

## EFFECTOS SALUDABLES DEL CONSUMO MODERADO DE VINO

ALFONSO MORENO ORTIGOSA<sup>1</sup>

### RESUMEN

El vino es una bebida alcohólica que es habitualmente consumida por la población de la zona mediterránea. Se ha querido atribuir al vino un efecto beneficioso para la salud, siempre que el consumo sea en una cantidad moderada. Por este motivo se revisa el estado de la cuestión, intentando recoger los estudios más relevantes. La limitación fundamental de esta revisión es que su forma es literaria y no una revisión sistemática, siendo el motivo fundamental la falta de estudios con alto grado de evidencia científica. Se han revisado los efectos sobre la salud del consumo moderado de vino, la posible fisiopatología de los mismos y de cual es el consejo más adecuado, en cuanto al consumo de este tipo de bebidas, hacia la población y a los pacientes. Algunas de las conclusiones de la revisión apoyarían que el consumo moderado de vino pudiera tener un cierto efecto cardioprotector a través de varios mecanismos, pero que el consejo de consumo, hacia una persona en particular, debe quedar limitada a la relación médico-paciente. Así mismo los mensajes hacia la sociedad deben seguir haciendo hincapié en los perjuicios que tiene el consumo de alcohol.

Palabras clave: Alcohol, vino, consumo moderado, enfermedad cardiovascular, mortalidad.

*Wine is an alcoholic beverage that is usually consumed by mediterranean people. It's known that wine has a healthy effect if its consumption is moderate. The state of the art about this question is reviewed, including the most relevant studies. There are not studies with strong scientific evidence so that the review is more literary than systematic. The effects of the moderate wine consumption on health and its pathophysiology is revised in order to establish a general advice to people. Some conclusions support the moderate wine consumption because its cardioprotective effect but a particular advice must be limited to the doctor-patient relationship. Social messages must be focused on unhealthy effects of alcohol consumption.*

*Key Words: Alcohol, wine, moderate consumption, cardiovascular disease, mortality.*

---

<sup>1</sup> Investigador agregado del IER. Médico especialista en Medicina Intensiva del Complejo Hospitalario "San Millán - San Pedro", c/ Autonomía de La Rioja, 3, 26004 Logroño.

## **EL VINO, UN COMPONENTE NUTRICIONAL DE LA DIETA MEDITERRÁNEA**

### **0. INTRODUCCIÓN**

#### **0.1. La alimentación y la sociedad**

La alimentación de los seres humanos ha sido y es en la actualidad un motivo de estudio por parte de personas con intereses muy diferentes; y así, sociólogos, antropólogos, nutricionistas, artistas, médicos y hasta estrategias de los gobiernos tienen, en un determinado momento, a los alimentos como referencia de su estudio o expresión artística.

La alimentación humana es una vivencia cotidiana, es una costumbre que variará con la zona, el clima, el modo de vivir, la disponibilidad de los alimentos y un largo etcétera.

Muchas veces las noticias que leemos, oímos y vemos en los medios de comunicación se relacionan con la falta de alimentos en determinada zona del planeta que, bien por guerras, por sequías o por quién sabe qué razón, posiblemente evitable, nos hace ver imágenes de niños y adultos en un estado de desnutrición muy importante, que nos impresiona profundamente. Nos hacen ver lo resistente que es el cuerpo humano ante la falta de alimentos. Otras veces las noticias son de otro matiz y nos muestran a personas con obesidad, unas veces ligera y otras veces es tan importante que es un factor de riesgo destacado en el desarrollo de enfermedades crónicas de la llamada “población mundial civilizada”.

Ante estos dos tipos de sucesos la sociedad tiene sus correspondientes respuestas. Entonces se estudian las problemáticas sociales, climáticas, raciales, políticas, etc. También se estudia la alimentación de esas poblaciones, se observan las maneras de cultivar en condiciones adversas, las necesidades de fertilización de la tierra, la forma de obtener los alimentos de los frutos de la tierra, la elaboración de los alimentos, su manera de cocinar y su consumo. De este modo se tratan de sacar conclusiones que tengan que ver con la posible solución a determinado problema nutricional en una determinada población en particular.

A nuestro país se le conoce por pertenecer al conjunto de los países europeos y encontrarse entre los países llamados desarrollados. Globalmente, de nuestro país quizás se conozca la nueva democracia, sus reyes, su buen clima y sus playas y esperemos que, cada vez con más frecuencia, también sea conocida por su variada y saludable alimentación, y por añadidura se den a conocer sus excelentes vinos.

#### **0.2. La alimentación y la salud. La dieta mediterránea**

Cuando nos referimos a los conocimientos de la alimentación en la sociedad podemos hablar de que se conocen los problemas de desnutrición en los países pobres y sus consecuencias, también los problemas de sobrealimentación de los países ricos y sus consecuencias y, por último, los conocimientos de cuál debiera

ser la alimentación más sana para una determinada persona desde que nace hasta los últimos momentos de su existencia. Es la llamada “dieta saludable”.

En el siglo XX, y fundamentalmente después de los años cuarenta, se ha observado que en los países desarrollados la frecuencia de muertes por enfermedades cardiovasculares ha aumentado. Entre ellas las más importantes son: el infarto de miocardio, la angina de pecho, los accidentes cerebrovasculares y la isquemia de los miembros inferiores. Estas enfermedades son más frecuentes en los países desarrollados que en otras poblaciones. Se ha atribuido a la arteriosclerosis la causa intermedia de la enfermedad. Como causa inicial de la aterosclerosis se han implicado tanto a las alteraciones genéticas como al modo de vivir de las personas y por supuesto al tipo de alimentación (Sans et al.; 1997)

Buscando el conocimiento de las bases nutricionales de las enfermedades cardiovasculares se han hecho diferentes estudios observacionales que han mostrado diferencias entre países en cuanto a la frecuencia de mortalidad por enfermedad cardiovascular (Chambless et al, 1990) . De este modo se sabe que los países de la zona mediterránea tienen menos mortalidad que los países del norte de Europa o de Norteamérica. Parece que estas diferencias pueden ser debidas a la distinta alimentación; y se ha creado el término de la “dieta mediterránea” como ejemplo de dieta sana, y en concreto saludable para el corazón o cardiosaludable. Este tipo de dieta se ha estructurado en una pirámide de los alimentos (Willett et al. 1995) en la que constan las cantidades proporcionales de cada uno de sus componentes. En ésta pirámide está, por supuesto, el vino para consumirse en pequeñas cantidades, normalmente durante las comidas.

En los llamados países ricos los temas de salud tienen gran difusión y gran impacto en la sociedad. Toda investigación, estudios técnicos, conocimientos culturales que de la dieta mediterránea haga cada uno de los países de la zona, al final redundará en una difusión fuera de nuestras fronteras de la cultura de cada uno de esos países y, finalmente, será en beneficio de su población.

Los beneficios de la dieta mediterránea se conocen desde hace ya algunos años y se continúan estudiando los alimentos y sus componentes, así como su fisiopatología en la enfermedad cardiovascular. Ya nuestro querido profesor, recientemente fallecido, Grande Covián era uno de los primeros y más ardientes defensores de esta nuestra dieta mediterránea (Grande, 1988).

Analizando la dieta mediterránea (Sarría and Moreno, 1993) se han estudiado sus componentes (Álvarez-Sala. et al. 1996) y en base a estos estudios se han elogiado el consumo de las legumbres, las frutas, las verduras, el aceite de oliva, el pescado y el vino. Distintas instituciones han recomendado el consumo de esta dieta (Serra et al. 1995), así como una cantidad de estos alimentos con el fin de evitar enfermedades (Carmena R., 1993) y hasta el cáncer. Se ha investigado su efecto en personas jóvenes y mayores (Trichopoulou et al. 1995), aunque principalmente en poblaciones de edad media, entre 40 y 65 años.

### **0.3. La dieta mediterránea. El vino y la “Paradoja Francesa”**

Los estudios epidemiológicos han mostrado que había una gran diferencia entre la mortalidad por enfermedad cardiovascular de los países del norte de Europa (Finlandia), con los del sur de Europa (Francia), a pesar de tener un consumo die-

tético de colesterol y grasas saturadas parecido entre ellos. Es lo que se ha denominado "Paradoja Francesa". Para poder explicar esta paradoja se ha dicho que era por la diferencia en el consumo de frutas, vegetales (Gillman, 1996), aceites vegetales (Artaud-Wild et al. 1993) y también al vino como un componente de la dieta mediterránea (Renaud and Ruf, 1993; Renaud and de Lorgeril, 1992b; Criqui and Ringel, 1994).

Como quiera que en España el consumo de vino es muy parecido al de Francia y también se consumen parecidas cantidades de vegetales y aceites vegetales, y que el consumo de frutas es elevado, si en los estudios epidemiológicos hubieran mostrado que en España se consumían tantas grasas saturadas como en Francia, bien pudiera haberse llamado a la paradoja francesa, paradoja española (Serra et al. 1995). En este momento, al menos, se deberían potenciar los estudios referidos a la cardioprotección en relación con los alimentos que los españoles producen y que podrían llegar a suponer en el futuro un aumento del conocimiento de la cultura dietética de nuestro país y, en concreto, de los productos agrícolas, ayudando así a promover su difusión en nuestra sociedad y fuera de nuestras fronteras.

El motivo de esta revisión será tratar de exponer los conocimientos actuales relacionados con el consumo moderado de alcohol, y en concreto del consumo de vino y su asociación con un efecto cardioprotector que se ha denominado "Paradoja Francesa", dentro de la llamada "dieta mediterránea". Se revisarán estudios epidemiológicos referidos a las enfermedades cardiovasculares y, aunque más escasos, estudios experimentales tanto en animales como en humanos. Todo ello con el propósito de determinar el efecto protector del vino en la enfermedad cardiovascular.

## 1. EL VINO Y LA CULTURA

El vino forma parte de la cultura mediterránea desde tiempos muy antiguos. Ya es mencionado en el libro del Génesis del Antiguo Testamento (Anónimo1997b):

*"Noé se dedicó a la labranza y plantó una viña. Bebió del vino..."*

En el libro Eclesiástico, una colección de sentencias que trata de enseñar la sabiduría y costumbres de acuerdo con la Ley, hay una sentencia dedicada al vino (Anónimo1997a):

*"Como la vida es el vino para el hombre,  
si lo bebes con medida"...*

*"Regocijo del corazón y contento del alma  
es el vino bebido a tiempo y con medida"...*

También está presente en la cultura griega y romana. La religión cristiana lo adopta en sus ritos.

El vino se ha usado como referencia en la pintura, en la literatura, en la música en el ámbito mundial y, sobre todo, ha estado presente en la vida de las gentes de la zona mediterránea y en concreto de la vida española.

El gran pintor Leonardo da Vinci, que entre otras cosas hizo de cocinero, nos ha dejado sus opiniones culinarias respecto al vino, y dice:

*"He oído decir que aquellos que no hacen uso moderado del vino se tornan fatigados, temblorosos, pálidos, hediondos, con ojos legañó-*

*... sos, estériles, impotentes, olvidadizos, calvos y avejentados antes de tiempo. A juzgar por el aspecto de mi amigo Gaudio, todo esto es cierto” (Routh and Routh, 1993).*

El músico Carl Binder en su Trinklied (Canción de taberna) nos deja esta jocosa y divertida canción:

*“Si alguna vez yo fuera Dios lo primero que haría es: con todo mi poder crearía un enorme barril, un barril tan grande como el mundo, donde cupiera todo el mar y lo llenaría de vino.*

*Lo segundo que haría es: crearía un gran vaso, un vaso tan alto que llegase a la luna y tan ancho como la tierra y que cuando tuviera sed pudiera llevarlo a mis labios.*

*Lo tercero que haría es: Beber y beber durante horas y horas, saboreando y tragando, eso hace bien a uno.*

*Y si después de muchos días haciendo esto, voy a tomar un trago y no sale ni gota, caería de rodillas y empezaría a gritar fuerte: Déjame ob Dios, por favor ser de nuevo el ser supremo”.*

Aunque no tan divertida sí es más conocida en la Traviata de Verdi un brindis que acompaña a los favores del amor y que los tenores de estos últimos años han hecho tan famosa.

Ya en España, y enraizado en la cultura más popular, Ignacio Sanz (Sanz, 1996) ha recopilado distintas alabanzas a tomar vino en compañía de los amigos en forma de brindis como el que sigue:

*“Bebe, compañero, bebe,  
bebe vino del porrón,  
y después de haber bebido  
se lo das a ese señor”.*

Podríamos continuar haciendo citas de los clásicos, como a Homero en la *Iliada* y la *Odisea*, en las que existen múltiples alusiones al vino. También podríamos citar muchos pintores que plasmaron al vino en sus cuadros de fiestas, bodegones o simplemente representando la vida del antiguo dios del vino, Baco.

Para una lectura amena y divertida de la relación del vino con la cultura y la historia hay que leer el libro de Maguelonne Toussaint-Samat, traducido al castellano en 1987 (Toussaint-Samat, 1987). En el que se hace un recorrido por la cultura del vino a lo largo de la historia.

### **1.1. Consumo de alcohol en países del sur de Europa y en España**

El vino es en nuestros días un producto de uso común en la dieta habitual, tanto en la vida rural como en la urbana.

Una excelente revisión sobre el consumo de alcohol y del hecho de por qué ha disminuido el consumo de alcohol en el sur de Europa la han hecho Antoni Gual y Joan Colom (Gual and Colom, 1997). Los autores resaltan, entre otros datos, que el hecho fundamental es que el consumo de alcohol está descendiendo en Europa y en particular en los países de nuestro entorno, como Francia, Portugal, Italia y

Grecia, también sucede lo mismo en España. El descenso ha sido lento y regular desde los años setenta. El descenso se debe a una pequeña disminución en el consumo de licores, un marcado aumento en el consumo de cerveza y un claro descenso en el consumo de vino. No obstante en Grecia, Portugal y España parece que se ha estabilizado el consumo de alcohol.

La bebida preferida en España, a pesar de lo comentado anteriormente, continúa siendo el vino (Botia et al. 1995). Esta afirmación depende, en gran medida de la zona geográfica a que nos refiramos, de la edad de la población estudiada y de la manera en que se bebe (Álvarez et al. 1991; Álvarez and del Río, 1994; Álvarez et al. 1993; Del Río et al. 1989).

En España el tipo de consumo mayoritario es tipo moderado (Álvarez et al. 1993), es decir de 1 a 39 gramos de alcohol al día.

## **2. EL VINO Y EL CORAZÓN**

Me gustaría comenzar con las sabias palabras del doctor Grande Covián, que en un libro referido al vino en la nutrición humana (Grande, 1995) comenzaba diciendo: "...Debo confesar que no tengo especial autoridad para hablar del vino, y las bebidas alcohólicas. No me gusta aparecer como defensor de las mismas, dados los efectos perjudiciales, bien conocidos, de su consumo excesivo. Tampoco deseo que mi actitud tolerante frente a su consumo con moderación, pueda servir en modo alguno, para justificar su consumo indiscriminado...".

Que estas palabras iniciales sirvan para enfocar el tema que se va a tratar como el debido a un consumo moderado y su relación con la salud, en especial con las enfermedades cardiovasculares.

### **2.1. El alcohol y el corazón**

No es objeto de esta revisión el poner de manifiesto los efectos adversos del consumo excesivo de alcohol ni estudiar los riesgos que conlleva el uso ocasional descontrolado. Ambas cuestiones han sido estudiadas y puestas de manifiesto ampliamente como causas de aumento de mortalidad no cardiovascular. También el consumo elevado de alcohol se ha asociado a un riesgo aumentado de sufrir un infarto de miocardio fatal (Kauhanen et al. 1997).

Pero, ¿A qué se considera consumo moderado de alcohol o vino?

Por un lado la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) establece como un consumo aceptable y no peligroso una dosis de 24 gramos al día de alcohol para el hombre y de 16 gramos al día para la mujer. El consumo excesivo es aquel superior a 40 gramos al día en el hombre y mayor de 24 gramos al día en la mujer.

Así, en esta revisión, casi siempre nos estaremos refiriendo a consumos inferiores a los considerados como consumo excesivo.

A lo largo de esta revisión aparecerán cantidades de consumo de alcohol u otro tipo de bebida que, muy a menudo y tal como se refiere en la literatura médica, vendrá dada en "unidades" de bebida. Estas "unidades" son casi equivalentes siempre a 12 gramos de alcohol.

Existen excelentes revisiones (Kannel and Ellison, 1996) de gran cantidad de estudios de cohorte, caso-control, estudios arteriográficos y estudios experimentales, pero no estudios randomizados. La mayoría de las revisiones tratan de explorar el efecto del consumo de alcohol en la enfermedad cardiovascular y, más en concreto, la enfermedad coronaria (Rimm et al. 1996b; Maclure, 1993).

