

# Active Resveratrol



Línea de productos desarrollada por la Dra. Gloria Sabater

## INDICACIONES

- Contribuye al mantenimiento de la salud cardiovascular.
- Ayuda en el control de los niveles de glucemia y de colesterol.
- Coadyuvante en el control de peso.
- Antioxidante.

## DOSIS/MODO DE EMPLEO

1 cápsula al día.

Tomar una cápsula antes del desayuno.

## PRESENTACIÓN

60 cápsulas de 800 mg.

## INGREDIENTES

Extracto seco de *Polygonum cuspidatum* (raíz, 95% Trans-resveratrol).

Agente de carga (celulosa microcristalina), antiaglomerantes (estearato de magnesio y dióxido de silicio). Cápsula: agente de recubrimiento (hidroxipropilmetilcelulosa).

Resveratrol 100% natural extraído de la planta *Polygonum cuspidatum*

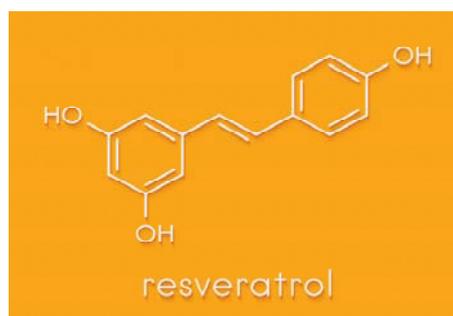


C.N. 185514.5

## ADVERTENCIAS

No administrar a mujeres embarazadas ni madres lactantes. Si está tomando medicamentos consulte con su médico sobre posibles interacciones.

Ingredientes	Por 1 cápsula
Extracto de <i>Polygonum Cuspidatum</i>	500 mg
Del cual Trans-resveratrol (95%)	475 mg



# Active Resveratrol



Línea de productos desarrollada por la Dra. Gloria Sabater

**Resveratrol 100% natural extraído de la planta *Polygonum cuspidatum*.**

## DESCRIPCIÓN

El Resveratrol es un polifenol natural perteneciente a la familia de los estilbenos generalmente encontrado en la piel de las uvas rojas, en el vino y en algunas bayas. La planta de la Vid (*Vitis vinifera*) produce resveratrol como un mecanismo de defensa, actuando como agente antifúngico, de protección frente a las radiaciones UV y a otras agresiones externas.

El avance de la agricultura científica y el cada vez más amplio uso de fungicidas, ha provocado que la Vid prácticamente deje de producir este agente de defensa natural, por lo que su concentración actual en la uva roja ha disminuido.

Este hecho ha llevado a buscar otras fuentes vegetales de las que se pueda obtener resveratrol, siendo una buena alternativa el arbusto gigante *Polygonum Cuspidatum* que crece en Asia, cuyas raíces contienen altos porcentajes de Resveratrol.

Este arbusto es conocido por sus propiedades curativas desde hace 5000 años a.c. cuyas raíces se usaban para tratar procesos inflamatorios de las vías respiratorias, cardiopatías y alergias. Las modernas investigaciones sobre este polifenol, han arrojado sorprendentes resultados.

Su fama inicial fue reportada en el vino tinto, dando lugar a la especulación de que el resveratrol podría ayudar a explicar la famosa "**paradoja francesa**", donde se postula que el consumo moderado de vino tinto podría explicar el hecho de que los franceses, a pesar de consumir alimentos ricos en grasas saturadas, tengan una incidencia relativamente baja de enfermedad coronaria.

A nivel preclínico, hay muchos estudios que demuestran que el resveratrol modifica varios as-

pectos de la salud cardiometabólica, incluida la supresión de la formación de placa, la agregación plaquetaria, función endotelial, metabolismo de los lípidos y marcadores de estrés oxidativo e inflamación.

## Actividades biológicas relacionadas con el Resveratrol y la Prevención de Enfermedades Cardiovasculares:

### **1. Inhibición de la expresión de moléculas de adhesión de células vasculares y de la proliferación de células musculares lisas vasculares**

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria que se asocia con un mayor riesgo de infarto de miocardio.

Uno de los primeros eventos en el desarrollo de la aterosclerosis, es la incorporación de células inflamatorias blancas de la sangre a la pared arterial, por moléculas de adhesión celular vascular y la migración y proliferación de células musculares lisas vasculares.

En este caso, el resveratrol ha mostrado inhibir la expresión de estas moléculas de adhesión en las células endoteliales y la proliferación de células musculares lisas vasculares, en cultivo e *in vivo*.

