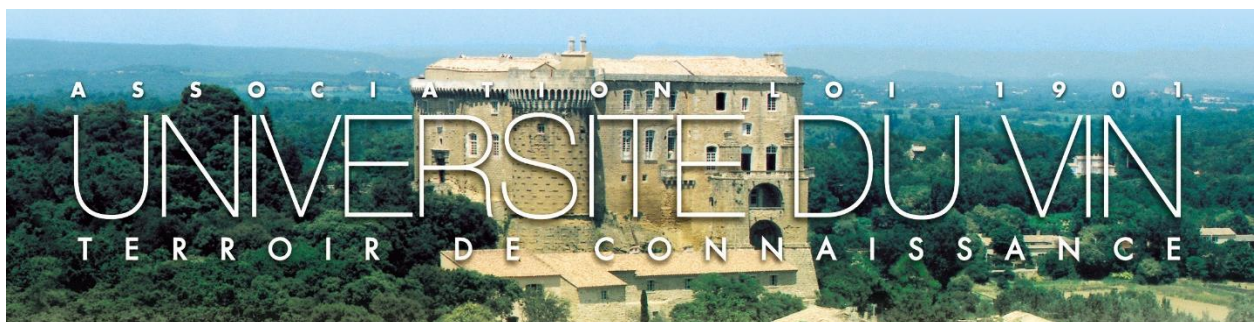




*Resveratrol in wijn: magisch molecule of nutteloos?*

~

*Le resvératrol dans le vin: molécule magique ou inutile?*



Stéphanie Maksoud

Eindwerk academiejaar 2017 – 2018

voor het verwerven van de titel  
Sommelier-Conseil

geschreven in opdracht van

de Vlaamse Wijnacademie  
en

l' Université du Vin de Suze-la-Rousse

## Inhoudstafel

<b>1. Voorwoord</b>	5
<b>2. Inleiding</b>	7
<b>3. De molecule resveratrol</b>	9
<b>3.1 Chemische eigenschappen</b>	11
<b>3.2 Metabolisatie</b>	12
<b>3.3 Resveratrol: huidige status</b>	13
<b>3.4 Bronnen en aanbevolen dagelijkse inname van Resveratrol</b>	15
<b>3.5 Fraude</b>	18
<b>4. Gunstige effecten van resveratrol</b>	19
<b>4.1 Gunstige effecten van resveratrol bij hartaandoeningen</b>	19
<b>4.2 Gunstige effecten van resveratrol bij borstkanker</b>	20
<b>4.3 Gunstige effecten van resveratrol op bothomeostase</b>	20
<b>4.4 Resveratrol effecten op het pancreas- en glucosemetabolisme</b>	21
<b>4.5 Niereffecten van resveratrol</b>	21
<b>4.6 Resveratrol en het visuele systeem</b>	21
<b>4.7 Resveratrol en vruchtbaarheid</b>	22
<b>4.8 Resveratrol en het bloedsysteem</b>	22
<b>4.9 Pulmonaire effecten van resveratrol</b>	23
<b>4.10 Neuroprotectieve effecten van resveratrol</b>	23
<b>4.11 Levereffecten van resveratrol</b>	24
<b>4.12 Resveratrol en spieren</b>	25
<b>5. Moleculaire activiteiten van Resveratrol</b>	25
<b>6. Biotransformatie en farmacologische aspecten in resveratrol biologie</b>	27
<b>7. Resveratrol prodrugs</b>	28
<b>7.1 Nutrafarmacologie. De rol van voedingsbestanddelen in ziektepreventie.</b>	28
<b>7.2 Therapeutische doses van Resveratrol en de Franse paradox</b>	29
<b>8. Probleemgebieden</b>	32
<b>8.1 Slechte systemische biologische beschikbaarheid van resveratrol</b>	32
<b>8.2 Voedings- versus nutraceutische dosis</b>	33
<b>8.3 Probleemgebieden: besluit</b>	33
<b>9. Case-study: verrijking van resveratrol in wijn door een nieuwe vinificatieprocedure</b>	34

9.1	Inleiding	34
9.2	Resultaten en discussie	35
10.	Conclusie	39
11.	Referentielijst	40
12.	Bijlagen	51
12.1	Bijlage 1: Verklarende woordenlijst	51
12.2	Aanvullende tabel 1: resveratrolgehalte van geselecteerde rode en witte wijnen	51

## 1. Voorwoord

Wetenschapper zijnde en actief in de farmaceutische industrie heb ik altijd al een enorme passie gehad voor wetenschappen en gezondheid. De stap naar een wijnopleiding was voor mensen die me doorgaans als een nieuwsgierige wetenschapper en levensgenieter percipiëren dan ook geen verassing. Wijn is het resultaat van verschillende wetenschappen die samenkomen. Van de complexe bodemleer tot de chemische fermentatieprocessen, het is een intrigerende, boeiende en eindeloze studie. Voor mijn eindwerk heb ik ervoor gekozen een onderwerp dieper te bespreken dat mijn liefde voor gezondheidszorg en wijn combineert.