Por estudios epidemiológicos se ha llegado a la conclusión de que el consumo moderado de bebidas alcohólicas es beneficioso para la salud (Serafini et al. 1994). La ingestión, de ligera a moderada, de alcohol reduce el riesgo de cardiopatía isquémica en alrededor de un 50%. Para unos autores este efecto es importante (Klatsky et al. 1997; Keil et al. 1997; Klatsky et al. 1992) y para otros no tan transcendental (Jackson and Beaglehole, 1995).

Estos estudios epidemiológicos se realizan en diferentes países o ciudades y generalizan para zonas geográficas lo observado en lugares concretos. Suelen ser estudios que observan consumo de alimentos y bebidas alcohólicas. Unas veces el consumo de bebidas alcohólicas está bien diferenciado entre los distintos tipos, y otras se refieren a consumo de alcohol en general. Unas veces se refieren a población de un solo sexo, normalmente hombres, y otras a ambos. Resumiendo, que los diferentes estudios tienen diferentes metodologías que hay que tener en cuenta. También hay que tener en cuenta la difícil tarea científica que resulta de estudiar lo que las personas comen realmente (Krogh et al. 1993; Franceschi et al. 1993) y transcribirlo a miligramos de sustancia que son cifras que luego se usarán para inferir conclusiones y consejos de vida saludable o de consumo que eviten una enfermedad. También el estudiar todas las variables que pudieran influir en el desarrollo de la enfermedad coronaria puede ser dificultoso por los datos recientes (De Rosa, 1988; Weindruch, 1996) que se deberían tener en cuenta para evitar sesgos en el tratamiento estadístico.

En el estudio de siete países (Seven Countries Study) (Farchi et al. 1992), se mostraba una asociación entre consumo moderado de alcohol con mortalidad total y por enfermedad cardiovascular. Esta asociación tomaba una forma de "J" y esta asociación no se eliminaba cuando se excluía a los sujetos que tenían una enfermedad cardiovascular previa. El mismo sentido tiene el estudio de cohorte de Labry et al con sujetos americanos (de Labry et al. 1992), aunque en éste caso la asociación con la mortalidad tenía forma de "U". Es decir, que la mortalidad total y cardiovascular era mayor en las personas que o consumían una cantidad excesiva de alcohol o eran abstemios en comparación con los que consumían alcohol de forma moderada

En otro estudio realizado en una población de Escocia (Woodward and Tunstall-Pedoe, 1995) se invitó a participar a los pacientes de los médicos generales de 22 distritos escoceses, llegando a participar 10359 personas, el 74% de la población a la que se invitó. Todos eran hombres y mujeres de 40 a 59 años que respondían a un cuestionario que medía el consumo de alcohol; luego se les clasificó como enfermos cardiovasculares o libres de enfermedad. Los resultados mostraron que tanto en los hombres como en las mujeres había una relación entre consumo moderado de alcohol y la menor prevalencia de enfermedad cardiovascular. Tanto en abstemios como en personas con alto consumo de alcohol la frecuencia de enfermedad era mayor. De este modo se concluyó que la relación entre enfermedad cardiovascular y consumo de alcohol era en forma de "U". Es decir, el consumo moderado de alcohol ejercía un efecto protector frente a la enfermedad cardiovascular. Cuando se ajustaban las tasas por los factores dietéticos, el régimen de vida y los factores biomédicos, se reducía de forma aparente el efecto protector del

alcohol, dejando una modesta, pero estadísticamente significativa, menor prevalencia entre los consumidores moderados comparados con los abstemios. En concreto, se observó que los consumidores de vino tienen un riesgo menor que los bebedores de cerveza en ambos sexos. Estos resultados tienden, por tanto, a confirmar que el consumo moderado de alcohol es un componente que contribuye a un bajo riesgo coronario y que su efecto permanece a pesar de ajustes por factores de confusión.

Dentro del proyecto MONICA (Tunstall-Pedoe et al. 1994), World Health Organization MONICA project, que monitoriza los determinantes y las tendencias de la enfermedad cardiovascular, se encuentran los centros de Belfast y Toulouse, que además tienen validados la incidencia y la frecuencia de enfermedad por cardiopatía isquémica. Los datos confirman que la enfermedad coronaria en los hombres de mediana edad es tres o cuatro veces superior en Belfast que en Toulouse. Cuando realizan comparación entre factores de riesgo no se ven diferencias entre las dos poblaciones. En los dos centros se consume la misma cantidad de grasa. Donde sí se ve diferencias es en el consumo de proteínas, colesterol dietético y grasa poliinsaturada, particularmente de consumo de ácido linoléico. También el consumo de vino, queso, fruta y vegetales era mayor en Toulouse. La dieta de Irlanda del Norte es típica de Europa del Norte, mientras que la de Toulouse es típicamente una dieta mediterránea (Evans et al. 1998).

Otro estudio realizado en una zona de Copenhague mostró que la relación de alcohol con enfermedad cardiovascular tenía forma de "U", o sea un efecto protector en consumo moderado, que también persistía cuando se controlaban los efectos de otros factores de riesgo, como el consumo de tabaco y la obesidad (Gronbaek et al. 1994).

En Holanda se realizó un estudio observacional, el estudio EPOZ (Berberian et al. 1994) (Estudio Epidemiológico de los Indicadores de Riesgo Cardiovascular). Investigaron la asociación del consumo de alcohol con la mortalidad para todas las causas, enfermedad cardiovascular, cáncer y otras causas, en una cohorte de 1620 personas desde 1977, hombres y mujeres. Durante los 10 años de seguimiento murieron 123 personas. No se vio asociación entre consumo de alcohol y mortalidad para todas las causas. Una menor mortalidad por enfermedad cardiovascular se asociaba a un consumo moderado de alcohol en comparación con los abstemios. No observaron una relación entre consumo de alcohol y cáncer u otras causas; no obstante, la mortalidad entre los que consumían más alcohol era mayor. Como dato importante el efecto protector del consumo de alcohol persistía después de excluir a los sujetos con enfermedad cardiovascular previa u otra enfermedad grave en el momento del análisis al comienzo de la investigación.

En Alemania, Keil et al (Keil et al. 1997), siguiendo a una cohorte de bebedores de cerveza durante ocho años encuentran una relación con la mortalidad total en forma de "U", con una menor mortalidad en los hombres que consumían 20 a 39 gramos de alcohol al día y entre las mujeres que consumían de 1 a 19 gramos al día. También en una cohorte alemana de hombres, trabajadores de la construcción, se encuentra una relación en "U" entre la mortalidad total y consumo de alcohol. El mejor perfil era para aquellos que consumían entre 1 y 49 gramos de alcohol al día. Los autores, Brenner et al (Brenner et al. 1997a), controlaron los factores de confusión y los antecedentes de enfermedades anteriores.

En España, Rodríguez Artalejo, basándose en análisis de datos epidemiológicos, determinan que el bajo consumo de pescado y de vino en determinadas provincias



con respecto a otras podría explicar las diferencias en cuanto a mortalidad por enfermedad cardiovascular (Rodríguez et al. 1996). Correspondían a las provincias con menor consumo de vino y pescado la mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular.

García Colmenero, en su tesis doctoral (García, 1997), que estudia la distribución geográfica de la mortalidad por cardiopatía isquémica en España desde los años 1976 a 1987, encuentra que la mortalidad por cardiopatía isquémica presenta una distribución geográfica similar en ambos periodos y que el consumo moderado de vino reduce el riesgo de cardiopatía isquémica, entre otra serie de factores.

Uno de los estudios fundamentales en determinar la relación del consumo de alcohol con la mortalidad ha sido el realizado por Camargo et al (Camargo et al. 1997a). El Physicians' Health Study estudia una cohorte de 22071 médicos americanos de 40 a 84 años, con 10.7 años de seguimiento medio. Se produjeron 1206 muertes: 394 por ECV, 488 por cáncer y 324 por otras causas. Había una relación entre la mortalidad total con el consumo de alcohol, con un menor riesgo relativo en la población que consumía 2-6 unidades de alcohol a la semana (RR 0,72; CI 95% 0,59-0,87) y un mayor riesgo en los que consumían 2 o más unidades de alcohol por día (RR 1,51; CI 95% 1,17-1,97). Esta relación era en forma de "J" cuando se refería a mortalidad por enfermedades cardiovasculares y en forma de "U" con otras causas de mortalidad. Parecía que la diferencia entre consumir pequeñas o grandes cantidades de alcohol podría significar la diferencia entre mortalidad "causada" o "prevenida" por el hecho de beber alcohol.

Normalmente todos estos estudios se han realizado en poblaciones de mediana edad (de 40 a 65 años). Con el fin de esclarecer el efecto del consumo de alcohol en personas mayores, Simons et al estudiaron a las personas mayores de 60 años en una ciudad australiana (Simons et al. 1996) concluyendo que también en personas mayores hay un efecto protector del consumo moderado de alcohol sobre la mortalidad total. La relación entre alcohol y mortalidad tenía forma de "U". No vieron diferencias entre los tipos de bebida consumida por estas personas.

Casi todos estos estudios se han realizado en países europeos o norteamericanos. Existen estudios en poblaciones asiáticas, algunos de los cuales se comentan a continuación.

Un estudio de cohortes analiza a 8006 americano-japoneses en Hawaii (Chyou et al. 1997) de 45 a 68 años que fueron seguidos durante 22 años. Se hizo patente una relación entre el consumo de alcohol y la mortalidad total en forma de "J". En una población de 8476 japoneses de edad media reclutados en una cohorte entre 1975-1984, que se siguió durante una media de 8.8 años, se observa que había una asociación inversa entre consumo moderado de alcohol y la incidencia de enfermedad coronaria prematura y que llegaba a ser significativa hasta con consumos de 46-68 gramos de alcohol al día (Kitamura et al. 1998). Esta relación inversa se ha observado tanto para el infarto agudo de miocardio como para la angina de pecho (de Groot and Zock, 1998; Camargo et al. 1997b).

En una población de China, Yuan et al, estudian una cohorte de 18244 hombres de 45 a 64 años de edad. Los autores analizaron la mortalidad por todas las causas después de, al menos, seis años y objetivan 1198 muertes, de las cuales 498 eran por cancer, 269 por enfermedad cerebrovascular y 104 por enfermedad cardiovascular. Cuando el consumo de alcohol era de 1 a 14 unidades a la semana el riesgo de mortalidad era un 19% inferior a los abstemios y esto ocurría con cualquier tipo de bebida. Cuando lo que se consumía era menos de 28 unidades por

semana se disminuía un 36% el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular. Los autores concluyen que el consumo regular de alcohol en pequeñas cantidades se asociaba con una disminución de la mortalidad total incluyendo la enfermedad cardiovascular en hombres chinos de edad media (Yuan et al. 1997). Este último artículo es comentado recientemente por De Groot (de Groot and Zock, 1998).

Makela y cols. tratan de estimar el número de muertes por enfermedad cardiovascular que el consumo de alcohol “causa” y “previene” en la población de Finlandia. Encuentran que en la población de hombres de 30 a 69 años el consumo moderado de alcohol “previene” aproximadamente 400 muertes por enfermedad cardiovascular que suponen el 12%-14% de las que suceden y “produce” 20 muertes por enfermedad cardiovascular. Por enfermedad cardiovascular se “previenen”: 200 muertes en los hombres de 70 a 79 años y 100 muertes en mujeres de 30 a 79 años. Mientras, en estas dos últimas poblaciones solo se “producían” unas pocas muertes por el alcohol. Concluyen que una décima parte de las muertes por enfermedad cardiovascular observadas en hombres de mediana edad en Finlandia puede ser “prevvenida” por el consumo de alcohol y que éste efecto era menor en hombres mayores y en mujeres (Makela et al. 1997). Este efecto en los mayores se ha estudiado en la población americana (Scherr et al. 1992; Klatsky et al. 1992) con más de 65 años, observando que también en esta población el consumo moderado de alcohol se asociaba con una menor mortalidad por enfermedad cardiovascular, sin aumentar la debida a los distintos tipos de cancer.

El mismo beneficio se observaba al estudiar la presencia de arteriosclerosis carotídea en pacientes analizados en el estudio Bruneck (Kiechl et al. 1994) que describe un efecto beneficioso en sujetos con bajo consumo de alcohol, independiente de otros factores de riesgo. Otro estudio con arteriografía analizaba las lesiones coronarias y el consumo de alcohol mostrando menores lesiones en los consumidores habituales de alcohol (Ducimetiere et al. 1993).

Casi todos los estudios se refieren a riesgos de ocurrir un episodio cardiovascular, estableciendo la posible importancia del hecho de la relación entre mortalidad y alcohol en la posible aplicación en prevención primaria, antes de ocurrir la enfermedad. Esto continua siendo importante sobre la base de los últimos datos de evolución de la enfermedad cardiovascular, al menos en Europa (Fox, 1997), pero también es cierto que las posibles actuaciones en la prevención secundaria, después de ocurrir un evento cardiovascular, son importantes para tratar de evitar los casos fatales de evolución de la enfermedad (Chambless et al. 1997). En éste sentido Gaziano et al muestran, en una comunicación, que el beber alcohol de forma moderada disminuía la mortalidad total en una cohorte de médicos americanos (la anteriormente citada Physicians' Health Study) que habían presentado previamente un episodio de enfermedad cardiovascular o de accidente cerebrovascular, y que esta asociación era semejante a la que presentaba el resto de la cohorte completa (Gaziano et al. 1997).

Con el fin de explicar la paradoja francesa, un estudio epidemiológico (Criqui and Ringel, 1994) exploró los consumos de alcohol, dieta y datos de mortalidad de 21 países desarrollados de los disponibles en los años 1965, 1970, 1980 y 1988. El consumo de alcohol se valoró separando consumo de vino, cerveza y licores. En los resultados Francia tenía el consumo más alto de vino y el más alto de alcohol total. También tenía la menor mortalidad por enfermedad cardiovascular (España tenía una mortalidad tan baja como Francia, pero tenía un consumo menor en cuanto a consumo de grasas saturadas). En el análisis univariable el etanol en el vino se relacionaba más inversamente con la enfermedad cardiovascular que la can-

tividad total de vino consumida. En un análisis multivariante el consumo de grasa animal tendía a tener una relación positiva y el consumo de frutas a tener una relación negativa. La más fuerte y más consistente correlación fue la asociación inversa del consumo de vino con la enfermedad cardiovascular. No obstante, el etanol de vino no tenía relación con la mortalidad total. De esta manera, y a pesar de las evidencias de cardioprotección del vino, refieren la inconveniencia de aconsejar el consumo de vino, de forma generalizada a la población, dados los posibles peligros que conllevaría su consumo en exceso.

En otras poblaciones es el consumo de alcohol y, dentro de todas las bebidas, la cerveza y el vino, pero no especialmente el vino tinto, son las que se asocian a un beneficio adicional sobre el ya conseguido por su contenido en alcohol (Klatsky et al. 1997).

También existen estudios de meta-análisis (Holman et al. 1996; Duffy, 1995; Maclure, 1993) que exploran tanto la relación con la mortalidad total como con la mortalidad por enfermedad cardiovascular. En el realizado por Holman et al (Holman et al. 1996) revisaron 132 estudios epidemiológicos realizados tanto en hombres como en mujeres. La revisión mostró que, para la mortalidad por todas las causas, en los hombres, el menor riesgo relativo (0,84) era para los que consumían 1 a 1,9 unidades al día, comparados con los que no bebían. En las mujeres el menor riesgo relativo (0,88) era para las que consumían 0,0 a 0,9 unidades por día. Según las categorías del National Health and Medical Research Council (NHMRC) es en los consumidores responsables donde se produce el menor riesgo 0,93 (0,93-0,94), aunque muy parecida a la de los abstemios. Uno de los datos que se obtiene de esta revisión es que el diferente efecto biológico en mujeres es aproximadamente dos unidades menos de bebida que en el hombre. Esto es válido para las mujeres de más de 35 años. En otro estudio de metaanálisis (Duffy, 1995), realizado por Duffy et al, con datos de hombres de mediana edad, se obtenía una asociación con la mortalidad total que tenía forma de "U", con un nivel de consumo de alcohol de 26 unidades de alcohol a la semana como el que se asociaba a un menor riesgo relativo de mortalidad total. Considerando una unidad a la cantidad de bebida que contiene 12 gramos de alcohol.

Otros autores (Poikolainen, 1995), que encuentran una asociación en forma de "J" con el consumo de alcohol, establecen que una bebida al día es la cantidad que se asocia con un mejor nivel de protección. Debido a las múltiples fuentes posibles de error en la obtención de los datos, no se atreven a determinar el nivel de consumo "seguro" para poder aconsejarlo, siendo necesario más estudios para poder responder esta cuestión.