### **2. La estimulación Endotelial de la actividad del óxido nítrico sintasa (eNOS)**

La eNOS (óxido nítrico sintetasa endotelial) es una enzima que cataliza la formación de óxido nítrico (NO) por las células del endotelio vascular. El (NO) es necesario para mantener una relación arterial (vasodilatación), si esta vasodilatación no ocurre existe un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

# Active Resveratrol



Línea de productos desarrollada por la Dra. Gloria Sabater

**Resveratrol 100% natural extraído de la planta *Polygonum cuspidatum*.**

El Resveratrol ha mostrado que estimula la actividad del eNOS en células endoteliales cultivadas, por lo que se cree podría ayudar a mejorar o mantener la función endotelial.

### 3. La inhibición de la agregación plaquetaria

La agregación plaquetaria es uno de los factores implicados en la formación del coágulo sanguíneo, el cual puede ocluir una arteria coronaria o cerebral, dando lugar a un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular, respectivamente. El resveratrol ha mostrado que puede inhibir la agregación plaquetaria in vitro.

**Nota:** Es importante tener en cuenta que muchas de las actividades biológicas descritas anteriormente se han observado en las células cultivadas en presencia de resveratrol, pero las dosis ensayadas fueron dosis que serían altas en humanos.

### Obesidad, Glucosa y sensibilidad a la Insulina, parámetros lipídicos y tensión arterial (6, 7, 9, 10, 11)

La obesidad juega un papel fisiopatológico relevante en el desarrollo de problemas de salud, que surgen como resultado de la interacción compleja de factores genéticos, nutricionales y metabólicos.

Debido al papel del tejido adiposo en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, y la inflamación de bajo grado, resulta necesario clasificar la obesidad en función de la composición y distribución de la grasa corporal, en lugar del simple aumento de peso y el índice de masa corporal.

El nuevo término de adiposopatía (“grasa enferma”) define claramente el papel patogénico del tejido adiposo.

Se han descrito cuatro fenotipos de individuos obesos:

- Obesos de peso normal (NWO)
- Peso normal metabólicamente obeso
- Obesos metabólicamente sanos
- Obesos metabólicamente no saludables o obesos “en riesgo”.

En los diferentes fenotipos obesos, es de importancia primordial resaltar una conexión potencial entre la composición corporal (como el peso, la masa magra y la masa grasa corporal) y las variantes genéticas, para identificar a las personas que tienen un mayor riesgo de reducción del músculo esquelético, que podría conducir a la obesidad sarcopénica<sup>1</sup>.

Por otro lado, el exceso de acumulación de grasa está causalmente relacionado con varios factores de riesgo metabólico, incluida la Diabetes (DM2), la hipertensión y la dislipidemia, que finalmente conducen al desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) y a una disminución de la esperanza de vida. La acumulación excesiva de grasa en el miocardio y el endotelio conduce a alteraciones estructurales y funcionales. Además, numerosas adipocinas y hormonas secretadas por el tejido adiposo crean un estado pro-inflamatorio y pro-trombótico<sup>2</sup>.

Un metanálisis de revisión de ensayos controlados sobre los efectos de la suplementación con resveratrol y su impacto en el peso corporal (BW), el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura (WC) y la masa grasa (FM), mostró tras el análisis de subgrupos una reducción signi-

# Active Resveratrol



Línea de productos desarrollada por la Dra. Gloria Sabater

***Resveratrol 100% natural extraído de la planta *Polygonum cuspidatum*.***

ficativa en el BW y el IMC en los ensayos que usaron resveratrol a una dosis <500 mg, en aquellos con intervenciones a largo plazo ( $\geq 3$  meses) y que presentaban obesidad.

En conjunto, los datos sugieren que la suplementación con resveratrol tiene efectos beneficiosos para reducir el BW, el IMC y el WC, pero no la FM.

Otra revisión sistemática y metanálisis de estudios controlados y randomizados demostró que la ingesta de resveratrol redujo significativamente el BW, el IMC, el WC y la FM y aumentó significativamente la masa magra, pero no afectó los niveles de leptina y adiponectina.

Respecto a la intolerancia a la glucosa, está asociada con la resistencia a la insulina en el músculo esquelético, el principal tejido periférico para la absorción de glucosa mediada por insulina, así como a la secreción defectuosa de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas.

La resistencia a la insulina muscular, que se cree es la etapa más temprana en el desarrollo de la diabetes tipo 2, se caracteriza por un exceso de exposición a los lípidos, señalización alterada del receptor de insulina, alteración de la captación de glucosa, disfunción mitocondrial, oxidación reducida de ácidos grasos y una mayor expresión de pro-citoquinas inflamatorias.

Un metaanálisis de 11 estudios clínicos randomizados mostró que el resveratrol mejora significativamente el control de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en personas con diabetes, pero no afecta las medidas glucémicas en personas no diabéticas.