Dit eindwerk kwam tot stand in het kader van de opleiding sommelier-conseil in samenwerking met de Vlaamse Wijnacademie en l'Université du Vin de Suze-la-Rousse. Het onderwerp betreft de invloed van resveratrol, een polyfenol aanwezig in de schil van druiven, op onze gezondheid en het kritisch overzicht van zijn veelvuldige eigenschappen. Een van de eerste redenen dat resveratrol werd beschouwd als potentieel goed voor ons lichaam kwam door de observatie van de Franse levensstijl. Opmerkelijk is dat Fransen weliswaar meer vet eten, maar wel een relatief laag aandeel hart- en vaatziekten hebben. Doorgaans de 'Franse paradox' genoemd. Vele wetenschappelijke studies en onderzoeken zijn uitgevoerd om de effecten van deze stof te beoordelen op het menselijk lichaam maar hoe gezond is wijn nu eigenlijk? Wat is de stand van zaken momenteel en wat zijn de toekomstige mogelijkheden van deze molecuule voor onze gezondheid? Enkele van de vragen die me tot het schrijven van dit eindwerk hebben gezet. Een andere belangrijke reden voor het kiezen van dit onderwerp is het feit dat het sommeliervak verandert. De sommelier is niet langer de bediende met de meeste wijnkennis. De nieuwe generatie is ambitieuzer, beter opgeleid en heeft meer zelfvertrouwen dan ooit. De nieuwe generatie sommeliers verbreedt ook zijn horizon. Ik ben ervan overtuigd dat ik als sommelier met een wetenschappelijke achtergrond een bijdrage kan betekenen en bredere inzichten kan verspreiden. Al genieten we allen graag van een goed glas wijn, belangrijk is ook de achterliggende betekenis van de veelvuldige eigenschappen van zo'n glas wijn te begrijpen. Een beter inzicht vergaren in wijn als zijnde een onderlinge interactie tussen een waaier aan moleculen maar ook de interacties van deze moleculen met ons lichaam is een boeiende tak op zich. Daar waar vroeger wetenschappelijke artikels in dit domein vooral werden gepubliceerd door artsen, zie ik een aangename verandering in de literateur. Auteurs hebben steeds meer verschillende opleidingen en bredere inzichten worden bijgevolg vergaard.

Dit werk is in regel gebaseerd op een wetenschappelijk literatuuronderzoek. Het schrijven van dit eindwerk beleefde ik als een leerrijke en boeiende ervaring, waar ik dan ook met genoegen op terugblik. Vooraleer over te gaan tot het eigenlijk eindwerk, wens ik graag enkele personen te bedanken.

Vooreerst Marie-Thérèse De Schrijver, naast mijn moeder ook zeker mijn beste vriendin. Reeds 5 jaar mijn trouwe studiegenoot in de verschillende wijnopleidingen die we samen volgden. Na dit hele avontuur mogen we ons beiden sommelier noemen. Ik wil haar bedanken voor de vele uren die we samen hebben gestudeerd maar ook voor de prachtige wijnreizen en degustaties die we beleefden de voorbije jaren. We delen niet alleen dezelfde passie en interesse voor wijn en gerecht maar kunnen ook ontelbare uren filosoferen en genieten van de kleine maar mooie dingen in het leven. Onder het motto "Waiting for perfect is never as smart as making progress!" hoop ik nog veel samen te ontdekken!

Ik wens verder mijn zus, schoonbroer, vader en vriendinnen te bedanken voor de motivatie die ik van hen ontving gedurende mijn hele studie sommelier.

Ik wil tot slot André Van der Elst bedanken voor de opleiding sommelier-conseil in samenwerking met de Vlaamse Wijnacademie en l'Université du Vin de Suze-la-Rousse. Een prachtig initiatief en unieke opportuniteit voor sommeliers.