## 2.2. El vino y el corazón

De manera más específica existen estudios que observan una relación inversa entre el consumo de vino y la enfermedad cardiovascular en diferentes poblaciones (Leger et al. 1979; Renaud and de Lorgeril, 1992b; Suh et al. 1992), sugiriendo que el consumo de diferentes tipos de licores o brebajes, en adición al alcohol por sí mismo, tengan diferente efecto o ningún efecto cardioprotector. Estos estudios daban resultados contradictorios, aunque sugerían que el consumo de vino pudiera tener un efecto cardioprotector superior al de otro tipo de bebidas (Beaglehole and Jackson, 1991; Friedman and Kimball, 1986; Stampfer et al. 1988). Otros estudios muestran de forma más evidente que es el consumo de vino el que ofrece

mejor protección frente a la enfermedad coronaria en comparación con otras bebidas alcohólicas, aunque no estimaron ciertos riesgos (Leger et al. 1979; Messner and Petersson, 1996).

Para intentar contestar de forma definitiva a esta última cuestión de si es el consumo de vino u otra bebida los causantes de ese efecto cardioprotector del alcohol, se estudió a la población de una zona de Copenhague (Gronbaek et al. 1995) con el objetivo de examinar la asociación entre el consumo de diferentes tipos de bebidas alcohólicas y la mortalidad. Se observaron a 6051 hombres y a 7234 mujeres de edades comprendidas entre 30 y 70 años. Realizaron un estudio prospectivo con valoración de consumo de alcohol, hábito tabáquico, ingresos, educación e índice de masa corporal (IMC), y se observó la mortalidad por enfermedad cardiovascular desde 1976 a 1988. El consumo de alcohol se midió por botellas de cerveza, vasos de vino o unidades de bebidas de alta graduación, así como su frecuencia diaria semanal, mensual y esporádica. Los resultados mostraron que el riesgo de morir descendía de forma regular con el incremento del consumo de vino. Desde un riesgo relativo de 1 para los abstemios hasta un riesgo de 0.51 (95% intervalo de confianza 0.32 a 0.81) para aquellos que bebían tres a cinco vasos de vino al día. No se observó ningún efecto protector para los otros tipos de bebidas. Parecía que el efecto de cada uno de los tipos de bebida era independiente y no había interacción con el sexo, edad, educación, ingresos económicos, hábito de fumar y obesidad. Las personas que consumían vino tenían menor riesgo de morir de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y por otras causas, cuando el consumo era ligero o moderado. La conclusión final del estudio fue que el consumo de moderado a ligero de vino estaba asociado con una menor mortalidad por enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y por otras causas. Un consumo similar de licores parecía incrementar el riesgo, mientras que el consumo de cerveza no afectaba a la mortalidad.

El hecho de que el riesgo relativo de enfermedad coronaria sea menor en los bebedores de alcohol comparado con los abstemios es algo comprobado por estudios como los anteriormente expuestos y en un reciente meta-análisis (Maclure, 1993).

Como se ha descrito antes, también existen estudios que atribuyen a una determinada bebida alcohólica, más particularmente al vino (Alexander and Junod, 1981; Messner and Petersson, 1996), el efecto beneficioso cardioprotector.

Rimm et al han publicado una excelente y completa revisión (Rimm et al. 1996b), auspiciada por el International Life Sciences Institute, que trata de discernir la relación entre los distintos tipos de bebidas alcohólicas y la reducción del riesgo de enfermedad coronaria, resumiendo lo publicado en estudios ecológicos, estudios caso-control y estudios de cohorte. Para ello revisan lo publicado en la base de datos médica Medline y que tuviera relación con el tema siempre que se especificaran los consumos independientes de vino, cerveza y licores. Desde 1979 recogen doce estudios ecológicos que examinan la asociación entre consumo per cápita de bebidas específicas y mortalidad por enfermedad cardíaca en varios países. El primer estudio evidenció una fuerte asociación entre consumo de vino y mortalidad por enfermedad coronaria. El resto de los estudios hasta 1994 refieren resultados similares. Este tipo de estudios tiene el inconveniente de obtener los datos de consumo de programas gubernamentales o internacionales, y por tanto los consumos no son individuales; de esta manera una pequeña parte de población con un gran consumo puede quedar diluida en los resultados de un consumo ligero global per cápita. En países como Francia el dato per cápita de consumo de vino

es más representativo, ya que la mayoría de la población lo consume. Es importante confirmar los datos de estos estudios con métodos más rigurosos.

Además, Rimm y cols. revisan tres estudios caso-control realizados en Estados Unidos de América. En los dos primeros los tres tipos de bebidas alcohólicas ofrecían un efecto protector frente a enfermedad coronaria. En el tercer estudio no se encuentra ninguna asociación con ningún tipo de bebida. Tomados los datos en conjunto, estos estudios caso-control no sugieren que un tipo específico de bebida pueda ser más cardioprotectora. Los autores refieren la utilidad de este tipo de estudios en los que se puede medir individualmente el consumo y que este puede asociarse no sólo a mortalidad sino también a morbilidad. No obstante, este tipo de estudios tienen la limitación del casi imposible control de la dieta y de las enfermedades crónicas concomitantes. Finalmente otra limitación, aunque menor, es la diferencia en el recuerdo pasado de consumo de alcohol y citar la falta de estudios de caso-control en poblaciones muy diferentes. Estos mismos autores revisan diez estudios de cohortes realizados entre 1977 y 1995, destacando el Estudio de Framingham, Estudio de salud en enfermeras, Estudio de cohorte rural italiano, Estudio permanente Kaiser y Estudio de corazón en la ciudad de Copenhague, entre otros. Cuatro de estos estudios determinaban que el vino era la bebida que más fuertemente se asociaba a cardioprotección; también otras bebidas se asociaban a ello. En otros estudios era la cerveza o los licores las bebidas que tenían esa asociación de beneficio. Estudiados en conjunto, no parece inferirse que haya un tipo de bebida que sea superior a otra. Los autores dan gran importancia a estos estudios de cohorte que suman un total de más de 300000 sujetos seguidos por 1.8 millones de años totales, y concluyen que si cualquier tipo de bebida provee beneficio cardiovascular añadido al debido a su contenido en alcohol, el beneficio es modesto o posiblemente restringido a ciertas poblaciones.

Parece que en el futuro los estudios deberán ser más rigurosos en cuanto a control igualitario del tipo de bebida en una población en la que se controlen posibles diferencias por sexo, índice de masa corporal, relación cintura-cadera (Duncan et al. 1995a), raza, consumo diario de alcohol, tabaco, café y educación, así como controlar las “costumbres en el beber” de los sujetos. También interesaría un estudio en una población muy homogénea en la que el consumo habitual sea solamente uno o dos tipos de bebidas.

Uno de los factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular y que se ha añadido últimamente es el índice cintura-cadera. Duncan et al (Duncan et al. 1995b) encuentran una relación inversa de este índice con el consumo de vino y una relación directa entre el mismo índice y el consumo de alcohol que no era en forma de vino. Por este estudio se puede dar por demostrada el término inglés “beer belly”, que trata de identificar a sujetos con obesidad troncular la debida a un consumo excesivo de cerveza.

Finalmente Rimm y cols. concluyen que a pesar de que la mayoría de los estudios ecológicos soportan la hipótesis de que el vino es la más beneficiosa de las bebidas, los problemas metodológicos de estos estudios limitan las conclusiones. La mayoría de las diferencias encontradas entre tipos de bebida específica son probablemente debido a la disparidad en las formas de beber específicas de cada tipo de bebida y diferencias entre asociaciones de otros factores de riesgo. Los resultados de estudios observacionales, donde el consumo individual puede ser valorado en detalle y asociado a enfermedad coronaria, proveen una fuerte evidencia de que una sustancial proporción de los beneficios del vino, cerveza y licores son atribui-

bles primariamente al contenido de alcohol más que a otros componentes de cada bebida.

Un estudio, realizado por Rodríguez Artalejo (Rodríguez et al. 1997) en la población española, encuentra un efecto protector del consumo moderado de vino en el riesgo de mortalidad por enfermedad cerebrovascular. Este efecto protector se invertía con consumos más elevados.

Existen múltiples revisiones en revistas médicas que avalan los resultados del alcohol en asociación con el riesgo de enfermedad coronaria (Kiechl et al. 1994; Rimm and Ellison, 1995; Goldberg et al. 1995; Medina and Kaempffer, 1993; Goldberg et al. 1995) y enfermedad vascular periférica (Jepson et al. 1995). Muchas de ellas insisten en encuadrar este consumo como un “consumo responsable”, acompañando a las comidas y en el seno de un estilo de vida saludable.

Un estudio reciente publicado en Marzo de 1998 por Renaud et al estudia a una población de 34014 hombres de 40 a 60 años de una zona de Nancy en Francia desde 1978-83 hasta 1993 (Renaud et al. 1998). Controlan el tipo y cantidad de bebida ingerida. En el seguimiento clasifican las causas de 1529 muertes de las 2529 que acontecieron realmente. Los resultados que obtienen fueron que de los sujetos que bebían, el 77% tomaban vino y este suponía el 82% del alcohol consumido. El análisis crudo de la mortalidad total en relación con el consumo de alcohol tenía forma de “J”. Cuando se ajustaban los datos por la edad, el nivel de colesterol, el IMC (índice de masa corporal), el estatus de fumador, el nivel de educación y la tensión arterial, entonces el consumo de 1 a 76 gramos de alcohol se asociaba con una disminución de la mortalidad del 18% al 30%. Cuando el ajuste se hacía por el estatus de fumador, cada categoría presentaba una relación en forma de “J” y una menor mortalidad para consumos de 22 a 32 gramos al día y los no fumadores. Para los que consumían más de 128 gramos de alcohol el riesgo relativo se incrementaba hasta 2,86 en no fumadores y hasta 4,95 en fumadores importantes.

Renaud et al concluyen que el consumo moderado de alcohol, en su mayor parte en forma de vino, parece proteger frente a la mortalidad, no solo por enfermedad coronaria o cardiovascular, sino por otras causas. Parece, dicen los autores, que la llamada “Paradoja Francesa” es debida, al menos en parte, al consumo moderado de vino.

Una vez que ha quedado establecida la aparente certeza de que el consumo de alcohol, y con más o menos certeza que el consumo de vino, disminuyen la frecuencia de enfermedad cardiovascular la pregunta sería: ¿A qué es debido este efecto?

### **2.3. El alcohol y el metabolismo lipídico**

Cuando la explicación a la reducción en la incidencia de enfermedades cardiovasculares la buscamos en el consumo de alcohol (sin tener en cuenta el tipo de bebida), el mecanismo está en la alteración que se produce en el metabolismo lipídico y en los mecanismos de coagulación.

Es un hecho conocido que niveles bajos de lipoproteínas HDL en suero se asocia a alta mortalidad por enfermedad coronaria (Reed et al. 1986; Wilson et al. 1988; Gordon et al. 1989; Paunio et al. 1994).

Parece que el efecto fundamental del alcohol en el organismo es el incremento de las lipoproteínas HDL (Suh et al. 1992; Haskell et al. 1984; Linn et al. 1993), habiéndose calculado que consumos moderados de 40 gramos de alcohol de forma mantenida ocasionaban un aumento de lipoproteínas HDL del 17% (Thorton et al. 1983), lo que podría reducir el riesgo de enfermedad coronaria en un 40% (Stampfer et al. 1991). La Apo A-I es la principal apolipoproteína de las HDL y se ha demostrado que el alcohol estimula la secreción de Apo A-I tanto "in vitro" en cultivo de hepatocitos, como "in vivo", en voluntarios sanos (Malmendier and Delacroix, 1985; Goldberg et al. 1996).

Recientemente Paunio et al han identificado que sujetos con altos niveles de lipoproteínas HDL se asociaban a incrementos en mortalidad coronaria (Paunio et al. 1994). El mismi Paunio en el estudio ATBC (alfa tocoferol y beta caroteno para prevención del cáncer) en Finlandia (Paunio et al. 1996) estudia este fenómeno en relación con el consumo de alcohol, ya que grandes bebedores (más de 60 gramos de etanol al día) tienen una mayor mortalidad coronaria y encuentra, en más de 7000 personas incluidas, que la mortalidad por enfermedad coronaria se incrementaba con concentraciones de lipoproteína HDL colesterol mayores de 1.75 mmol/L. Hasta ese nivel la mortalidad era menor. Había una asociación en forma de "J" entre consumo de alcohol y mortalidad coronaria, siendo ésta el doble en los sujetos catalogados como grandes bebedores. Los mensajes finales de este estudio eran que había una asociación inversa entre concentración de HDL colesterol y mortalidad por enfermedad coronaria excepto a altas concentraciones, incrementándose a partir de entonces la mortalidad por enfermedad coronaria. Los grandes bebedores tienen incrementada la frecuencia de muerte coronaria y a menudo tienen altas concentraciones de HDL colesterol. La mortalidad por enfermedad coronaria se incrementa a concentraciones de lipoproteínas HDL por encima de 1.75 mmol/L. Los grandes bebedores (>5 unidades de bebida al día) tenían 1.5 a 5 veces mayor mortalidad coronaria que los abstemios y bebedores ligeros o moderados a concentraciones por encima de 0.91 mmol/L.

Fuera del entorno europeo o norteamericano, en un estudio en Corea se ha encontrado una asociación entre consumo de alcohol y elevación de los niveles sanguíneos de lipoproteínas HDL y triglicéridos (Lee et al. 1998).

Parece que el efecto del alcohol en aumentar las lipoproteínas HDL no depende del tipo de bebida alcohólica (Parker et al. 1996; Goldberg et al. 1996), es decir no sería un efecto individual del consumo de vino.

No parece estar claro si el alcohol reduce las concentraciones de lipoproteínas LDL o no tiene ningún efecto en ella. Lo que sí parece bien establecido, a propósito de un estudio en la población de Copenhague, es que el efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular no se produce en la población con bajos niveles de lipoproteínas LDL y sí en la población que mantiene altos niveles de lipoproteínas LDL; estos últimos encontraban fuertemente modificado su potencial riesgo por la ingesta de alcohol de manera que los sujetos que bebían tres o más bebidas alcohólicas tenían cinco veces menos riesgo que los abstemios a igual nivel de lipoproteínas LDL (Hein et al. 1996). Cuando estudiaban la especificidad de alguna bebida observaban efecto positivo en vino y licores y no en la cerveza.

Es bien conocido que la concentración de Lp(a) es un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria (Serra et al. 1995; Schaefer et al. 1994), pero no está perfectamente establecido que el alcohol influya en sus niveles sanguíneos ya que existen datos a favor (Válimáki et al. 1991) y en contra (Jenner et al. 1993). El último estudio publicado por Paassilta et al (Paassilta et al. 1998), en una pobla-



ción finlandesa observa una disminución de la lipoproteína Lp(a) cuando los niveles de consumo eran moderados, menos de 39 gramos de alcohol por semana, o como llaman los autores “consumo social”. Los autores concluyen diciendo que el bajo nivel de Lp(a) puede ser un factor para explicar la baja mortalidad y progresión retardada de enfermedad coronaria en bebedores sociales.

#### **2.4. El alcohol y el sistema de coagulación**

Es posible que haya mecanismos cardioprotectores, por parte del alcohol, distintos a la alteración del metabolismo lipídico. Se ha investigado el efecto de diferentes bebidas alcohólicas en el sistema fibrinolítico (Meade et al. 1979) y su posible efecto en explicar la relación entre el consumo moderado de alcohol y reducción en enfermedad coronaria. Hendriks et al (Hendriks et al. 1994) han estudiado el efecto de vino, cerveza, licores o agua en el sistema fibrinolítico. El consumo moderado de 40 gr de alcohol aumentaba la actividad del activador del plasminógeno, aumentaba los niveles de antígeno activador del plasminógeno y se afectaba la actividad tisular de activador del plasminógeno, que primero disminuía y luego aumentaba a la mañana siguiente. Así concluyen que los efectos observados en la mañana siguiente son consistentes con una disminución en el riesgo de enfermedad coronaria en bebedores moderados. También se ha encontrado relación entre el consumo moderado de alcohol y los niveles de activador tisular del plasminógeno (Ridker et al. 1994).

En unos casos se ha descrito una disminución de la agregabilidad plaquetaria con consumo moderado de alcohol (Renaud et al. 1992a; Pellegrini et al. 1996a) y en otro resulta estar disminuida en un tiempo posterior a la ingesta de alcohol, en sujetos sanos (Oda et al. 1994).

También se ha descrito el posible efecto rebote que significaría el dejar de beber alcohol, sobre todo con licores, aumentando la cantidad de lípidos peroxidados, aumentando la reactividad plaquetaria, especialmente a la trombina (Renaud and Ruf, 1996).

### **3. EL VINO**

Hasta ahora nos hemos referido a la relación de diferentes bebidas alcohólicas, y al alcohol como elemento contenido en ellas, con el riesgo de enfermedad cardiovascular.

A partir de ahora nos referiremos a la relación, no por todos aceptada, del vino sobre el riesgo cardiovascular. Y me refiero al vino, aparte de su componente de alcohol. Principalmente al vino tinto, ya que es este el que contiene en mayor cantidad ciertos componentes que pueden tener un efecto cardioprotector, independiente del alcohol, y distintos a los cambios producidos en el perfil lipídico.