En otra revisión de 29 estudios controlados al azar con 1069 participantes se obtuvo como resultados que la suplementación con resveratrol redujo significativamente las concentraciones de: glucosa en ayunas, colesterol total y proteína C reactiva (PCR). La intervención de resveratrol también ejerció reducciones significativas en la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

El análisis de subgrupos también mostró que los ensayos con intervención de resveratrol  $\geq 3$  meses redujeron significativamente los valores de colesterol LDL, de DBP y hemoglobina glucosilada (HbA1c).

Los resultados no evidenciaron que la intervención con resveratrol tuviese efectos favorables en la alteración del colesterol HDL, triglicéridos (TG) y en la evaluación del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR). El presente estudio proporciona evidencia sustancial de que la suplementación con resveratrol tiene efectos favorables en varios factores de riesgo.

También, seis estudios que comprendieron un total de 247 sujetos fueron incluidos en un metaanálisis. El resultado de subgrupos indicó que una dosis más alta de consumo de resveratrol ( $\geq 150$  mg / día) reduce significativamente la PAS de -11.90 mmHg (IC 95%: -20.99, -2.81 mmHg,  $P = 0.01$ ), mientras que una dosis más baja de resveratrol no mostró un efecto de reducción significativa en la PAS. El resveratrol no tiene efectos significativos sobre los niveles de PAD.

# Active Resveratrol



Línea de productos desarrollada por la Dra. Gloria Sabater

**Resveratrol 100% natural extraído de la planta *Polygonum cuspidatum*.**

Se necesitan estudios adicionales de alta calidad para evaluar aún más las conclusiones causales.

## Efectos antiinflamatorios <sup>(8)</sup>

Se ha encontrado que el resveratrol tiene capacidad para inhibir la actividad de varias enzimas inflamatorias *in vitro*, incluidas las ciclooxigenasas y las lipoxigenasas. El resveratrol también puede inhibir los factores de transcripción proinflamatorios, como NFκB o AP-1.

Una revisión sistemática y meta-analysis sobre estudios randomizados mostró un posible efecto decreciente del resveratrol sobre la Proteína C reactiva (PCR).

## Cáncer y detoxificación hepática

Se han observado efectos que limitan la proliferación de células cancerosas en tumores de pecho, colon, páncreas, próstata y tiroides.

En modelos animales, la administración oral de resveratrol inhibía el desarrollo de cáncer de esófago, de intestino y de mama inducidos por carcinógenos químicos.

Sin embargo, el resveratrol oral no fue efectivo en la inhibición del desarrollo de cáncer de pulmón inducida por carcinógenos del humo de cigarrillo.

No se sabe si la ingesta elevada de resveratrol puede ayudar a prevenir el cáncer en humanos.

Hay ensayos clínicos en curso para abordar esta cuestión y determinar también si el resveratrol podría ser beneficioso en el tratamiento del cáncer.

## Actividad estrogénica y anti-estrogénica, relacionada con la prevención del cáncer <sup>(4)</sup>

Un compuesto que se une a los receptores de estrógeno y provoca respuestas similares a los estrógenos endógenos se considera un agonista de estrógenos, mientras que un compuesto que se une a los receptores de estrógeno, pero impide o inhibe la respuesta provocada por los estrógenos endógenos se considera un antagonista de estrógeno.

La estructura química del resveratrol es muy similar a la del agonista de estrógeno sintético, el di-estilbestrol, lo que sugiere que el resveratrol también podría funcionar como un agonista de estrógenos.

Sin embargo, en experimentos de cultivo celular el resveratrol actúa como un agonista del estrógeno en algunas condiciones y un antagonista del estrógeno en otras condiciones.

En los receptores de estrógenos de células positivas de cáncer de mama, el resveratrol actuó como un agonista de estrógenos en ausencia del estrógeno endógeno, 17-beta-estradiol, y actuó como un antagonista de estrógeno en la presencia de 17 beta-estradiol.

Esto hace pensar que al ser un estrógeno débil pueda ser útil para usarlo como un anti-estrogénico y proteger al organismo de la unión de otros xeno-estrógenos dañinos.

En varios modelos animales la suplementación con resveratrol ha demostrado disminuir la incidencia de formación de tumores mamarios.

# Active Resveratrol



Línea de productos desarrollada por la Dra. Gloria Sabater

*Resveratrol 100% natural extraído de la planta Polygonum cuspidatum.*

## Efectos sobre las enzimas de biotransformación

Algunos compuestos no son cancerígenos hasta que hayan sido metabolizados por los enzimas del citocromo P450 (CYP 450). La inhibición que el resveratrol ejerce sobre algunos enzimas del CYP 450 puede ser el motivo de que ayude en la prevención del cáncer, disminuyendo la exposición a algunos agentes carcinógenos activados.