## 2. Inleiding

Al eeuwen drinkt de mens wijn – soms als alternatief voor verontreinigd water, soms als medicijn, maar meestal om ervan te genieten. Wijn is ingeburgerd geraakt in vele gemeenschappen en maakt zelfs deel uit van menig culturele of religieuze gebeurtenis. Het onderzoek naar de medische implicaties van het consumeren van alcoholische dranken bleek de afgelopen jaren een populaire *topic* binnen het wetenschappelijk onderzoek. Rode wijn werd hierbij frequent vernoemd als zijnde gezondheidsbevorderend. Anderzijds bleek overmatig gebruik te leiden tot ernstige aandoeningen van de lever, het hart en het zenuwstelsel, en draagt overmatig alcoholgebruik bovendien bij aan het ontstaan van bepaalde vormen van kanker. Aan het eind van de jaren zeventig van de vorige eeuw werd de medische discussie nieuw leven ingeblazen toen uit belangrijke studies bleek dat matig alcoholgebruik samengaat met een verlaagd risico op hart-en vaatziekten. De ‘Franse paradox’ zag het licht: ondanks vele verzadigde vetten in de voeding bleek de sterfte aan hartinfarcten in Frankrijk en andere mediterrane landen opvallend veel lager te liggen dan in de rest van Europa. En hierbij zou het drinken van wijn weleens een vitale rol kunnen spelen. Nu, vele jaren en talloze statistische analyses verder, blijkt de positieve relatie tussen wijn en hart en bloedvaten nog altijd opgeld te doen en wordt ze ook op andere plaatsen in de wereld gesignaleerd. Bovendien lijken de gunstige effecten van wijn zich niet te beperken tot hart en bloedvaten. In dit eindwerk wordt onderzocht in welke mate wijn protectief werkt op onze gezondheid. De ‘Franse paradox’ is het uitgangspunt voor het onderzoek naar de veelzijdige eigenschappen van de molecule resveratrol. Resveratrol, een niet-flavonoïde polyfenol, is een natuurlijk voorkomend stilbenoïde dat is voorzien van meerdere gezondheidsbevorderende effecten. Het wordt geproduceerd in verscheidene plantensoorten, waaronder verschillende dieetbronnen zoals druiven, appels, frambozen, bosbessen, pruimen, pinda’s en daarvan afgeleide producten, zoals bijvoorbeeld wijn, en wordt samen met enkele andere polyfenolen in rode wijn verantwoordelijk geacht voor de Franse paradox. Rode wijn bevat concentraties resveratrol variërend tussen 0,2 en 5,8 mg/L en is hiermee de belangrijkste bron van de molecule binnen een normaal dieet. Resveratrol is echter ook terug te vinden in meer dan 400 andere voedingsproducten. Resveratrol kan worden geïsoleerd en gezuiverd uit deze biologische bronnen of in enkele stappen worden gesynthetiseerd met een algemene hoge opbrengst. Deze verbinding en zijn glucoside, het *trans-polydatin piceid*, hebben wereldwijd aandacht gekregen voor hun gunstige effecten op cardiovasculaire, inflammatoire, neurodegeneratieve, metabole en ouderdomsziekten. Deze gezondheidsbevorderende effecten zijn vooral aantrekkelijk gezien de prevalentie van op resveratrol gebaseerde nutraceutica en de paradoxale epidemiologische observatie

dat gematigde wijnconsumptie omgekeerd evenredig is aan de incidentie van coronaire hartziekten. Het idee van resveratrol als wondermolecule werd onlangs echter betwist door klinische onderzoeken die aantoonde dat dit polyfenol geen substantiële invloed heeft op de gezondheidstoestand en mortaliteitsincidentie. De rol van resveratrol in de gezondheidsbevorderende factoren van rode wijn lijkt verwaarloosbaar. In niet-klinische studies worden superfysiologische dosissen resveratrol gebruikt die niet haalbaar zijn bij mensen. De lage biologische beschikbaarheid blijkt de hoofdreden voor de *resveratrol flop* in klinische studies. De orale absorptie van resveratrol bedraagt 75%, maar uitgesproken metabolisatie zorgt voor een biologische beschikbaarheid van lager dan 1%. Zelfs na inname van een grote dosis is slechts een minieme hoeveelheid niet-gemetaboliseerd resveratrol in het serum te vinden. Men moet echter de vraag stellen of serumconcentraties wel een juiste weergave zijn van de mate waarin het polyfenol interageert met onderdelen van het cultuurmedium *in vitro* of weefsels *in vivo*. Metabolieten van resveratrol moeten hierbij verder onderzocht worden vermits zij in veel hogere concentraties terug te vinden zijn in het serum en de exacte activiteit ervan nog niet is opgehelderd. Verder moet ook in acht genomen worden dat resveratrol een lipofiele stof is, die zich graag mengt tussen de lipidenmembranen van de cellen. Om die reden zou het kunnen dat weefselconcentraties hoger zijn dan wat serumconcentraties laten vermoeden. Deze hypothese heet de resveratrol paradox en dient eveneens verder onderzocht te worden.

Het uiteindelijke doel is een helder beeld te scheppen van de effecten van resveratrol op het menselijk lichaam. De diverse therapeutische eigenschappen en de moleculaire werking van resveratrol zullen gedetailleerd geanalyseerd worden. Finaal wordt een balans opgemaakt betreffende de relevantie van de molecule. Er wordt ook de vraag gesteld of er in de toekomst plaats is voor resveratrol als voedingssupplement. Is resveratrol in pilvorm, *the red wine pill*, een realistisch idee met een meerwaarde voor de gezondheid van de patiënt of is het toch niet de wondermolecule waar de farmaceutische industrie op zit te hopen? Tot slot komt een *case*-studie over de verrijking van resveratrol via een nieuwe vinificatie procedure eveneens aan bod.