#### **3.1. El vino como un producto elaborado**

El vino es una bebida resultante de la fermentación alcohólica (Fox and Cameron, 1992), completa o parcial, de la uva fresca o del mosto (Vogt et al. 1985). Su composición se empieza a conocer con Pasteur (1822-1895) que inició los pri-



meros estudios sobre la fermentación alcohólica del mosto, originada por levaduras, siendo las más extendidas la *Saccharomyces*, la *Kloeckera apiculata* y la *Tomlaspora rosei*. Estos microorganismos apenas aparecen en la uva verde; están en el suelo del viñedo. Los insectos y el viento los van depositando en los racimos.

El vino está compuesto en su mayor parte por agua (del 70% al 80%), por otros componentes que se encuentran en el mosto o se forman en los procesos fermentativos y, finalmente, por sustancias que aparecen durante la conservación y crianza. Todos estos componentes intervendrán en el sabor del vino (Anónimo 1996b). Además del agua, en el vino existen azúcares, alcoholes, ácidos orgánicos, sales de iones, sustancias nitrogenadas y compuestos fenólicos.

La característica fundamental de los vinos tintos es una maceración de las partes sólidas (De Rosa, 1988), (esencialmente hollejos, pepitas y algún raspón) en el líquido en fermentación del mosto. El interés que tienen estas partes sólidas es que son fuente de extracción de varias sustancias por parte del citado líquido (Escribano, 1997). En los hollejos, fundamentalmente en las tres o cuatro capas de células más externas, se encuentran las sustancias colorantes, en forma de vacuolas y granulaciones, que pasarán al mosto con la ruptura por presión y maceración de la uva dando el color al futuro vino. Las sustancias colorantes son esencialmente antocianinas; éstas se encuentran en cantidades que rondan los 800 miligramos por kilo de uva, dependiendo, por supuesto, de la variedad de uva. También es característica del vino tinto el paso de compuestos fenólicos que se encuentran en los hollejos (30-35%), en el zumo (5%) y sobre todo en las pepitas (60-65%). Dentro de estos compuestos polifenoles están los fenoles tánicos que, junto con los anteriormente mencionados antocianinas, son muy característicos de los vinos tintos.

Entre estos compuestos polifenólicos están los ácidos fenólicos: ácidos benzólicos y ácidos cinámicos; y los Flavonoides: Antocianos, Catequinas y leucoantocianos (taninos) y Favonoles.

Los Antocianos son esenciales en los vinos tintos, sobre todo los más rojos, y están ausentes en los vinos blancos.

Los Taninos son compuestos polifenólicos que se caracterizan por unirse a proteínas (apoencimas) inhibiendo la actividad enzimática. Están presentes en grandes cantidades en los vinos tintos y de forma moderada en los blancos. En este grupo están las catequinas (catequina, epicatequina, galocatequina, el tetrámero flavolano y las Leucoantocianidinas (leucodelfinidina, leucocianidina, leucopelargonidina, polímero como el flavolano).

Los Flavonoles, que son flavonas, están presentes en muy pequeña cantidad en los vinos blancos y en cantidades muy superiores (15-20 mg/L) en los vinos tintos. Entre ellos destacan el kemferol, quercetina, miricetina y quercetrina.

También cabe mencionar la presencia en mínimas cantidades de ácido salicílico entre los ácidos benzoicos (nombrar que no es ácido salicílico sino otro compuesto parecido).

Las cantidades de estos componentes variará dependiendo del largo proceso que lleva desde la maduración de la uva hasta el consumo del vino envasado (Ruiz, 1995; Zamora et al. 1995; Lugasi et al. 1997; Brouillard et al. 1997).

De hecho, se están investigando líneas de producción basadas en esta diferencia de contenido en polifenoles, sugiriendo la elaboración de vinos basada en el conocimiento químico del producto final al consumidor (Pardo, 1997; González, 1997).

Otra bebida que contiene, aunque en menor cantidad, una importante cantidad de flavonoides es el zumo de uva (Brouillard et al. 1997). Algunos lo comparan con la mitad de volumen de vino tinto, en cuanto a la cantidad de los referidos flavonoides. También en el champagne y en la cerveza negra se ha descrito componentes flavonoides (Constant, 1997).

Un componente del vino que nos interesa en el tema que nos ocupa es el Resveratrol (Jeandet et al. 1991) una fitoalexina (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) que se produce en la uva de las variedades de *Vitis vinifera* y *Vitis labrusca* L. en respuesta a la irradiación con ultravioleta en distintos estadios de la maduración de la uva. También se produce en la piel de la uva, mostrando resistencia a los ataques de hongos, ante los cuales parece tener la uva un estímulo en su producción. Asimismo se ha observado el descenso en su producción a mayores concentraciones de contenido de azúcar en el zumo de uva. El resveratrol se ha encontrado también en una hierba medicinal de Asia, *Polygonum cuspidatum*. Donde primero se descubrió este componente fue en una planta llamada *Veratrum gandiflorum*.

Nos podríamos preguntar en estas líneas qué importancia tienen estas sustancias químicas de las cuales sabemos poco.

Sabemos que un organismo con un metabolismo aeróbico produce especies de oxígeno reactivo que son prooxidantes. Estos pueden dañar moléculas biológicas como el DNA o lípidos y por tanto el organismo necesita antioxidantes intracelulares y extracelulares para prevenir daños tisulares.

El antioxidante fundamental intracelular es la superóxido-dismutasa. Como antioxidantes extracelulares se encuentran a la Vitamina C, vitamina E y otros de menor importancia. Estos compuestos se consumen en el proceso y son en su mayor parte antioxidantes de origen dietético.

Los procesos prooxidantes se han identificado en varias enfermedades y en concreto se conoce el papel de los prooxidantes en la oxidación de las lipoproteínas LDL en la aterosclerosis (Steinberg et al. 1989).

En éstos procesos de oxidación fisiológica el equilibrio entre la presencia de prooxidantes y antioxidantes, endógenos o exógenos, serán los que determinen que se desarrolle o se "prevenga" una determinada enfermedad.

### **3.2. El vino como cardioprotector**

Recientemente el gobierno británico ha emitido un informe, el Sensible Drinking, como un consenso científico en el que se reconoce el efecto cardioprotector del consumo moderado de alcohol (de 7 a 28 bebidas por semana) en hombres mayores de 40 años y en mujeres postmenopausicas. El informe tiene dos puntos de controversia: uno en el nivel de bebidas recomendado y otro en el que un tipo de bebidas tenga más beneficio que otras. Refieren que los últimos estudios ponen más la evidencia en el consumo total de alcohol que en el consumo de una bebida especial como el vino. Asimismo, y buscando la explicación a la llamada paradoja francesa, en la que se describe que en poblaciones con alto consumo de grasa animal, la mortalidad es más baja en Francia donde el consumo de vino era más alto, se refieren a los últimos datos que parece que apoyan el hecho de que esta cardioprotección ocurriría en aquellas personas en las que los niveles de lipoproteínas LDL son elevados. No obstante, lo anterior sólo explicaría la paradoja francesa en parte. Deberían reanalizarse los datos de los estudios de cohortes en

estos subgrupos. Finalizan criticando la recomendación de que 7-28 bebidas semanales identifican a hombres con menor mortalidad (Jackson and Beaglehole, 1995; White, 1996). Gronbaek identifica el consumo de 1 a 6 unidades a la semana de alcohol como el nivel que se asocia, en su relación en forma de "U", con el menor riesgo de mortalidad (Gronbaek et al. 1994). En otro estudio de Doll, R., Peto, R. et al (Doll et al. 1994) con medicos varones ingleses obtienen una relación en "U" con la mortalidad total y el nivel óptimo de consumo lo obtenian con 1 a 2 unidades de alcohol al día. El riesgo era mayor con consumos de 21 o más unidades de alcohol a la semana.

Otros autores sugieren que el consumo de 2-3 unidades por día en hombres y 1-2 unidades en mujeres (Lugasi et al. 1997) no puede ser criticada, ni desde el punto de vista médico ni socialmente, y parece tener un efecto beneficioso en reducir las enfermedades coronarias.

### ***3.2.1. El vino, efecto en el metabolismo lipídico como antioxidante***

En los últimos años se ha comenzado a elaborar la idea de que en el vino tinto existen unos micronutrientes que, debido a propiedades antioxidantes y otras que afectarían al sistema de coagulación, podrían llegar a explicar el efecto cardioprotector en exceso sobre el propio efecto del alcohol del vino. También se ha demostrado que los sujetos que consumen vino ingieren más antioxidantes en su alimentación (Mannisto et al. 1997; Rice-Evans, 1995).

Estos micronutrientes del vino se han identificado en los compuestos polifenólicos (Fizpatrick et al. 1995) y también en el resveratrol (Miller and Rice-Evans, 1995; Pace-Asciak et al. 1995).

En la actualidad se está intentando realizar un estándar de la determinación de metabolitos de la quercetina, como el ácido 3,4-dihidroxifenilacetico (ácido homoprotocatecheuico), ácido metahidroxifenilacetico y ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilacetico (ácido homovanílico), en orina de humanos para la validación de biomarcadores que estimen indirectamente el consumo de quercetina (Gross et al. 1996). El poder contar con este biomarcador podría solventar la dificultad de registro de consumo de vino en las encuestas dietéticas que se hacen en los diferentes tipos de estudios clínicos.

El resveratrol se ha mostrado como un fitoestrógeno que exhibe grados variables de agonismo por los receptores de estrógenos. Estos efectos estrogénicos tendrían su papel en la relación con el efecto cardioprotector del consumo moderado de vino (Gehm et al. 1997).

Se han demostrado efectos antioxidantes de hasta cuatro veces el que tiene el Troxol, un análogo de la vitamina E, debido a su contenido en flavonoides, en extractos de plantas (Rice-Evans, 1995) como frutas, vegetales, té negro, té verde y vino tinto (Serafini et al. 1994; Middleton, 1988; Zloch, 1996; Formica and Regelson, 1995).

Debido a lo complejo de la elaboración del vino tinto existirán diferencias de componentes no alcohólicos que se verán afectados por las diferencias entre variedades de cepas de uva que luego se mezclarán para dar un vino, las características de la cosecha del año, el modo de recogida de la uva y finalmente la elaboración en la bodega y su envasado (Melville, 1994; Pardo, 1997; González, 1997). De forma que estas diferencias se tendrán que controlar a la hora de sacar conclusiones en

los estudios experimentales que en el futuro se realicen con los diferentes tipos de vino.

Por la razón de que existen estudios contradictorios en cuanto a los resultados del consumo de vino, se hace necesario el reflejar en los estudios el tipo de vino que se consume, fundamentalmente si es vino tinto o blanco (Muller and Fugelsang, 1997).

Hay estudios observacionales que asocian una menor mortalidad por enfermedad cardiovascular con la ingesta de flavonoides (Huijbregts et al. 1995). Otros estudios no han encontrado una asociación tan fuerte (Rimm et al. 1996a), pero no excluyen que la pueda haber en pacientes que tengan una coronariopatía ya establecida.

La dieta tradicional griega, semejante a la descrita como “dieta mediterránea”, tiene al consumo moderado de vino como parte de ella. Los griegos que seguían esa dieta al emigrar a América tenían una elevación de lipoproteínas HDL, en comparación con otras poblaciones griegas que abandonaban esas costumbres dietéticas (Trichopoulou et al. 1994).

En Francia, un estudio de caso control (Marques-Vidal et al. 1996) muestra que el consumo de vino y de otras bebidas se asociaba a un efecto protector frente al infarto agudo de miocardio y que parecía mediado por una elevación de lipoproteínas HDL.

En el estudio de cohortes de Dutch Zutphen hay un exhaustivo conocimiento de los consumos dietéticos de la población, en el cual el consumo de flavonoides se obtenía fundamentalmente de la ingesta de cebollas, manzanas y de tazas de té, se observó que las personas en las que el consumo de flavonoides era mayor tenían una significativa reducción para el riesgo de morir de enfermedad coronaria (Frankel et al. 1993; Hertog et al. 1993).

También hay estudios epidemiológicos que se refieren al consumo de flavonoides desde cualquier fuente de alimentos (Frankel et al. 1993). En el estudio finlandés de cohortes (Anónimo 1996c) que recogió información clínica desde 1967 a 1972 y con seguimiento hasta 1992 de 30 comunidades de Finlandia se han estudiado los datos de 5133 hombres y mujeres de 30 a 69 años libres de enfermedad coronaria al inicio y se midió el consumo de flavonoides en la dieta, la mortalidad total y la mortalidad por enfermedad coronaria. Observaron un consumo medio de flavonoides de 3.4 mg/día con un rango de 0-41.4 mg/día. El 95% del total de flavonoides era en forma de quercetina. La fuente fundamental de flavonoides eran las manzanas y las cebollas (64%), el resto era por otras frutas, uvas, zumos y mermeladas. Las conclusiones fueron que la incidencia de enfermedad coronaria es mayor en las poblaciones con menor ingesta de flavonoides en la dieta; que este efecto protector de los flavonoides se asociaba a una dieta con alto consumo de manzanas y cebollas y que los flavonoides ofrecen una explicación para el efecto beneficioso de las frutas y vegetales en la enfermedad coronaria. También advierten los autores que el efecto se puede ver influenciado por otras variables nutritivas o de estilo de vida y que por tanto deberían realizarse más estudios observacionales longitudinales de distintas poblaciones.

Comienzan a realizarse estudios “in vitro” que muestran la protección del vino tinto frente a la peroxidación de las lipoproteínas LDL (Frankel et al. 1993).

Después de las evidencias epidemiológicas y de los estudios “in vitro” se comienzan a realizar estudios randomizados en humanos que miden la capacidad

de que el vino ejerza un aumento de la actividad antioxidante en el suero (Jha et al. 1995).

En un estudio experimental en humanos (Lavy et al. 1994) se comprueba, ya a las dos semanas del comienzo del consumo de vino, la elevación de lipoproteínas HLD y de apolipoproteína A-I en torno al 26% y 12% respectivamente con la ingesta de vino tinto, pero no con vino blanco. En otro estudio (Goldberg et al. 1996), en humanos, se observó un aumento de colesterol HDL, apo A-I y apo A-II, aunque el efecto se atribuyó exclusivamente al alcohol.

En un estudio en humanos sanos se estudió el efecto de la ingesta de 300 ml de vino tinto (Bordeaux 1990), la misma cantidad de vino blanco (Bordeaux 1992), solo y asociado a la ingesta de 1000 mg de ácido ascórbico, en la capacidad antioxidante del suero. Observaron elevaciones de la actividad antioxidante sobre todo en los sujetos que ingerían vino tinto y más todavía si ingerían vitamina C (Whitehead et al. 1995). Esto mismo lo confirmaban en experimentos "in vitro". En otro estudio en humanos se observa un pico de actividad antioxidante a los 90 minutos de la ingesta de vino que persiste después de cuatro horas (Maxwell et al. 1994).

Las catequinas y los proantocianidoles se han estudiado como productos con múltiples propiedades para la salud, entre ellas las propiedades antioxidantes (Bourzeix, 1989). También al resveratrol se le ha implicado en la inhibición de las lipoproteínas LDL (Fuhrman et al. 1995), en la modulación de la síntesis hepática de apolipoproteína y lípidos y en la inhibición de la agregabilidad plaquetaria (Soleas et al. 1997).

Teóricamente, los flavonoides pueden prevenir la enfermedad coronaria inhibiendo la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), reduciendo la agregación plaquetaria o reduciendo el daño de la isquemia y reperfusión (Muldoon, 1996). También hay que decir que los flavonoides en grandes cantidades pueden ejercer efectos perjudiciales.

La oxidación de las lipoproteínas LDL se ha estudiado tanto en ratas como en humanos (Aviram et al. 1997). En un estudio en humanos se observaron los efectos de ingerir vino blanco y vino tinto durante 10 días con seis semanas de descanso entre uno y otro. Advertían un descenso del colesterol LDL apo B, descenso en lipoproteína Lp(a) y disminución de la fluidez de membrana. Esto sucedía particularmente con el vino tinto (Sharpe et al. 1995). También en humanos, y comparando vino blanco y vino tinto, Fuhrman et al (Fuhrman et al. 1995) estudiaron a 17 personas, hombres y mujeres, a las que se les administraba 400 ml de vino al día con las comidas. Los autores midieron la oxidación del plasma total y de las lipoproteínas LDL. Encontraron una disminución de la oxidación del plasma y de las lipoproteínas LDL, mayor la segunda semana que la primera con vino tinto. Asimismo midieron la concentración de compuestos polifenólicos en la fracción de lipoproteínas LDL, y esta era más del doble. Concluyen que el vino tinto produce una disminución de la oxidación de las lipoproteínas LDL en humanos.

