw których leżą procesy przyspieszonego starzenia komórek. W 2006 roku Sinclair wspólnie z National Institute on Ageing w Bethesda opublikował pracę podsumowującą doświadczenia z resweratolem przeprowadzone na myszach. Myszy podzielono na cztery grupy – dwie karmiono normalną dietą, pozostałe dwie dietą bogatotłuszczową. Dodatkowo jedna z grup karmiona normalną dietą i jedna bogatotłuszczową dostawały duże dawki resweratrolu. Na końcu eksperymentu okazało się, że grupa karmiona dietą bogatotłuszczową i otrzymująca resweratrol była tak samo zdrowa jak grupy karmione normalną dietą (bez rozwoju cukrzycy czy chorób serca) w przeciwieństwie do grupy karmionej dietą bogatotłuszczową bez resweratrolu. Z drugiej strony nie zaobserwowano wydłużenia życia u żadnej z grup otrzymujących resweratrol. Krytycy tych obserwacji podkreślają, że dawki stosowane w tych eksperymentach były niewspółmiernie wyższe w porównaniu do zawartości resweratrolu w winie czerwonym (około 3 miligramy w jednym litrze). Innymi słowy, musielibyśmy wypić dużo za dużo wina, żeby obserwować podobny wpływ u człowieka. David Sinclair ewidentnie wierzy w resweratrol – w tej chwili trwają prace mające ocenić jego wpływ na rozwój cukrzycy. Musi być to ciekawy trop, skoro w ubiegłym roku firma Sirtris została zakupiona przez GSK za 720 milionów dolarów. Nie mówiąc o tym, że jedną z tegorocznych edycji programu „60 minut” zatytułowaną Wine RX’ Morley Safer poświęcił właśnie resweratrolowi, kończąc wnioskiem, że może to być poszukiwany lek, który rozwiąże problem starzenia.

Wracając do Sardyńczyków – może jest tu jakiś trop i ich dieta zawierająca wino bogate w polifenole przyczynia się do wydłużenia życia? Niewątpliwie warto śledzić dalsze losy resweratrolu. Wracając jednak do wina, większość badaczy upatruje korzystnego kardioprotekcyjnego wpływu tego trunku w synergistycznym działaniu wielu zawartych w winie polifenoli (np. kwercetynie i proantocyjanidach) niż tylko w resweratrolu. Jedno jest pewne, korzyści zdrowotne wiążą się ściśle z ilością spożywanego wina. Wróć do tego tematu w następnym numerze.

Piśmiennictwo

1. St Leger AS, et al.: Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979, 1: 1017-1020.
2. Black S. Clinical and Pathological reports. Wilkinson, Newry 1819: 1-47.
3. Renaud S, de Lorgeril M, Delaye J, et al.: Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 1995 Jun, 61 (6 Suppl): 1360S-1367S.
4. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N: Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications after Myocardial Infarction: Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999, 99: 779-785.
5. Law M, Wald N: Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. *BMJ* 1999, 318: 1471-1480.
6. Jang M, Cai L, Udeani GO, et al.: Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997, 275: 218-220.