Deze scriptie is volledig gebaseerd op literatuuronderzoek. Artikels werden verzameld via de zoekmachines Pubmed, Web of Science en Google Scholar. Ook enkele *online* boeken werden geraadpleegd. Er werd steeds verwezen naar het oorspronkelijk artikel conform de Vancouver richtlijnen.

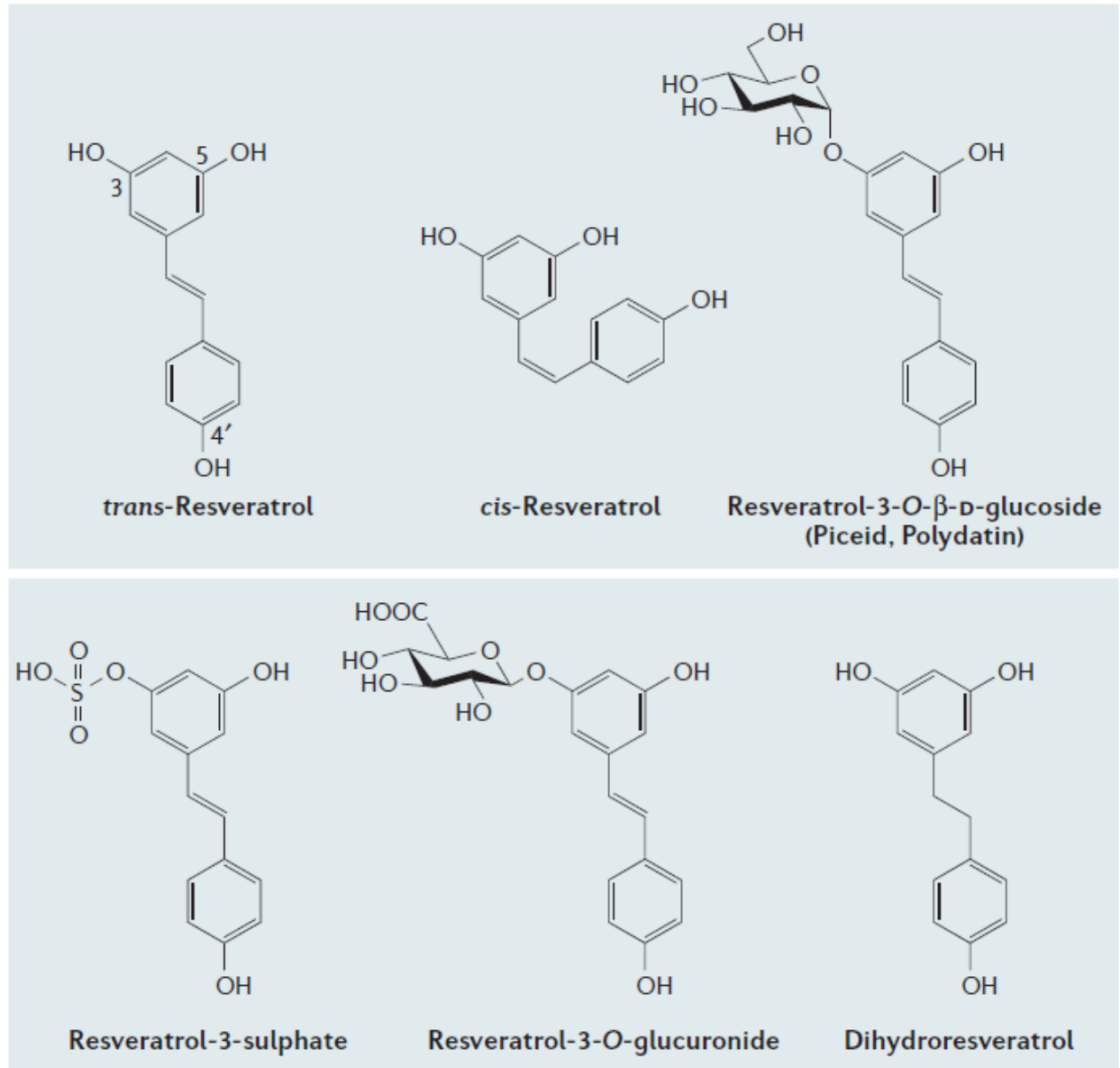


### 3. De molecule resveratrol

Resveratrol (*3,5,4'-trihydroxystilbene*; FIG. 1) is een van nature voorkomend fytoalexine dat door verschillende planten wordt aangemaakt als reactie op een blessure. Het oefent meerdere biologische activiteiten uit, waaronder ontstekingsremmende, antiproliferatieve en antioxiderende effecten (1). Structureel gezien is deze verbinding een stilbenoïde die in 1939 voor het eerst werd geïsoleerd uit de wortels van de witte helleborus (*Veratrum grandiflorum O. Loes*) (2) en vermoedelijk de naam kreeg door het feit dat het een derivaat is van het benzeen-1,3-diolresorcinol en geïsoleerd van de *Veratrum*-soorten. Vervolgens werd resveratrol geïsoleerd uit verschillende andere planten, vruchten en derivaten, zoals druiven, wijnen, appels, frambozen, bosbessen, pistachenoten, pruimen, pinda's en een veelvoud van medicinale en eetbare plantensoorten die reageren op stressomstandigheden (3,4). Experimentele en preklinische studies hebben verschillende gezondheidsbevorderende effecten aan deze stof toegeschreven, waaronder cardioprotectieve effecten, chemopreventieve activiteit bij diverse soorten kanker en een vermogen om de levensduur van lagere organismen te verlengen (5,6). De hoop en hype met betrekking tot resveratrol werd geïnitieerd door de bevinding dat fenolverbindingen zoals stilbenen radicale wegvangende en antioxiderende eigenschappen vertonen (7,8). Sedert 1992 wordt gesuggereerd dat de molecule resveratrol, samen met nog een aantal andere polyfenolen, verantwoordelijk is voor de Franse paradox. Dit begrip, gelanceerd door S. Renaud, beschrijft de relatief lage incidentie van cardiovasculaire aandoeningen en obesitas in de Franse populatie ondanks een hoge dagelijkse inname van verzadigde vetzuren. Zo ligt de incidentie van myocardinfarcten in Frankrijk ongeveer 40% lager dan in de rest van Europa (9). Later werd aangenomen dat gematigd drinken van rode wijn gedurende een lange periode kan beschermen tegen coronaire hartziekten en mogelijk