En contraste aumentan la actividad de los enzimas de la Fase II de biotransformación que generalmente promueve la excreción de químicos carcinogénicos.

El resveratrol se ha encontrado que puede aumentar la expresión y la actividad de la fase II de la enzima NAD (P) H: quinona reductasa en células cultivadas.

Uno de los papeles que juega el resveratrol es el de inhibir el CY19A1 (aromatasa) actuando a este nivel como preventivo del cáncer de mama. La aromatasa es responsable como un paso clave en la biosíntesis de los estrógenos. Transforma la androstendiona en estrona y la testosterona en estradiol.

Los estrógenos promueven el desarrollo de algunos cánceres incluyendo el de mama, así pues, los inhibidores de la aromatasa se utilizan comúnmente en el tratamiento de esta enfermedad.

El Resveratrol ayuda a la preservación de la regulación normal del ciclo celular. Inhibición de la proliferación y la inducción de la apoptosis. Inhibición de la invasión tumoral y angiogénesis.

Cuando se añade a las células cancerosas que crecen en cultivo se ha encontrado que puede inhibir la proliferación celular induciendo a la apoptosis, así como también evitar las mutaciones.

Las células cancerosas invaden el tejido normal con la ayuda de enzimas llamadas metaloproteinasas de la matriz. El resveratrol se ha encontrado que inhibe la actividad de al menos un tipo de la metaloproteinasas, por lo que puede ayudar a inhibir la angiogénesis (vía de invasión celular a través del desarrollo de nuevos vasos sanguíneos para favorecer el crecimiento tumoral).

## Longevidad

Cada vez existen más evidencias de que la restricción calórica puede ayudar a extender la vida útil de un número de especies, incluyendo los mamíferos.

En las levaduras, la restricción calórica estimula la actividad de una enzima conocida como Sir2.

Curiosamente, un estudio reciente sobre el envejecimiento en ratones, encontró que una dosis baja de la expresión génica alterada por el resveratrol dietético en el corazón, el cerebro y el músculo esquelético es similar a la inducida por la restricción calórica

## Seguridad

Un estudio reciente que evaluó la seguridad del resveratrol oral en diez sujetos con una sola dosis de hasta 5 gramos no dio lugar a efectos adversos graves.

En ratas una dosis oral de administración de trans

# Active Resveratrol



Línea de productos desarrollada por la Dra. Gloria Sabater

**Resveratrol 100% natural extraído de la planta *Polygonum cuspidatum*.**

-resveratrol a dosis hasta 300 mg/kg de masa corporal durante 4 semanas no mostro efectos adversos aparentes.

## **Interacciones medicamentosas**

Una ingesta elevada de resveratrol puede aumentar el riesgo de sangrado cuando se toma con anticoagulantes. También puede interactuar con medicamentos que se metabolizan por el CYP3A4, se recomienda usar el programa Gnomic para revisar las interacciones con los medicamentos que toma el paciente.

## **REFERENCIAS**

1. Resveratrol: Texto extraído del documento Escrito con el Copyright 2005-2012 Linus Pauling Institute <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/phytochemicals/resveratrol/Resveratrol>.
2. Lindsay G Carter, John A 'Orazio,1 and Kevin J Pearson, Resveratrol and cancer: focus on in vivo evidence. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Jun; 21(3): R209–R225. 2014 Feb 5.
3. Bruno RD, Njar VC. Targeting cytochrome P450 enzymes: a new approach in anti-cancer drug development. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(15):5047–5060. doi:10.1016/j.bmc.2007.05.046.
4. Relats C, Sadeghi L, Zbären E., Jenzer H. The Role of Food-Drug-Cytochrome P450 Interactions in Breast Cancer. *Med Sci Rev* 2018; 5:25-34
5. Koushki M, Lakzaei M, Khodabandehloo H, et al. Therapeutic effect of resveratrol supplementation on oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, *Postgraduate Medical Journal* Published Online First: 18 October 2019. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-136415.
6. Mousavi SM, Milajerdi A, Sheikhi A, et al. Resveratrol supplementation significantly influences obesity measures: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2019;20(3):487–498. doi:10.1111/obr.12775.
7. Liu Y, Ma W, Zhang P, He S, Huang D. Effect of resveratrol on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2015;34(1):27–34. doi:10.1016/j.clnu.2014.03.009.
8. Haghghatdoost F, Hariri M. Can resveratrol supplement change inflammatory mediators? A systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(3):345–355. doi:10.1038/s41430-018-0253-4.
9. Liu K, Zhou R, Wang B, Mi MT. Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(6):1510–1519. doi:10.3945/ajcn.113.082024.
10. Tabrizi R, Tamtaji OR, Lankarani KB, et al. The effects of resveratrol intake on weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020; 60(3):375–390. doi:10.1080/10408398.2018.1529654.