Otro estudio, sin embargo, no aprecia ningún efecto beneficioso del consumo de vino en la oxidación de las lipoproteínas LDL (de Rijke et al. 1996), al menos en las cuatro semanas en las que se controló a los sujetos sanos.

En otro estudio se apreciaba una inhibición en la oxidación de las lipoproteínas LDL de entre 50% al 98%, dependiendo de las cantidades de sustancias polifenólicas añadidas al suero de sujetos sanos (Sharpe et al. 1995), con una potencia menor que la quercetina y la epicatequina, pero mayor que el alfa-tocoferol (Rice-Evans et al. 1995).

Mosca et al identifican el no consumir vino de forma regular como un parámetro predictor de niveles de lipoproteína LDL oxidada. Otros factores serían: historia familiar de cardiopatía coronaria, antecedentes de enfermedad coronaria, aumento de grasa corporal, aumento del índice de masa corporal, frecuencia cardiaca en reposo elevada, fumadores y realizar ejercicio físico menos de 4 veces a la semana. Estos parámetros ayudarían a identificar personas de riesgo que se podrían beneficiar de suplementación antioxidante o intervenciones para reducir el estrés oxidativo (Mosca et al. 1997).

La capacidad antioxidante del vino tinto se ha planteado hasta como suplementación en las comidas de flavonoides extraídos del vino, en forma de cápsulas de 0.33 gramos, en humanos mediante estudio experimental donde se demostraba un aumento en el contenido de vitamina E en la molécula de LDL, un aumento de la capacidad antioxidante del plasma y una disminución en la susceptibilidad oxidativa de la lipoproteína LDL (Carbonneau et al. 1997).

### ***3.2.2. El vino y sistema de coagulación***

Como otro posible mecanismo de efecto cardioprotector del vino en la enfermedad coronaria, aparte del efecto del alcohol, se ha estudiado su efecto en la coagulación y, sobre todo, en la agregabilidad plaquetaria (Folts et al. 1997).

Tanto el trans-resveratrol como la quercetina, contenidos en el vino tinto, ejercen una inhibición de la agregación plaquetaria inducida por la trombina y por ADP, mientras que el alcohol sólo inhibe la inducida por trombina. El trans-resveratrol también inhibe la síntesis de tromboxano B2 (Pace-Asciak et al. 1995; Pace-Asciak et al. 1996) e incrementa el IC50 (concentración requerida para el 50% de agregación), de la trombina (Pace-Asciak et al. 1996) tanto por vino tinto como, y fundamentalmente, por zumos de uva enriquecidos de trans-resveratrol. La agregabilidad plaquetaria puede quedar inhibida hasta el 50% dependiendo de la cantidad del resveratrol en el vino tinto (Bertelli et al. 1995).

No parece que con el consumo regular de vino pudiera ocurrir un aumento en la agregabilidad plaquetaria como un efecto rebote (Renaud and Ruf, 1996), descrito al dejar de tomar alcohol.

En un estudio experimental en perros, en los que se empleaba un modelo de obstrucción al flujo coronario desencadenando el fenómeno de trombosis por agregación plaquetaria, se observó una disminución en la agregación plaquetaria al introducirles vino tinto intragástrico e intravenoso. Este efecto era independiente del contenido en alcohol y no ocurrían cuando se hacía lo mismo con el vino blanco. Concluyen que el alcohol disminuía la agregación plaquetaria pero que para ello necesitaba niveles sanguíneos de 0.2 g/dl. Los efectos añadidos del vino tinto se atribuyeron a micronutrientes, como los componentes polifenólicos, abundantes en el vino tinto pero escasos o nulos en el vino blanco (Demrow et al. 1995).

Kondo et al en un estudio en humanos con aportes diferentes de vino, desde 0 a 40 gramos, observó un descenso en la agregabilidad plaquetaria inducida por colágeno y sobre todo un aumento en la actividad del activador tisular del plasminógeno. También se objetivó una elevación de lipoproteínas HDL3 (Kondo et al. 1994). Pellegrini et al, en otro estudio en humanos, no da importancia a los componentes no alcohólicos del vino en ejercer esta acción antiplaquetaria (Pellegrini et al. 1996a).

El mecanismo para la inducción del mecanismo cardioprotector se puede deber al aumento de ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos plaquetarios debidos a los componentes no alcohólicos (Pellegrini et al. 1996b).

### **3.2.3. El vino como relajante vascular**

Los componentes del vino y de las uvas actúan como relajantes vasculares (Fizpatrick et al. 1993). En un estudio en ratas se le ha atribuido a los polifenoles un efecto calcioantagonista que produciría vasorrelajación (Sgalagli et al. 1993).

En un estudio experimental *in vitro* con anillos de aorta de ratones (Fizpatrick et al. 1995) se demostró que los extractos de vegetales como las frutas, el té o las nueces, ejercían un efecto relajante dependiente del endotelio, sugiriendo que los extractos de alimentos vegetales tienen componentes que, si se absorben intactos y en suficiente cantidad, pueden tener un efecto beneficioso en la prevención de la enfermedad coronaria.

### **3.2.4. El vino y otras posibles causas de cardioprotección**

Muller (Muller and Fugelsang, 1994) refiere el contenido de ácido salicílico en varios vinos de California y otros vinos. Observaron niveles de ácido salicílico 11-21 mg/L, siendo las mayores concentraciones en el vino tinto y sugieren la posibilidad de que ésta sea una causa más de cardioprotección. Le replicaron (Janssen et al. 1994) que lo que midieron fue el contenido de ácido salicílico y ácido acetil-salicílico con niveles de 0.7 mg /L y 0.025 respectivamente. Así, éstos últimos autores no encuentran tan altos niveles de ácido salicílico y además refieren que es el ácido acetil-salicílico, no otro, el que afecta la formación de Tromboxano B2 y la agregación plaquetaria inactivando ciclooxigenasa por acetilación irreversible (Roth and Calverley, 1994), y, al parecer, éste componente no se encuentra en el vino en cantidad suficiente como para poder tenerlo en cuenta.

El control de la tensión arterial puede ser otro factor que puede contribuir al efecto cardioprotector. Para identificar los factores de riesgo que se asociaban con las cifras de tensión arterial Nevill et al estudian una población heterogénea en el estudio Allied Dunbar National Fitness Survey (Nevill et al. 1997). Encuentran que el consumo moderado de vino se asociaba con cifras menores de tensión arterial. A la inversa sucedía en los bebedores de cerveza.

### **3.2.5. Paradoja Francesa. Otros motivos**

Dada la complejidad de realizar estudios dietéticos, se ha publicado que no es el consumo de vino el que causa la paradoja francesa sino que es el consumo de vegetales (Renaud and Ruf, 1994). Pudiera suceder que fuera la vitamina E (Anónimo 1995; Bellizzi et al. 1994) la causante de la paradoja francesa como se muestra en un estudio longitudinal observacional (Bellizzi et al. 1994).

Existen estudios randomizados que descartan el efecto beneficioso del uso de suplementos de vitamina E, C, A y Beta Caroteno en prevenir la cardiopatía isquémica (Criqui and Ringel, 1994; Jha et al. 1995; Hennekens et al. 1996; Omenn et al.

1996), aunque hay estudios que refieren lo contrario en cuanto a la vitamina E (Hushi et al. 1996; Stephens et al. 1996). Así, es recomendable aconsejar a la población que no se consuman aportes suplementarios de estas vitaminas y que es más seguro aumentar el consumo de vegetales y frutas (Greenberg and Sporn, 1996). Puede haber perjuicio en los suplementos de Caroteno y Retinol. En una reciente revisión (Meyers et al. 1996) de la seguridad del uso de las vitaminas antioxidantes se menciona lo generalizado de su uso, hasta el 40% en Estados Unidos de América. No habiéndose demostrado la eficacia de estos suplementos de vitaminas, si que se mencionan efectos adversos y reacciones tóxicas, sobre todo con vitamina A, E y ácido ascórbico a altas dosis. También recomiendan la prudencia en la administración a pacientes con enfermedades renales, hepáticas y a aquellas personas que toman cierta clase de medicación.

En una reciente revisión de las evidencias actuales se concluye que los suplementos de vitaminas no tienen ningún efecto beneficioso probado y su sobredosificación puede conllevar algún perjuicio para la salud (Lonn and Yusuf, 1998).

Todo lo descrito anteriormente es para estar totalmente en contra de los productos farmacéuticos “milagro” que bien pueden llevar en un futuro, o ya en el presente, a observar preparaciones naturales de venta en parafarmacia de productos con concentrados de flavonoides (Anónimo 1996a).

Existen, no obstante, revisiones que estudian alimentos (Stavric, 1994) como el vino, el té, las frutas, los vegetales, el ajo, ciertas especies y la soja, que se asocian con efectos beneficiosos de enfermedades crónicas y en relación con la riqueza en ciertos compuestos químicos como compuestos polifenólicos, catequinas, vitaminas y algunos compuestos de ciertas plantas.

#### **4. EL VINO. OTROS BENEFICIOS PARA LA SALUD**

Entre otros posibles beneficios del vino, y como dice la cultura popular, está la “ayuda a la digestión”. Aunque parezca una frase hecha, recientemente unos autores americanos, Weisse et al, realizaron un estudio con el objetivo de ver si los vinos tintos y blancos eran tan potentes como el salicilato de bismuto frente a las bacterias responsables de la diarrea del viajero. Trataban de explicar la reputación legendaria del vino en ayudar a la digestión. Así resultó que diferentes diluciones de vino eran tanto o más efectivas que el salicilato de bismuto en reducir el crecimiento bacteriano de Salmonella, Shigella y Escherichia Coli, mostrando su potencial antibacteriano y concluyendo que este efecto puede ser el responsable de la reputación del vino como una “bebida digestiva” (Gross et al. 1996).

Se ha descrito una menor prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* (Brenner et al. 1997b) en personas que consumen alcohol frente a los abstemios, aunque ésto ocurría con ingestas algo mayores que las consideradas como moderadas.

En un estudio de caso-control, Obisesan et al, encuentran un efecto protector del consumo moderado de vino en cuanto a la aparición de degeneración macular en los ojos, en relación con la edad (Obisesan et al. 1998). Los autores concluyen que el consumo moderado de vino está asociado con un descenso del riesgo relativo de desarrollar degeneración macular. Las futuras directivas de prevención de enfermedades cardiovasculares podrían ayudar a reducir la frecuencia de degeneración macular en adultos mayores.



En el año 1997 Orgogozo et al (Orgogozo et al. 1997) publican un estudio realizado en una cohorte de 3777 residentes franceses de más de 65 años a los que controlan durante tres años. En 2273 supervivientes los autores encuentran que, los que consumían 3 a 4 unidades de vino al día (250-500 ml de vino al día), tenían un riesgo de sufrir demencia o enfermedad de Alzheimer inferior a los abstemios. Este efecto se mantenía después de ajustar los datos por edad, sexo, educación, ocupación y otros factores de confusión. Los autores concluyen que no debería aconsejarse a las personas mayores que dejen de beber vino, si lo hacen de forma moderada. Otros autores se interrogan sobre los hallazgos (Dorozynski, 1997) y otros piensan que existen circunstancias en las que el consejo para dejar de beber esta plenamente justificado a estas edades (Dufour et al. 1992).

Jarrett et al, sobre la base de estudios en humanos, sugieren que el vino tiene propiedades psicoactivas, diferentes de las que produce su contenido en alcohol (Jarrett et al. 1997).

La ingesta de alcohol podría implícitamente sugerir que el ingreso total de calorías en la dieta se incrementaría, con el consiguiente riesgo de sobrepeso y obesidad. Cordain et al realizan un estudio experimental en humanos del que resulta que la toma de dos vasos de vino no parece ejercer ningún efecto en los parámetros que afectan al peso corporal y en el desarrollo de obesidad (Cordain et al. 1997).

Al menos hay un estudio de cohorte (Misciagna et al. 1996) para determinar los factores del riesgo de la formación de calculos en la vesícula biliar que muestra una asociación inversa entre el consumo de vino y el desarrollo de litiasis biliar.

Curhan et al en un estudio de cohortes (Curhan et al. 1996), con un seguimiento de 6 años, identificaba el consumo de vino con una menor incidencia de calculos renales, junto con otras bebidas como el té, café y cerveza.

En una cohorte de americanos japoneses se ha descrito el efecto protector del consumo de cualquier tipo de bebida alcoholica con el desarrollo de uropatía obstructiva, comparandose con los abstemios (Longnecker et al. 1990).

En otro estudio de caso-control se halló una asociación inversa entre el consumo de alcohol y el cancer de endometrio (Swanson et al. 1993), si bien los autores insisten en la necesidad de confirmarlo por otros estudios. Otro estudio previo no encontro ningún efecto o asociación (Gapstur et al. 1993).

En un estudio de caso-control en Holanda (Moerman et al. 1994), Moerman et al, encuentran que el riesgo relativo de desarrollar un carcinoma de tracto biliar disminuía en los consumidores de alcohol de más de 38 años, cuando el consumo era de forma regular.

No se ha observado que el consumo moderado de alcohol afecte al control de la tensión arterial, tanto en pacientes hipertensos tratados como en no tratados (Rabbia et al. 1995).

También se ha estudiado el efecto del consumo moderado de alcohol en pacientes con diabetes (Koivisto et al. 1993), tanto de tipo I como de tipo II, observandose que cuando el alcohol se toma con moderación y durante las comidas no tiene ningún efecto en el control de los pacientes diabéticos. Christiansen et al estudian este asunto en los diabéticos tipo II (Christiansen et al. 1993) encontrando también que cuando se consumían cantidades moderadas de alcohol en las comidas no había ninguna interferencia en el control de éstos pacientes, aunque necesitan insulina, de forma habitual, para su control glucémico (Gin et al. 1992).

El consejo médico en el embarazo es de abstinencia completa de consumo de alcohol, evitando así los efectos deletéreos del alcohol en el feto. No obstante, y

de acuerdo con un reciente estudio de meta-análisis publicado por Polygenis et al (Polygenis et al. 1998), el consumo moderado de alcohol durante el primer trimestre del embarazo no está asociado a un aumento del riesgo de presentarse malformaciones fetales.

## 5. EL VINO. OTROS PERJUICIOS PARA LA SALUD

También con el alcohol, como con otras drogas, existen efectos adversos que hay que conocer para poder realizar consejos de consumo de vino basados en la evidencia científica actualizada, a sabiendas de que la evidencia actual puede no serlo en el futuro debido a las nuevas evidencias.

Las personas que toman alcohol en una cantidad superior a 70 gramos tienen un riesgo más elevado de tener hipertensión arterial (Klasky et al. 1977). Se ha descrito la asociación con hipertrofia ventricular izquierda con el consumo en exceso de alcohol (Middleton, 1988; Álvarez, 1997).

Un efecto poco conocido es el ejercido por cantidades moderadas de alcohol en pacientes con miocardiopatía hipertrofia asimétrica (Paz et al. 1996). En estos pacientes la ingesta de alcohol produce una significativa disminución en la presión arterial sistólica, un incremento del movimiento anterior de la válvula mitral y un 63% de incremento en el gradiente del flujo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Estos cambios ocurren a pesar de que los pacientes están bajo tratamiento médico con antagonistas del calcio, con betabloqueantes o con ambos. Por tanto, y a pesar de que estos cambios se producían sin que concurriera ningún síntoma, estos pacientes deberían ser avisados del efecto potencial del uso de esta sustancia.

También se han descrito casos de vasoespasmo inducido por alcohol (Oda et al. 1994) en enfermos con angina variante, sugiriéndose alteraciones en niveles de GMP cíclico y alfa PGF1 como facilitadores del vasoespasmo inducido por el alcohol.

En un estudio de cohortes prospectivo holandés (Goldbohm et al. 1994) se ha investigado la posible asociación de cáncer de colon y recto con el consumo de alcohol, concluyendo que el consumo de bebidas alcohólicas, en particular de cerveza, se asociaba con un riesgo aumentado para cáncer rectal, pero no de cáncer de colon. No se ha observado asociación entre consumo de alcohol y cáncer de próstata (Morrison, 1992).

Se han descrito efectos adversos del vino en cuanto al desencadenamiento de episodios de migraña (Sandler et al. 1995), también astenia inducida por vino tinto (Chester, 1994). Ambos fenómenos se asociaban a descarga de 5-hidroxitriptamina, un efecto que no causa el vino blanco o la cerveza. Existen personas especialmente sensibles a la liberación de 5-hidroxitriptamina cuando toman vino (Jarman et al. 1996). Recomiendan que en pacientes con síntomas de debilidad y sensación de opresión a nivel facial se cuestione el uso de vino tinto.