de oorzaak is van de paradoxale bevinding (7). Bovendien werd gepostuleerd dat resveratrol signaalroutes moduleert die de verspreiding van kankercellen beperken (10), zenuwcellen beschermt tegen schade (11-13), helpt bij het voorkomen van diabetes (14), en fungeert als een antiverouderingsmiddel dat de leeftijds-gebonden problemen verbetert (15). Knaagdiermodellen suggereerden dat deze stof de gevolgen van een ongezonde levensstijl als gevolg van een hoge calorie-inname zou kunnen verbeteren (16). Bovendien is aangetoond dat resveratrol therapeutische levereffecten medieert in verworven en genetische modellen van ijzerstapeling (17).

De meeste voorgestelde therapeutische cel-en orgaanbeïnvloedende activiteiten werden echter nog niet bevestigd in klinische studies en voor zover men weet, zijn er zeer weinig gegevens over de biologische

beschikbaarheid van resveratrol bij de mens. Bij gezonde proefpersonen bleek een enkele dosis resveratrol (100 mg) in combinatie met polyfenolen uit een muscadine-druivenextract (75 mg) oxidatieve en inflammatoire maaltijdgeïnduceerde stressrespons te onderdrukken (18). Proefpersonen die resveratrol (tot 5 g/d) gebruikten, vertoonden afgenomen circulerende niveaus van insulineachtige groeifactor-1 (IGF-1) 4 en IGF-bindende proteïne 3 (19). In overeenstemming met de bevindingen bij laboratoriumdieren toonde een meta-analyse aan dat resveratrol diabetes verbetert (20) en de vasculaire functies verbetert bij personen met een licht verhoogde bloeddruk (21). Aan de andere kant werd de therapeutische activiteit van resveratrol op de gezondheidstoestand en sterfte kritisch in twijfel getrokken door bevindingen die aantoonde dat de urine-resveratrol-metabolietconcentratie niet is geassocieerd met inflammatoire markers, cardiovasculaire aandoeningen, kanker of mortaliteit bij oudere thuiswonende volwassenen (22). Daarom is er een duidelijke noodzaak voor meer klinische onderzoeken naar de mogelijke preventieve en curatieve effecten van resveratrol.



Figuur 1: *trans*-resveratrol en gerelateerde structuren. *Piceid* wordt aangetroffen in druiven en andere natuurlijke bronnen van resveratrol. Resveratrol-3-sulfaat, resveratrol-3-O-glucuronide en dihydroresveratrol zijn metabolieten van resveratrol. De posities van de hydroxylgroepen zijn aangegeven op het oudermolecule (23).

### 3.1 Chemische eigenschappen

Vooraleer de effecten van resveratrol op het menselijk lichaam in dit eindwerk te kunnen bespreken, is enige kennis van de molecule een minimale vereiste. Dit kapittel tracht een kort overzicht te geven. Resveratrol (*3,5,4'-trihydroxystilbene*; FIG. 1) is een natuurlijke verbinding die in planten ontstaan als reactie op schimmelinfecties, beschadiging, stress en UV-straling. De molecule wordt als verdediging

tegen deze bedreigingen gevormd uit malonyl coenzyme A (CoA) en coumaroyl CoA via het enzyme resveratrolsynthase (24). Resveratrol behoort, zoals eerder aangegeven, tot de groep van de polyfenolen en is te vinden in meer dan 70 verschillende plantensoorten (25). Het is een stof met twee stereoisomeren, namelijk *trans*-resveratrol en *cis*-resveratrol. UV-expositie faciliteert in planten de omzetting van de *trans*-naar de *cis*-isomeer (26). *Trans*-resveratrol is een belangrijke component in de schil van verscheidene fruitsoorten, in het bijzonder van rode druiven en (veen)bessen. *Cis*-resveratrol daarentegen is minder prominent aanwezig in deze vruchten. Men neemt aan dat de *cis*-vorm een gelijkaardige biologische activiteit heeft als de *trans*-vorm, maar verder onderzoek is vereist om dit te bevestigen. Net zoals elk ander voedingsmiddel bestaat ook rode wijn uit een reeks verwante organische bestanddelen, waarbij zowel *trans*-resveratrol als *cis*-resveratrol bijna steeds samen aanwezig zijn. Hierbij is *trans*-resveratrol de dominante molecule en is de aanwezigheid van *cis*-resveratrol beperkter. Het blijkt tevens dat rode wijn een zes keer hogere concentratie aan *trans*-resveratrol heeft dan witte wijn, terwijl witte wijn meer *cis*-resveratrol bevat dan rode wijn (27). De voedingssupplementen met resveratrol die momenteel op de markt te verkrijgen zijn, bestaan uitsluitend uit moleculen van de *trans*-vorm (28, 29).

### 3.2 Metabolisatie

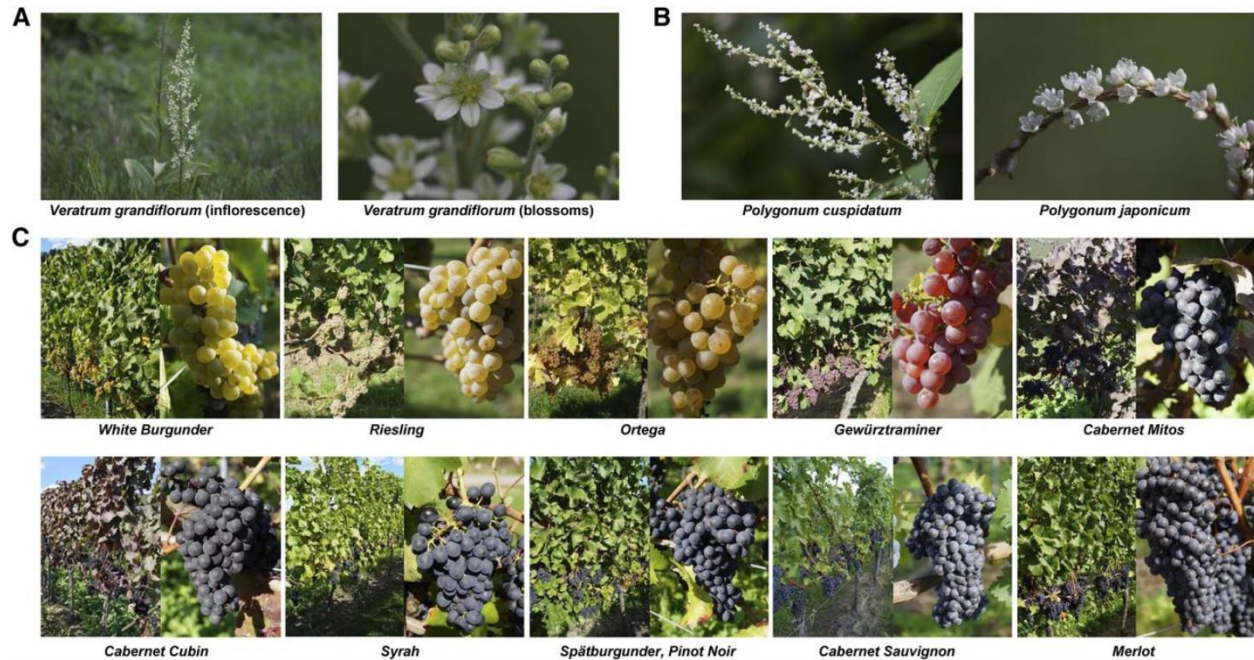
De orale absorptie van resveratrol bedraagt rond de 75% en gebeurt voornamelijk door transepitheliale diffusie. Gezien de beperkte wateroplosbaarheid van de polyfenolen mogen we dit percentage als ongewoon hoog beschouwen voor een molecule uit deze klasse (30). Resveratrol wordt snel opgenomen na orale consumptie en een piek in de plasmaconcentratie wordt reeds na 30 minuten gezien (31). Resveratrol ondergaat in het menselijk lichaam een enterohepatische cyclus. Uitgesproken metabolisatie van resveratrol in de gastro-intestinale tractus en de lever resulteert in een biologische beschikbaarheid die minder is dan 1% (30). Men kan stellen dat de activiteit van resveratrol bij de mens aanzienlijk beperkt is door deze lage biologische beschikbaarheid. Na orale inname worden slechts zeer lage plasmaconcentraties resveratrol gemeten. Zo leidt een inname van 25 mg tot piekconcentraties lager dan 10 ng/mL (30, 32).