Hay pacientes que presentan una intolerancia al vino tinto (Wantke et al. 1994). Se describen estornudos, cefalea, enrojecimiento facial, diarrea, prurito en piel y dificultad para respirar después de tomar un vaso de vino. La causa de los síntomas es que los pacientes tienen una capacidad disminuida para degradar la histamina, probablemente, por una deficiencia de diaminoxidasa. La diaminoxidasa

está localizada en la mucosa yeyunal y es la enzima más importante en el metabolismo de la histamina. Esta enzima se inhibe competitivamente por el alcohol y otras drogas. En otro estudio se describe la facilidad para liberar 5-Hidroxitriptamina por ciertas sustancias contenidas en el vino (Pattichis et al. 1995). A estos pacientes se les recomienda una dieta libre en histamina entre lo que se encuentra la abstinencia de alcohol (Jarisch and Wantke, 1996).

El efecto adverso del consumo excesivo de alcohol más conocido es la cirrosis hepática. Al inicio de ésta revisión se advertía que no se iba a tratar de estos efectos, sin embargo hay que mencionar distintos efectos en el tracto gastrointestinal (Mincis et al. 1995; Chari et al. 1993) que también puede desencadenar consumos moderados y crónicos de alcohol. Entre ellos está la disminución en la secreción pancreática en las horas siguientes a la ingesta de vino, sin modificarse la secreción de tripsina; efectos favorecedores de la presentación de reflujo gastroesofágico al disminuir la presión de los esfínteres esofágicos superior e inferior, sin modificaciones en el pH gástrico. Bujanda y Gutiérrez realizan una excelente revisión de los efectos del vino en la salud y especialmente a nivel gastrointestinal (Bujanda y Gutiérrez, 1998).

Se ha descrito una disminución de la absorción de hierro no hemo por el consumo de vino en humanos. Se le ha atribuido al contenido en polifenoles del vino tinto. No obstante, el efecto es muy pequeño como para poder afectar al balance de hierro (Cook et al. 1995).

## 6. CONCLUSIONES

El consumo de alcohol es predominante en todos los países occidentales y ha sido difícil descubrir una relación clara entre su consumo a largo plazo y el riesgo de enfermedad cardiovascular.

En esta revisión se han expuesto las evidencias epidemiológicas que parecen, por el momento, suficientes para poder afirmar que el consumo moderado de alcohol se asocia a un menor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, y que parece tener un efecto protector frente a la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y quizás por todas las causas.

El problema es que hay dificultades metodológicas para medir con precisión el consumo de alcohol, distinguir a los ex bebedores de los no bebedores, explicar diferentes tipos de conducta de bebida, reducir al mínimo los sesgos inherentes en los estudios caso-control, reducir al mínimo los efectos de confusión del tabaquismo, la actividad física, la presión arterial, los lípidos sanguíneos, la clase socioeconómica y los factores desconocidos hasta ahora, y reducir al mínimo el sesgo de publicación. Hay algunas visiones de conjunto sistemáticas que han tratado de evitar estos problemas.

La relación entre el consumo moderado de alcohol o el vino con las enfermedades cardiovasculares tienen una forma de "U" y otras veces en forma de "J", dependiendo de los estudios.

Las evidencias de que el vino añade algún efecto cardioprotector al efecto del alcohol, también parece que se establece, sobre todo para el vino tinto. Estos efectos añadidos se deben a micronutrientes, como los polifenoles y el resveratrol.

En los últimos años se han comenzado a realizar estudios controlados en animales y en humanos.

Es de destacar que al realizar esta revisión se han encontrado pocos datos de estudios epidemiológicos españoles relacionados con este tema en concreto. No se han encontrado estudios en humanos, que se están realizando en la actualidad.

Es muy difícil establecer los niveles “seguros” de consumo. Para poder fijarlos nos debemos basar en los estudios realizados por estamentos gubernamentales que tengan una visión de conjunto de los diferentes beneficios y problemas que pueda ocasionar el consumo moderado de alcohol.

Parece que hay una abundante evidencia epidemiológica que soporta el efecto cardioprotector al consumo moderado de alcohol frente a la enfermedad cardiovascular, debido, en parte, a un incremento en la concentración de lipoproteínas HDL. Esto parece explicar la mitad del efecto beneficioso del consumo moderado de alcohol. Además hay efectos en la oxidación de las lipoproteínas LDL, en el sistema de coagulación, fundamentalmente en la agregabilidad plaquetaria, y como relajante vascular.

A pesar de que los factores dietéticos solos no pueden explicar completamente la excelente salud de las poblaciones mediterráneas, hay evidencia suficiente de que sea debido al alto consumo de frutas, vegetales y cereales; una ingesta moderada de alcohol y consumos bajos de productos animales, grasas saturadas e hidrogenadas (Kushi et al. 1995). Es decir, el consumo moderado de vino hay que enmarcarlo como un componente más en el conjunto de la dieta mediterránea, y no como un consejo específico de consumo a la población en general.

Cuando nos referimos a consejos en prevención secundaria, se hace necesario citar que el American College of Cardiology/American Heart Association Task Force (Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón) (Ryan et al. 1996) recomiendan como de clase I, altamente beneficiosa, la necesidad de recibir tratamiento no farmacológico para elevar los niveles de lipoproteínas HDL en pacientes que han sufrido un infarto y que tienen niveles de colesterol normales con cifras de lipoproteínas HDL inferiores a 35 mg/dl. En este punto de actuación recuerdan que hay datos que demuestran que el ejercicio y el consumo moderado de alcohol puede aumentar los niveles de lipoproteínas HDL (Gaziano et al. 1993).

Después de esta revisión hasta el año 1998 y también después de haberse realizado, en ese año, una publicación en España (Rayo, I & Marin 1998) en relación con este tema, se han publicado muchos más artículos de interés que tratan de dar alguna respuesta, con base científica, a preguntas de si el consumo moderado de alcohol, y mas concretamente de vino, tiene algún papel en la prevención de enfermedades. Últimamente se hacen más estudios en humanos, aunque todavía siguen siendo estudios epidemiológicos, cohortes o caso-control. Hasta la actualidad no se ha realizado ningún estudio del tipo ensayo clínico en relación con este tema.

Hay que destacar, por lo reciente del mismo y por la gran cantidad de población observada, el estudio de Gronbaek (Gronbaek et al. 2000) que ha sido realizado en hombres y mujeres de 20 a 98 años y que muestra un efecto en “J” respecto de la disminución de la mortalidad de los consumidores moderados de alcohol, y que es mas marcado y más significativamente protector, para los consumidores moderados de vino que para los consumidores moderados de otro tipo de bebidas. Esto tanto para la mortalidad por enfermedad coronaria como para la mortalidad por cáncer.

Estudios observacionales caso-control (Bobak, Skodova, & Marmot 2000) observan que los consumos moderados semanales se asocian a un descenso de la inci-

dencia de infarto agudo de miocardio y este hecho se debe exclusivamente al consumo de alcohol. Reafirmando este asunto, en este tipo de pacientes, y en otro estudio caso-control (Mancini & Rubba 2000) en pacientes que ya habían sufrido un infarto agudo de miocardio, muestra una reducción en el riesgo de infarto de miocardio similar en consumos moderados de cualquier bebida alcohólica y que casi toda la "protección" procedía, estadísticamente, del aumento de las lipoproteínas HDL.

Otro tipo de estudios han querido relacionar un mejor efecto protector del consumo moderado de cerveza (Klatsky, Armstrong, & Friedman 1997) y el resultado ha sido negativo. El estudio acabó por inferir que el consumo moderado de alcohol, no de cerveza, era el que hacía disminuir la incidencia de fallo ventricular izquierdo en pacientes con infarto de miocardio, y esta disminución no era debida a una menor incidencia de infarto agudo de miocardio.

Si nos referimos a pacientes que ya han presentado una manifestación de la enfermedad coronaria, como es un infarto agudo de miocardio, Kenneth (Mukamal et al. 2001) en un estudio de cohortes observa que, los que habían tenido un consumo moderado de alcohol al menos un año antes de sufrir el infarto, tenían una mortalidad menor después de ese infarto y esto era debido tanto a reducción en la mortalidad de origen cardiológico como a la mortalidad debida a todas las causas.

Otros autores, Tjonneland, Gronbaek y de Lorgeril, han preferido explicar los posibles efectos beneficiosos del consumo moderado de vino, en relación a otro tipo de bebidas, como el debido a la asociación que casi siempre conlleva que el consumo moderado de vino se asocia también al consumo de una dieta más cardiosaludable (de Lorgeril & Salen 1999; Tjonneland et al. 1999) y de la misma personalidad del consumidor de vino (Klatsky 1999), mas que de la bebida en si misma. De esta manera se podría asumir, ante la falta de evidencia científica de irrefutable calidad, que el consumo moderado de vino sería la bebida a aconsejar, y no la bebida preferida del bebedor.

Después de toda la revisión se siguen planteando una serie de preguntas que no se sabe si están o no respondidas. No cabe duda de que hay que plantearse estas preguntas y recapitular según la mejor evidencia disponible hasta este momento (Goldberg et al. 2001).

1. ¿Existe un efecto antioxidante en el consumo de vino?

Parece que el vino, y especialmente el vino tinto, contiene varios polifenoles, como el resveratrol, y flavonoides, que se ha comprobado que previenen la oxidación de las lipoproteínas *in vitro*. Esto no se ha verificado *in vivo* y tampoco en humanos.

2. ¿Cómo cambia la ingestión de alcohol el perfil lipídico?

Esta claro que el consumo de alcohol aumenta la cifra de triglicéridos y aumenta el nivel de HDL hasta un 12%. No hay estudios clínicos que verifiquen que el alcohol pueda ser usado para aumentar la cifra de HDL, aunque se ha probado que otras medidas efectivas en elevar las HDL, como es el caso de las estatinas, en prevención primaria, y los fibratos, en la prevención secundaria, si se han mostrado de beneficio clínico en humanos.

3. ¿Puede el vino o las bebidas alcohólicas presentar acciones significativas anti-trombóticas?

A esta pregunta, y para consumos de 60 ml al día de alcohol, la respuesta es que sí.

También parece que el resveratrol y otros compuestos polifenólicos pueden tener una acción independiente en disminuir la agregabilidad plaquetaria, aunque otros estudios le atribuyen la mayor parte de la acción al efecto directo del alcohol.

Al parecer el efecto de cualquier tipo de alcohol es similar al de la aspirina.

4. ¿Qué efectos perjudiciales puede tener el consumo moderado de alcohol?

Sin entrar en los importantes efectos del consumo elevado de alcohol, no hay que olvidar que también los consumos moderados de alcohol tienen sus efectos y cabe enumerar los siguientes: síndrome alcohol fetal, miocardiopatía, hipertensión arterial, accidente cerebrovascular hemorrágico, arritmia cardíaca y muerte súbita. Aunque también hay que decir que esto, en casi todo lo mencionado, empieza a ser cierto con consumos mayores a tres bebidas al día, y por tanto, pudieran considerarse como efectos de un consumo superiores a lo que hemos aceptado como consumo moderado, aunque esté casi en el límite.

Respecto a la hipertensión arterial decir que todo consumo por encima de 20 gramos de alcohol al día, tanto en mujeres como en hombres se ha mostrado asociado a riesgo de sufrir hipertensión arterial.

Está claro que consumos por encima de 60 gramos al día aumenta el riesgo de accidente cerebro vascular de todos los tipos. Los datos de consumos moderados de menos de dos bebidas al día son confusos y por tanto no se pueden dar recomendaciones fundadas.

Por supuesto que el consumo de alcohol nunca debería ser considerado como medida preventiva en adolescentes y adultos jóvenes; en ellos los accidentes de automóviles, los traumatismos y el suicidio son causas mayores de mortalidad y el alcohol, aun en consumos moderados, puede contribuir a aumentar su incidencia.

Para las mujeres, un consumo superior a 50 gramos al día se ha asociado a un incremento en el riesgo de cáncer de mama.

5. ¿Cuáles son las conclusiones que podemos emitir a propósito del efecto protector del vino frente a la enfermedad cardíaca?

El consumo moderado de bebidas alcohólicas (1 ó 2 bebidas al día) esta asociado con una disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares en la población general que consume el vino de forma moderada.

No hay ninguna evidencia clara de que el vino es más beneficioso que otras formas de alcohol, a pesar de que se debe de seguir investigando los potenciales efectos protectores añadidos no dependientes exclusivamente de la alteración de las lipoproteínas y debidas fundamentalmente a sustancias únicas en el vino.

Si se demostrasen efectos biológicos del vino, pudiera ocurrir que esos mismos efectos adicionales se consiguieran con el zumo de uva.

Después de muchos estudios que en el pasado, y en relación con preguntas de presunciones de hechos causales atribuidos a múltiples sustancias como Betacaroteno, Vitamina E o la terapia de reemplazo hormonal, que parecía que tenían efectos cardiovasculares en estudios poblacionales y que, más tarde, esas mismas sustancias no se han mostrado de beneficio, o ni tan siquiera producían un efecto, cuando se las ha estudiado en ensayos clínicos, hay que ser muy cautos en atribuir algún efecto beneficioso al alcohol, y al vino en particular, máxime cuando el alcohol es una sustancia con otros efectos indeseables a dosis mayores a las consideradas como consumo moderado.

Dados los antecedentes y la falta de estudios randomizados que evalúen el consumo de vino como agente causal cardioprotector hay mínima justificación para recomendar al alcohol (o el vino específicamente) como una estrategia de prevención de las enfermedades cardiovasculares.

La American Heart Association mantiene sus recomendaciones de que el consumo de alcohol es un asunto que debe de ser motivo de discusión entre médico y su paciente en particular sin poder hacer recomendaciones generales.

Parece que a lo largo de los años las investigaciones sobre este tema seguirán y se hará evidente que: “La búsqueda de componentes que promuevan la salud continuará, pero, y debido a las complejidades de nuestro propio organismo, las respuestas no son tan fáciles ni simples como nosotros quisiéramos” (Muldoon 1996). Posiblemente no se puede pretender dar una explicación a la paradoja francesa por un solo componente de un determinado producto de consumo sino a una globalidad del consumo de los alimentos, del estilo de vida físico y de actitud mental.

Desde un punto de vista práctico y con el nivel de conocimientos actuales cabe recomendar una dieta saludable rica en verduras, frutas, cereales y que sea pobre en grasas de origen animal y grasas hidrogenadas. Cuando queremos saber si vamos a recomendar a la población en general un determinado consumo de alcohol, debemos tener en cuenta todos los efectos, beneficiosos y perjudiciales. Desde el punto de vista escrupulosamente científico todavía no podríamos hacer la recomendación de consumo moderado de alcohol en personas mayores de 40 años y en mujeres postmenopáusicas persiguiendo una disminución en la mortalidad global, salvo que esto se haga desde el consejo individual y personalizado y no como un consejo general.

Si la recomendación se hace para un tipo determinado de bebida, ésta debería ser a favor del vino y en concreto del vino tinto. Con más motivo en un área mediterránea como la nuestra donde no hay dificultad para el consumo de un buen vino.

Para finalizar, decir que cuando estemos paladeando un buen vino, no debemos pensar en que tomamos ese vaso de vino para elevar las lipoproteínas de alta densidad en nuestro suero ni para tomar unos cuantos polifenoles que evitarán la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad y también afectarán a nuestras plaquetas, amén de otros efectos bioquímicos complejos desconocidos y en periodo de investigación actual. Debemos querer tomar ese vaso de vino por el placer que, en una agradable comida en compañía de nuestros amigos, produce en nuestros sentidos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Anónimo (1996a) A fat little earner. *Lancet* 347, 775-775.
- Anónimo (1996b) El vino y los cinco sentidos. El gusto. Logroño: Gobierno de La Rioja.
- Anónimo (1997a) Eclesiástico. En: Anónimo *La Biblia*, pp. 25-31.
- Anónimo (1997b) Génesis. En: Anónimo *La Biblia*, pp. 20-21.
- Alexander, J., Junod, B., 1981. Prevalence de l'exposition aux facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires dans quatre villes suisses *Schweiz. Med. Wochenschr. Suppl.* (12:suppl) 56-62.