Er zijn ongeveer 20 metabolieten aangetoond door onderzoek van plasma, urine en weefsels van zowel dieren als mensen (33-35). Tot deze metabolieten behoren onder meer resveratrol monosulfaat, twee isomere vormen van resveratrol monoglucuronide, dihydroresveratrol monosulfaat en dihydroresveratrol monoglucuronide (23). Metabolieten van resveratrol kunnen gedetecteerd worden in de urine van mensen die één glas wijn per week consumeren indien de laatste inname niet meer dan drie dagen

geleden was. Bij mensen die drie glazen wijn per week drinken, kunnen resveratrolmetabolieten in de urine gedetecteerd worden indien de laatste inname maximaal vijf dagen geleden was (36). Ongeveer 75% van het ingenomen resveratrol wordt na metabolisatie geëxcreteerd via de faeces en urine (37).

### 3.3 Resveratrol: huidige status

De fenolachtige verbinding resveratrol werd voor het eerst in 1939 geïsoleerd uit de wortels van de witte helleboring (*V. grandiflorum*) (2) (FIG. 2A). Deze meerjarige, giftige medicinale plant wordt voornamelijk aangetroffen in China en Japan en bevat enkele zeer toxische steroïde alkaloiden. In de traditionele Chinese geneeskunde (TCM) staan de gedroogde wortels en wortelstokken van hellebores bekend als "li lu" en zijn ze geïndiceerd voor geelzucht, malaria, diarree en hoofdpijn. Resveratrol wordt ook gevonden in andere planten en vruchten, waaronder druiven, frambozen, bosbessen, pruimen en pinda's. De hoogste concentraties resveratrol zijn te vinden in de Japanse duizendknoop *Polygonum japonicum* (voorheen bekend als *Polygonum crispatum*) (FIG. 2B), die wordt gebruikt in TCM in diverse theeproducten. Oorspronkelijk was deze kruidachtige plant endemisch in Oost-Azië, Japan, China en Korea. Tegenwoordig wordt de Japanse duizendknoop ook in veel Europese landen aangetroffen en door de USDA (*United States Department of Agriculture*) geclassificeerd als een van de ergste invasieve plantensoorten (39). Het hoge gehalte aan resveratrol in deze plant heeft wetenschappers geïnspireerd om een aantal strategieën vast te stellen voor de isolatie en zuivering van maximaal 1 g resveratrol uit 100 g extract verkregen uit deze bron (40). Daarnaast werden protocollen ontwikkeld om *piceid* (een natuurlijke precursor van resveratrol) te biotransformeren tot resveratrol door de eetbare *Aspergillus niger* en gist stevig te immobiliseren in de wortels van deze planten, resulterend in 11-voudig hogere opbrengsten (41). Het gebruik van gemanipuleerde *Escherichia coli*-stammen voor het produceren van superieure resveratroltiters en geavanceerde chemische synthese-protocollen is een ander aantrekkelijk alternatief voor het verstrekken van grote hoeveelheden van dit medicijn voor commercieel gebruik (42, 43). Naast gezuiverd resveratrol zijn ook niet-gespecificeerde extracten van deze planten beschikbaar en worden deze op de markt gebracht als voedingssupplementen voor de gezondheid. Deze zijn over het algemeen gemaakt van rode wijn of druivenextracten. Rode druivensoorten en rode wijnen bevatten ongeveer 3- tot 10-voudig meer resveratrol dan hun witte tegenhangers (FIG. 2C, aanvullende tabel 1) (38).