- Álvarez, A.E., 1997. Efecto de la ingesta crónica de etanol sobre la masa y función cardíaca izquierda en sujetos hipertensos. Universidad de Oviedo. Facultad de Medicina.
- Álvarez, F.J., del Río, M.C., 1994. Gender differences in patterns of alcohol consumption in Spain. *Alcohol Clin.Exp.Res.* (18), 1342-1347.
- Álvarez, F.J., Queipo, D., del Río, M.C., García, M.C., 1991. Alcohol consumption in young adults in the rural communities of Spain. *Alcohol Alcohol* (26), 93-101.
- Álvarez, F.J., Queipo, D., del Río, M.C., García, M.C., 1993. Patterns of alcohol consumption among the general population of Castile and Leon (Spain). *Alcohol Alcohol* (28), 43-54.
- Artaud-Wild, S.M., Connor, S.L., Sexton, G., Connor, W.E., 1993. Differences in Coronary Mortality Can Be Explained by Differences in Cholesterol and Saturated Fat Intakes in 40 Countries but Not in France and Finland. A Paradox. *Circulation* (88), 2771-2779.
- Aviram, M., Hayek, T., Fuhrman, B., 1997. Red wine consumption inhibits LDL oxidation and aggregation in humans and in atherosclerotic mice. *Biofactors* (6), 415-419.
- Álvarez-Sala., Walther, L.A., Millán, N.-C., de Oya, O.M., 1996. La dieta mediterránea en España. ¿Leyenda o realidad? (I). El estudio de Siete Países. Algunos elementos de la dieta Mediterránea: el aceite de oliva y el vino tinto. *Rev Clin Esp* (196), 548-556.
- Beaglehole, R., Jackson, R., 1991. Alcohol, cardiovascular diseases and total mortality: the epidemiological evidence. *N.Z.Med J* (104), 249-251.
- Bellizzi, M.C., Franklin, M.F., Duthie, G.G., James, W.P., 1994. Vitamin E and coronary heart disease: the European paradox. *Eur.J.Clin.Nutr.* (48), 822-831.
- Berberian, K.M., van Duijn, C.M., Hoes, A.W., Valkenburg, H.A., Hofman, A., 1994. Alcohol and mortality. Results from the EPOZ (Epidemiologic Study of Cardiovascular Risk Indicators) follow-up study. *Eur.J.Epidemiol.* (10), 587-593.
- Bertelli, A.A., Giovannini, L., Giannessi, D., Migliori, M., Bernini, W., Fregoni, M., Bertelli, A., 1995. Antiplatelet activity of synthetic and natural resveratrol in red wine. *Int.J.Tissue React.* (17), 1-3.
- Bobak, M., Skodova, Z., Marmot, M., 2000. Effect of beer drinking on risk of myocardial infarction: population based case-control study. *BMJ.* (320), 1378-1379.
- Botia, F., Canteras, M., Parraga, L., 1995. Hábitos tabáquicos y alcohólicos en una población hospitalizada en un centro de tercer nivel. Región de Murcia. *Rev.Esp.Salud.Publica.* (69), 283-294.
- Bourzeix, M., 1989. Raisin , vin, nutrition et santé. Les catéchines et proanthocyanidols du raisin et du vin. Découvertes récentes- Développements actuels et perspectives. *Progrès.Agricole.et.Viticole.* (106), 487-491.
- Brenner, H., Arndt, V., Rothenbacher, D., Schubert, S., Fraise, E., Fliedner, T.M., 1997a. The association between alcohol consumption and all-cause mortality in a cohort of male employees in the German construction industry. *Int.J.Epidemiol* (26), 85-91.
- Brenner, H., Rothenbacher, D., Bode, G., Adler, G., 1997b. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active Helicobacter pylori infection: cross sectional study. *BMJ.* (315), 1489-1492.
- Brouillard, R., George, F., Fougousse, A., 1997. Polyphenols produced during red wine ageing. *Biofactors* (6), 403-410.



- Bujanda, L., Gutiérrez, S.A., Marimon J.M., 1999 El vino a dosis moderadas: salud o enfermedad. *Med Clin (Barc)*. (112-1), 29-35.
- Camargo, C.A.J., Hennekens, C.H., Gaziano, J.M., Glynn, R.J., Manson, J.E., Stampfer, M.J., 1997<sup>a</sup>. Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians. *Arch Intern Med* . (157), 79-85.
- Camargo, C.A.J., Stampfer, M.J., Glynn, R.J., Grodstein, F., Gaziano, J.M., Manson, J.E., Buring, J.E., Hennekens, C.H., 1997<sup>b</sup>. Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or myocardial infarction in U.S. male physicians. *Ann.Intern Med* . (126), 372-375.
- Carbonneau, M.A., Leger, C.L., Monnier, L., Bonnet, C., Michel, F., Fouret, G., Dedieu, F., Descomps, B., 1997. Supplementation with wine phenolic compounds increases the antioxidant capacity of plasma and vitamin E of low-density lipoprotein without changing the lipoprotein Cu(2+)-oxidizability: possible explanation by phenolic location. *Eur.J.Clin.Nutr*. (51), 682-690.
- Carmena R., 1993. Dieta y enfermedades cardiovasculares. In: Fundación BBV, (Ed.) *Aspectos de la Nutrición del Hombre* . pp. 255-280.
- Chambless, L., Keil, U., Dobson, A., Mahonen, M., Kuulasmaa, K., Rajakangas, A.M., Lowel, H., Tunstall-Pedoe, H., 1997. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Circulation* . (96), 3849-3859.
- Chari, S., Teyssen, S., Singer, M.V., 1993. Alcohol and gastric acid secretion in humans. *Gut* . (34), 843-847.
- Chester, A.C., 1994. Red wine fatigue [letter]. *Arch.Intern.Med*. (154), 1163
- Christiansen, C., Thomsen, C., Rasmussen, O., Balle, M., Hauerslev, C., Hansen, C., Hermansen, K., 1993. Wine for type 2 diabetic patients?. *Diabet.Med*. (10), 958-961.
- Chyou, P.H., Burchfiel, C.M., Yano, K., Sharp, D.S., Rodriguez, B.L., Curb, J.D., Nomura, A.M., 1997. Obesity, alcohol consumption, smoking, and mortality. *Ann.Epidemiol* . (7), 311-317.
- Constant, J., 1997. Alcohol, ischemic heart disease, and the French paradox. *Clin.Cardiol*. (20), 420-424.
- Cook, J.D., Reddy, M.B., Hurrell, R.F., 1995. The effect of red and white wines on nonheme-iron absorption in humans. *Am.J.Clin.Nutr*. (61), 800-804.
- Cordain, L., Bryan, E.D., Melby, C.L., Smith, M.J., 1997. Influence of moderate daily wine consumption on body weight regulation and metabolism in healthy free-living males. *J.Am.Coll.Nutr*. (16), 134-139.
- Criqui, M.H., Ringel, B.L., 1994. Does diet or alcohol explain the French paradox? [see comments]. *Lancet*. (344), 1719-1723.
- Curhan, G.C., Willett, W.C., Rimm, E.B., Spiegelman, D., Stampfer, M.J., 1996. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *Am.J.Epidemiol*. (143), 240-247.
- de Groot, L.C., Zock, P.L., 1998. Moderate alcohol intake and mortality. *Nutr Rev*. (56), 25-26.
- de Labry, L.O., Glynn, R.J., Levenson, M.R., Hermos, J.A., LoCastro, J.S., Vokonas, P.S., 1992. Alcohol consumption and mortality in an American male population: recovering the U-shaped curve—findings from the normative Aging Study. *J Stud.Alcohol* . (53), 25-32.

- de Lorgeril, M. & Salen, P., 1999. Wine ethanol, platelets, and Mediterranean diet. *Lancet*. (353), 1067.
- de Rijke, Y.B., Demacker, P.N., Assen, N.A., Sloots, L.M., Katan, M.B., Stalenhoef, A.F., 1996. Red wine consumption does not affect oxidizability of low- density lipoproteins in volunteers. *Am.J.Clin.Nutr.* (63), 329-334.
- De Rosa, T., 1988. Las características físico-químicas fundamentales de los vinos tintos. In: Editorial Mundi-Prensa, (Ed.) *Tecnología del vino tinto.*, pp. 21-79.
- Del Río, C., Álvarez, F.J., Queipo, D., 1989. Patterns of alcohol use among university students in Spain. *Alcohol Alcohol* . (24), 465-471.
- Demrow, H.S., Slane, P.R., Folts, J.D., 1995. Administration of wine and grape juice inhibits in vivo platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* . (91), 1182-1188.
- Doll, R., Peto, R., Hall, E., Wheatley, K., Gray, R., 1994. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ* . (309), 911-918.
- Dorozynski, A., 1997. Wine may prevent dementia. *BMJ*. (314), 997
- Ducimetiere, P., Guize, L., Marciniak, A., Milon, H., Richard, J., Rufat, P., 1993. Arteriographically documented coronary artery disease and alcohol consumption in French men. The CORALI Study. *Eur.Heart J.* (14), 727-733.
- Duffy, J.C., 1995. Alcohol consumption and all-cause mortality. *Int.J.Epidemiol.* (24), 100-105.
- Dufour, M.C., Archer, L., Gordis, E., 1992. Alcohol and the elderly. *Clin.Geriatr.Med.* (8), 127-141.
- Duncan, B.B., Chambless, L.E., Schmidt, M.I., Folsom, A.R., Szklo, M., Crouse, J.R., Carpenter, M.A., 1995a. Association of the waist-to-hip ratio is different with wine than with beer or hard liquor consumption. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Am.J.Epidemiol.* (142), 1034-1038.
- Duncan, B.B., Chambless, L.E., Schmidt, M.I., Folsom, A.R., Szklo, M., Crouse, J.R., Carpenter, M.A., 1995b. Association of the waist-to-hip ratio is different with wine than with beer or hard liquor consumption. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Am J Epidemiol* . (142), 1034-1038.
- Escribano, M.T., 1997. Estudio de la composición flavánica de la semilla de uva. Universidad de Salamanca. Facultad de Farmacia.
- Evans, A.E., Ruidavets, J.B., McCrum, E.E., Cambou, J.P., McClean, R., Douste-Blazy, P., 1998. Autres pays, autres coeurs? Dietary patterns, risk factors and ischaemic heart disease in Belfast and Toulouse. *Q J Med* . (88), 469-477.
- Farchi, G., Fidanza, F., Mariotti, S., Menotti, A., 1992. Alcohol and mortality in the Italian rural cohorts of the Seven Countries Study. *Int.J.Epidemiol* . (21), 74-81.
- Fizpatrick, D.F., Hirschfield, S.L., Coffey, R.G., 1993. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am.J.Physiol* . (265), 774-778.
- Fizpatrick, D.F., Hirschfield, S.L., Ricci, T., Jantzen, P., Coffey, R.G., 1995. Endothelium-dependent vasorelaxation caused by various plant extracts. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* (26), 90-95.
- Folts, J.D., Begolli, B., Shanmuganayagam, D., Osman, H., Maalej, N., 1997. Inhibition of platelet activity with red wine and grape products. *Biofactors* . (6), 411-414.

- Formica, J.V., Regelson, W., 1995. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem.Toxicol.* (33), 1061-1080.
- Fox, B.A., Cameron, A.G., 1992. Agua y bebidas. In: Limusa, (Ed.) *Ciencia de los alimentos, nutrición y salud.*, pp. 231-252.
- Fox, R., 1997 Trends in cardiovascular mortality in Europe. *Circulation.* (96), 3817-3817.
- Franceschi, S., Negri, E., Salvini, S., Decarli, A., Ferraroni, M., Filiberti, R., Giacosa, A., Talamini, R., Nanni, O., Panarello, G., 1993. Reproducibility of an Italian food frequency questionnaire for cancer studies: results for specific food items. *Eur.J.Cancer* . (29A), 2298-2305.
- Frankel, E.N., Kanner, J., German, J.B., Parks, E., Kinsella, J.E., 1993. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet.* (341), 454-457.
- Friedman, L.A., Kimball, A.W., 1986. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am.J.Epidemiol.* (124), 481-489.
- Fuhrman, B., Lavy, A., Aviram, M., 1995. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am.J.Clin.Nutr.* (61), 549-554.
- Gapstur, S.M., Potter, J.D., Sellers, T.A., Kushi, L.H., Folsom, A.R., 1993. Alcohol consumption and postmenopausal endometrial cancer: results from the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes.Control.* (4), 323-329.
- García, C.C., 1997. La distribución geográfica de la mortalidad por cardiopatía isquémica y sus posibles determinantes en España, 1976-1987. Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina.
- Gaziano, J.M., Buring, J.E., Breslow, J.L., Goldhaber, S.Z., Rosner, B., VanDenburgh, M., Willett, W., Hennekens, C.H., 1993. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N.Engl.J Med* . (329), 1829-1834.
- Gaziano, J.M., Hennekens, C.H., Glynn, R.J., 1997. Light-to-moderate alcohol intake following myocardial infarction and stroke is associated with reduced risk of cardiovascular disease. *Circulation.* (96), 717-718.
- Gehm, B.D., McAndrews, J.M., Chien, P.Y., Jameson, J.L., 1997. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* (94), 14138-14143.
- Gillman, M.W., 1996. Enjoy your fruits and vegetables. Eating fruit and vegetables protects against the common chronic diseases of adulthood. *BMJ.* (313), 765-766.
- Gin, H., Morlat, P., Ragnaud, J.M., Aubertin, J., 1992. Short-term effect of red wine (consumed during meals) on insulin requirement and glucose tolerance in diabetic patients. *Diabetes Care.* (15), 546-548.
- Goldberg, D., Hahn, S., Parkes, J.G., 1995. Beyond alcohol: beverage consumption and cardiovascular mortality. *Clin Chim Acta.* (237), 155-187.
- Goldberg, D.M., Garovic-Kocic, V., Diamandis, E.P., Pace-Asciak, C.R., 1996. Wine: does the colour count? *Clin.Chim.Acta* . (246), 183-193.
- Goldberg, D.M., Hahn, S.E., Parkes, J.G., 1995. Beyond alcohol: beverage consumption and cardiovascular mortality. *Clin.Chim.Acta.* (237), 155-187.
- Goldberg, I. J., Mosca, L., Piano, M. R., Fisher, E. A., 2001, "AHA Science Advisory: Wine and your heart: a science advisory for healthcare professionals from the

- Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association", *Circulation*. (103-3), 472-475.
- Goldbohm, R.A., Van den Brandt, P.A., Van 't, V., Dorant, E., Sturmans, F., Hermus, R.J., 1994. Prospective study on alcohol consumption and the risk of cancer of the colon and rectum in the Netherlands. *Cancer Causes.Control*. (5), 95-104.
- González, J.M.L., 1997. Comportamiento de compuestos del metabolismo secundario durante la maduración de las uvas de *vitis vinifera*. Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Ciencias.
- Gordon, D.J., Garrison, R.J., Neaton, J.D., Castelli, W.P., Knoke, J.D., 1989. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease- Four prospective American studies. *Circulation*. (79), 8-15.
- Grande, C.F., 1988. La dieta normal. In: Ed Temas de hoy, *Nutrición y salud. Mitos, peligros y errores de las dietas de adelgazamiento.*, pp. 71-90.
- Grande, C.F., 1995. *El vino en la nutrición humana*. Zaragoza. Ed Gobierno de Aragón.
- Greenberg, E.R., Sporn, M.B., 1996. Antioxidant vitamins, cancer, and cardiovascular disease. *N.Engl.J.Med.* (334), 1189-1190.
- Gronbaek, M., Deis, A., Sorensen, T.I., Becker, U., Borch-Johnsen, K., Muller, C., Schnohr, P., Jensen, G., 1994. Influence of sex, age, body mass index, and smoking on alcohol intake and mortality. *BMJ*. (308), 302-306.
- Gronbaek, M., Deis, A., Sorensen, T.I., Becker, U., Schnohr, P., Jensen, G. 1995. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ*. (310), 1165-1169.
- Gronbaek, M., Becker, U., Johansen, D., Gottschau, A., Schnohr, P., Hein, H. O., Jensen, G., Sorensen, T. I., 2000. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann.Intern Med.* (133-6), 411-419.
- Gross, M., Pfeiffer, M., Martini, M., Campbell, D., Slavin, J., Potter, J., 1996. The quantitation of metabolites of quercetin flavonols in human urine. *Cancer Epidemiol.Biomarkers.Prev.* 5, 711-720.
- Gual, A., Colom, J., 1997. Why has alcohol consumption declined in countries of southern Europe? *Addiction*. (92-S 1), S21-S31
- Haskell, W.L., Camargo, C., Williams, P.T., 1984. The effect of cessation and resumption of moderate alcohol intake on serum high-density-lipoproteins subfractions. *N.Engl.J.Med.* (310), 805-810.
- Hein, H.O., Suadicani, P., Gyntelberg, F., 1996. Alcohol consumption, serum low density lipoprotein cholesterol concentration, and risk of ischaemic heart disease: six year follow up in the Copenhagen male study. *BMJ*. (312), 736-741.
- Hendriks, H.F., Veenstra, J., Velthuis-te, W.E., Schaafsma, G., Klufft, C., 1994. Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *BMJ*. (308), 1003-1006.
- Hennekens, C.H., Buring, J.E., Manson, J.E., Stampfer, M., Rosner, B., Cook, N.R., 1996. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N.Engl.J.Med.* (334), 1145-1149.
- Hertog, M.G., Feskens, E.J., Hollman, P.C., Katan, M.B., Kromhout, D., 1993. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet*. (342), 1007-1011.