Figuur 2: **Biologische bronnen van resveratrol.** (A) Resveratrol werd voor het eerst geïsoleerd uit de wortels van de witte helleborus *Veratrum album* var. *grandiflorum* (*Veratrum grandiflorum*). Het fenotype van deze plant wordt gekenmerkt door sterke en bladvormige stengels gerangschikt in bloeiwijzen (links). De 6 bloembladen van die plant zijn verspreid, niet hechtend, en van witte of groenachtige kleur (rechts). (B) De hoogste concentraties resveratrol zijn te vinden in de Japanse duizendknoop *Polygonum japonicum* (synoniem *Fallopia japonica*, voorheen *Polygonum cuspidatum*). Oorspronkelijk was deze kruidachtige vaste plant endemisch in Oost-Azië (Japan, China en Korea) en tegenwoordig is hij in Europa te vinden als een van de ergste invasieve plantensoorten. De plant behoort tot het geslacht *Fallopia* en de stengels bevatten veel verschillende verhoogde knopen (links). De kleine witte of crèmekleurige bloemen zijn opgesteld in opgerichte trossen (rechts). (C) Het gehalte aan resveratrol in wijnen van oorsprong uit verschillende druivensoorten is zeer variabel. Typisch bevatten witte wijnen (bijv. die van de rassen White Burgunder, Riesling, Ortega en Gewürztraminer) ~10 keer lagere resveratrolhoeveelheden dan wijnen gemaakt van rode druivenvariëteiten [zoals Cabernet Mitos, Cabernet Cubin, Syrah, Spätburgunder (Pinot noir), Cabernet Sauvignon en Merlot]. Alle druivenafbeeldingen zijn gemaakt in Martinsried, Pfalz, Duitsland. Voor typische resveratrolconcentraties in afgebeelde wijnen, zie aanvullende tabel 1 (38).

Hoewel zowel *cis*- als *trans*-isomeren van resveratrol in de natuur voorkomen, wordt algemeen aangenomen dat de *trans*-vorm biologisch actiever is (44). Er zijn echter ook omstandigheden waarin de *cis*-vorm een hogere activiteit vertoonde (45). Deze tegenstelling kan het gevolg zijn van de verschillen in de chemische stabiliteit van beide isomeren (46) of het voorkomen van transporteiwitten (bijv.  $\beta$ -lactoglobuline en albumine), dragers die resveratrol *in vivo* stabiliseren en afgeven in de biologisch effectieve *trans*-vorm (47). Bovendien zijn de biologische activiteiten van verschillende *trans*-stilbeenderivaten minder krachtig dan hun overeenkomstige *cis*-isomeren (48, 49).

In druiven worden beide isomeren bijna volledig in de huid gesynthetiseerd met een piek net voordat de druiven rijp zijn. Het terminale enzym dat betrokken is bij de biosynthese van resveratrol is het stilbeensynthase, dat wordt geactiveerd door exogene stressfactoren, UV-licht en gedefinieerde chemische signalen van pathogene schimmels (50). Daarom kan het gehalte aan resveratrol en zijn isomeren in de uiteindelijke wijnproducten aanzienlijk verschillen tussen landen, teeltgebieden, jaargangen en productie jaren ( zie aanvullende tabel 1). Ondanks deze variabiliteit is de concentratie van *cis*-resveratrol in het algemeen evenredig met de concentratie van zijn *trans*-isomeer (50). De gemiddelde rode wijn kan naar verwachting  $\sim 1,9 \pm 1,7$  mg *trans*-resveratrol / L bevatten.

### 3.4 Bronnen en aanbevolen dagelijkse inname van Resveratrol

Vermoed wordt dat belangrijke voedingsbronnen van resveratrol druiven, wijn, appels, pinda's en soja zijn (4, 51). In Japan en China is de Itadori-thee een andere rijke bron van resveratrol. Het is gemaakt van duizendknoop en toegepast als een traditioneel kruidenmiddel tegen hartaandoeningen en beroertes (52). Omdat de concentratie van resveratrol in al deze voedingsmiddelen zeer variabel is, is het enigszins moeilijk om de gemiddelde dagelijkse inname te schatten. Volgens een onderzoek dat 40.685 proefpersonen (35-64 jaar oud) uit de noordelijke en zuidelijke regio's van Spanje omvatte, is de geschatte mediane en gemiddelde inname via de voeding van totaal resveratrol en het glucoside *trans-polydatin piceid* respectievelijk 100 en 933  $\mu\text{g} / \text{d}$ , en de belangrijkste bronnen in het dagelijks leven zijn wijnen (98,4%) en druiven of druivensap (1,6%) (53).

Dit niveau van resveratrol-inname zou kunnen gelden voor de Spaanse bevolking, maar de resveratrol-inname kan in andere landen compleet anders zijn. Zoals hierboven besproken, beïnvloeden exogene, biologische en fysieke stressfactoren het resveratrolgehalte in specifiek voedsel of drank. Bovendien zijn er endogene factoren die de biosynthese van resveratrol verstoren. In pinda-korrels werd aangetoond dat kieming resulteerde in een verhoogde resveratrol-biosynthese, waarbij de concentraties werden verschoven van 2,3-4,5 naar 11,7-25,7  $\mu\text{g} / \text{g}$  met significant verschillende concentraties in de zaadlobben, wortels en stengels (54). Ook tijdens het productieproces van wijn, wordt het resveratrolgehalte gewijzigd door verschillende factoren, waaronder temperatuur, pH-waarde en  $\text{SO}_2$ -niveau (50).

De diverse gunstige effecten van resveratrol op een specifieke ziekte zijn strikt dosisafhankelijk en hoge doses resveratrol bevorderen ongewenste bijwerkingen (55). In dit verband moet worden vermeld dat