- Holman, C.D., English, D.R., Milne, E., Winter, M.G., 1996. Meta-analysis of alcohol and all-cause mortality: a validation of NHMRC recommendations. *Med J Aust.* (164), 141-145.
- Huijbregts, P.C., Feskens, E.J., Kromhout, D., 1995. Dietary Patterns and Cardiovascular Risk Factors in Elderly Men: The Zutphen Elderly Study. *Int.J.Epidemiol.* (24), 313-320.
- Hushi, L.H., Folsom, A.R., Prineas, R.J., Mink, P.J., Wu, Y., Bostick, R.M., 1996. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N.Engl.J.Med.* (334), 1156-1162.
- Jackson, R., Beaglehole, R., 1995. Alcohol consumption guidelines: relative safety vs absolute risks and benefits. *Lancet.* (346), 716-716.
- Janssen, P.L., Katan, M.B., Hollman, P.C., Venema, D.P., 1994. No aspirin in red wine. *Lancet.* (344), 762.
- Jarisch, R., Wantke, F., 1996. Wine and headache. *Int.Arch.Allergy Immunol.* (110), 7-12.
- Jarman, J., Pattichis, K., Peatfield, R., Glover, V., Sandler, M., 1996. Red wine-induced release of [<sup>14</sup>C]5-hydroxytryptamine from platelets of migraine patients and controls. *Cephalalgia.* (16), 41-43.
- Jarrett, N., Peatfield, R., Glover, V., 1997. Red wine is less stress reducing than vodka; no differences in neuroendocrine challenge test. *J.Psychopharmacol.(Oxf.)*. (11), 283-286.
- Jeandet, F., Bessis, R., Gautheron, B., 1991. The Production of Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) by Grape Berries in Different Developmental Stages. *Am.J.Enol.Vitic.* (42), 41-46.
- Jenner, J.L., Ordovas, J.M., Lamon-Fava, S., 1993. Effects of age, sex and menopausal status on plasma lipoprotein (a) levels. The Framingham Offspring Study. *Circulation.* (87), 1141
- Jepson, R.G., Fowkes, F.G., Donnan, P.T., Housley, E., 1995. Alcohol intake as a risk factor for peripheral arterial disease in the general population in the Edinburgh Artery Study. *Eur.J.Epidemiol.* (11), 9-14.
- Jha, P., Flather, M., Lonn, E., Farkouh, M., Yusuf, S., 1995. The Antioxidant Vitamins and Cardiovascular Disease. A Critical Review of Epidemiologic and Clinical Trial Data. *Ann.Intern.Med.* (123), 860-872.
- Kannel, W.B., Ellison, R.C., 1996. Alcohol and coronary heart disease: the evidence for a protective effect. *Clin.Chim.Acta.* (246), 59-76.
- Kauhanen, J., Kaplan, G.A., Goldberg, D.E., Salonen, J.T., 1997. Beer bingeing and mortality: results from the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study, a prospective population based study. *BMJ.* (315), 846-851.
- Keil, U., Chambless, L.E., Doring, A., Filipiak, B., Stieber, J., 1997. The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population. *Epidemiology.* (8), 150-156.
- Kiechl, S., Willeit, J., Egger, G., Oberhollenzer, M., Aichner, F., 1994. Alcohol consumption and carotid atherosclerosis: evidence of dose-dependent atherogenic and antiatherogenic effects. Results from the Bruneck Study. *Stroke.* (25), 1593-1598.
- Kitamura, A., Iso, H., Sankai, T., Naito, Y., Sato, S., Kiyama, M., Okamura, T., Nakagawa, Y., Iida, M., Shimamoto, T., Komachi, Y., 1998. Alcohol intake and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Am J Epidemiol.* (147), 59-65.

- Klasky, A.L., Friedman, G.D., Iegelaub, A.B., Gerard, M.J., 1977. Alcohol consumption and blood pressure: Kaiser-permanente multiphasic health examination data. *N.Engl.J.Med.* (296), 1194-1200.
- Klatsky, A.L., Armstrong, M.A., Friedman, G.D., 1992. Alcohol and mortality. *Ann.Intern Med.* (117), 646-654.
- Klatsky, A.L., Armstrong, M.A., Friedman, G.D., 1997. Red wine, white wine, liquor, beer, and risk for coronary artery disease hospitalization. *Am.J.Cardiol.* (80), 416-420.
- Klatsky, A. L., 1999. Is it the drink or the drinker? Circumstantial evidence only raises a probability. *Am.J.Clin Nutr.* (69-1), 2-3.
- Knekt p., Jarvinen R., Reunanen A., Maatela J., 1996. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ.* (312), 478-481.
- Koivisto, V.A., Tulokas, S., Toivonen, M., Haapa, E., Pelkonen, R., 1993. Alcohol with a meal has no adverse effects on postprandial glucose homeostasis in diabetic patients. *Diabetes Care.* (16), 1612-1614.
- Kondo, K., Matsumoto, A., Kurata, H., Tanahashi, H., Koda, H., Amachi, T., Itakura, H., 1994. Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein with red wine. *Lancet* (344), 1152
- Krogh, V., Freudenheim, J.L., D'Amicis, A., Scaccini, C., Sette, S., Ferro-Luzzi, A., Trevisan, M., 1993. Food sources of nutrients of the diet of elderly Italians: II. Micronutrients. *Int.J.Epidemiol.* (22), 869-877.
- Kushi, L.H., Lenart, E.B., Willett, W.C., 1995. Health implications of Mediterranean diets in light of contemporary knowledge. 2. Meat, wine, fats, and oils. *Am.J.Clin.Nutr.* (61), 1416S-1427S.
- Lavy, A., Fuhrman, B., Markel, A., Dankner, G., Ben-Amotz, A., Presser, D., Aviram, M., 1994. Effect of dietary supplementation of red or white wine on human blood chemistry, hematology and coagulation: favorable effect of red wine on plasma high-density lipoprotein. *Ann.Nutr.Metab.* (38), 287-294.
- Lee, K.S., Park, C.Y., Meng, K.H., Bush, A., Lee, S.H., Lee, W.C., Koo, J.W., Chung, C.K., 1998. The association of cigarette smoking and alcohol consumption with other cardiovascular risk factors in men from Seoul, Korea. *Ann.Epidemiol.* (8), 31-38.
- Leger, A.S., Cochrane, A.L., Moore, F., 1979. Factors associated with cardiac mortality in developed counties with particular reference to the consumption of wine. *Lancet.* (1), 1017-1020.
- Linn, S., Carroll, M., Johnson, C., Fulwood, R., Kalsbeek, W., Briefel, R., 1993. High-density lipoprotein cholesterol and alcohol consumption in US white and black adults: data from NHANES II. *Am.J.Public Health.* (83), 811-816.
- Longnecker, M.P., Orza, M.J., Adams, M.E., Vioque, J., Chalmers, T.C., 1990. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes.Control.* (1), 59-68.
- Lonn, E.M., Yusuf, S., 1998. Emerging approaches in cardiovascular prevention. En: Yusuf, S., (Ed.) *Evidence Based Cardiology*, 1 edn. BMJ.
- Lugasi, A., Blázovics, A., Dworschk, E., Fehér, J., 1997 [Cardio-protective effect of red wine as reflected in the literature]. *Orv.Hetil.* (138), 673-678.
- Maclure, M., 1993. Demonstration of deductive meta-analysis: ethanol intake and risk of myocardial infarction. *Epidemiol Rev.* (15), 328-351.

- Makela, P., Valkonen, T., Poikolainen, K., 1997. Estimated numbers of deaths from coronary heart disease "caused" and "prevented" by alcohol: an example from Finland. *J Stud.Alcohol.* (58), 455-463.
- Malmendier, C.L., Delacroix, C., 1985. Effect of alcohol intake on high and low density lipoprotein metabolism in healthy volunteers. *Clin.Chim.Acta.* (152), 281-288.
- Mancini, M., Rubba, P., 2000. The Mediterranean diet in Italy. *World Rev.Nutr.Diet.* (87), 114-126.
- Mannisto, S., Uusitalo, K., Roos, E., Fogelholm, M., Pietinen, P., 1997. Alcohol beverage drinking, diet and body mass index in a cross-sectional survey. *Eur.J.Clin.Nutr.* (51), 326-332.
- Marques-Vidal, P., Ducimetiere, P., Evans, A., Cambou, J.P., Arveiler, D., 1996. Alcohol consumption and myocardial infarction: a case-control study in France and Northern Ireland. *Am.J.Epidemiol.* (143), 1089-1093.
- Maxwell, S., Cruickshank, A., Thorpe, G., 1994. Red wine and antioxidant activity in serum. *Lancet.* (344), 193-194.
- Meade, T.W., Chakrabarti, R., Haines, A.P., North, W.R., Stirling, Y., 1979. Characteristic affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *BMJ.* 1153-11601.
- Medina, E., Kaempffer, A.M., 1993. [Liver cirrhosis in Chile: epidemiologic considerations]. *Rev.Med.Chil.* (121), 1324-1331.
- Melville, C.A. 1994. Red wine, tea, and antioxidants. *Lancet.* 344, 626
- Messner, T., Petersson, B., 1996. Alcohol consumption and ischemic heart disease mortality in Sweden. *Scand.J.Soc.Med.* (24), 107-113.
- Meyers, D.G., Maloley, P.A., Weeks, D., 1996. Safety of Antioxidant Vitamins. *Ann.Intern.Med.* (156), 925-935.
- Middleton, E.J., 1988. Some biological properties of plant flavonoids. *Ann.Allergy.* (61), 53-57.
- Miller, N.J., Rice-Evans, C.A., 1995. Antioxidant activity of resveratrol in red wine. *Clin.Chem.* (41), 1789-1789.
- Mincis, M., Chebli, J.M., Khouri, S.T., Mincis, R., 1995. [Ethanol and the gastrointestinal tract]. *Arq.Gastroenterol.* (32), 131-139.
- Misciagna, G., Leoci, C., Guerra, V., Chiloiro, M., Elba, S., Petruzzi, J., Mossa, A., Noviello, M.R., Coviello, A., Minutolo, M.C., Mangini, V., Messa, C., Cavallini, A., De Michele, G., Giorgio, I., 1996. Epidemiology of cholelithiasis in southern Italy. Part II: Risk factors. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* (8), 585-593.
- Moerman, C.J., Bueno, d.M.H., Runia, S., 1994. Smoking, alcohol consumption and the risk of cancer of the biliary tract; a population-based case-control study in The Netherlands. *Eur.J.Cancer Prev.* (3), 427-436.
- Morrison, A.S., 1992. Risk factors for surgery for prostatic hypertrophy. *Am.J.Epidemiol.* (135), 974-980.
- Mosca, L., Rubenfire, M., Tarshis, T., Tsai, A., Pearson, T., 1997. Clinical predictors of oxidized low-density lipoprotein in patients with coronary artery disease. *Am.J.Cardiol.* (80), 825-830.
- Muldoon, M., 1996. Flavonoids and heart disease. Evidence of benefit still fragmentary. *BMJ.* (312), 458-459.



- Mukamal, K. J., Maclure, M., Muller, J. E., Sherwood, J. B., Mittleman, M. A., 2001. Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. *JAMA*. (285-15), 1965-1970.
- Muller, C.J., Fugelsang, K.C., 1994. Take two glasses of wine and see me in the morning. *Lancet*. (343), 1428-1429.
- Muller, C.J., Fugelsang, K.C., 1997. Red wine but not white: the importance of fully characterizing wines used in health studies. *Am.J.Clin.Nutr.* (66), 447
- Nevill, A.M., Holder, R.L., Fentem, P.H., Rayson, M., Marshall, T., Cooke, C., Tuxworth, W., 1997. Modelling the associations of BMI physical activity and diet with arterial blood pressure: some results from the Allied Dunbar National Fitness Survey. *Ann.Hum.Biol.* (24), 229-247.
- Obisesan, T.O., Hirsch, R., Kosoko, O., Carlson, L., Parrott, M., 1998. Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *J Am Geriatr.Soc.* (46), 1-7.
- Oda, H., Suzuki, M., Oniki, T., Kishi, Y., Numano, F., 1994. Alcohol and coronary spasm. *Angiology*. (45), 187-197.
- Omenn, G.S., Gorman, G.E., Thornquist, M.D., Balmes, J., Cullen, M.R., Glass, A., 1996. Effects of a combination of beta carotene and vitamin a on lung cancer and cardiovascular disease. *N.Engl.J.Med.* (334), 1150-1155.
- Orgogozo, J.M., Dartigues, J.F., Lafont, S., Letenneur, L., Commenges, D., Salamon, R., Renaud, S., Breteler, M.B., 1997. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev.Neurol.(Paris).* (153), 185-192.
- Paasilta, M., Kervinen, K., Rantala, A.O., Savolainen, M.J., Lilja, M., Reunanen, A., Kesaniemi, Y.A., 1998. Social alcohol consumption and low Lp(a) lipoprotein concentrations in middle aged Finnish men: population based study. *BMJ*. (316), 594-595.
- Pace-Asciak, C.R., Hahn, S., Diamandis, E.P., Soleas, G., Goldberg, D.M., 1995. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin.Chim.Acta.* (235), 207-219.
- Pace-Asciak, C.R., Rounova, O., Hahn, S.E., Diamandis, E.P., Goldberg, D.M., 1996. Wines and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human subjects. *Clin.Chim.Acta.* (246), 163-182.
- Pardo, M.T., 1997. Composición fenólica de uvas y vinos tintos varietales procedentes de la comunidad valenciana. Universidad de Valencia. Facultad de Química.
- Parker, D.R., McPhillips, J.B., Derby, C.A., Gans, K.M., Lasater, T.M., Carleton, R.A., 1996. High-density-lipoprotein cholesterol and types of alcoholic beverages consumed among men and women. *Am.J.Public Health.* (86), 1022-1027.
- Pattichis, K., Louca, L.L., Jarman, J., Sandler, M., Glover, V., 1995. 5-Hydroxytryptamine release from platelets by different red wines: implications for migraine. *Eur.J.Pharmacol.* (292), 173-177.
- Paunio, M., Heinonen, O.P., Virtamo, J., Klag, M., Manninen, V., Albanes, D., 1994. High density lipoprotein cholesterol and mortality in Finnish men with special reference to alcohol intake. *Circulation*. (90), 2909-2918.
- Paunio, M., Virtamo, J., Gref, C.G., Heinonen, O.P., 1996. Serum high density lipoprotein cholesterol, alcohol, and coronary mortality in male smokers. *BMJ*. (312), 1200-1203.



- Paz, R., Jortner, R., Tunick, P.A., Sclarovsky, S., Eilat, B., Perez, J.L., 1996. The effect of the ingestion of ethanol on obstruction of the left ventricular outflow tract in hypertrophic cardiomyopathy. *N.Engl.J.Med.* (335), 938-941.
- Pellegrini, N., Pareti, F.I., Stabile, F., Brusamolino, A., Simonetti, P., 1996a. Effects of moderate consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers. *Eur.J.Clin.Nutr.* (50), 209-213.
- Pellegrini, N., Simonetti, P., Brusamolino, A., Bottasso, B., Pareti, F.I., 1996b. Composition of platelet phospholipids after moderate consumption of red wine in healthy volunteers. *Eur.J.Clin.Nutr.* (50), 535-544.
- Poikolainen, K., 1995. Alcohol and mortality: a review. *J.Clin.Epidemiol.* (48), 455-465.
- Polygenis, D., Wharton, S., Malmberg, C., Sherman, N., Kennedy, D., Koren, G., Einarson, T.R., 1998. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the incidence of fetal malformations: a meta-analysis. *Neurotoxicol.Teratol.* (20), 61-67.
- Rabbia, F., Veglio, F., Russo, R., Schiavone, D., Oliva, S., Chiandussi, L., 1995. Role of alcoholic beverages in essential hypertensive patients. *Alcohol Alcohol.* (30), 433-439.
- Rayo, L., Marin, H. E., 1998. Vino y corazón. *Rev.Esp.Cardiol.* (51-6), 435-449.
- Reed, D., Yano, K., Kagan, A., 1986. Lipids and lipoproteins as predictors of coronary heart disease, stroke, and cancer in the Honolulu heart program. *JAMA.* (80), 871-878.
- Renaud, S., Beswick, A.D., Fehly, A.M., Sharp, D.S., Elwood, P.C., 1992a. Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly collaborative heart disease study. *Am.J.Clin.Nutr.* (55), 1012-1017.
- Renaud, S., de Lorgeril, M., 1992b. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet.* (339), 1523-1526.
- Renaud, S., Ruf, J.C., 1993. The French Paradox: Vegetables or wine. *Circulation.* (88), 3118-3118.
- Renaud, S., Ruf, J.C., 1994. The French paradox: vegetables or wine. *Circulation* (90), 3118-3119.
- Renaud, S.C., Gueguen, R., Schenker, J., d'Houtaud, A., 1998. Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology.* (9), 184-188.
- Renaud, S.C., Ruf, J.C., 1996. Effects of alcohol on platelet functions. *Clin.Chim.Acta.* (246), 77-89.
- Rice-Evans, C., 1995. Plant polyphenols: free radical scavengers or chain-breaking antioxidants? *Biochem.Soc.Symp.* (61), 103-116.
- Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Bolwell, P.G., Bramley, P.M., Pridham, J.B., 1995. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free.Radic.Res.* (22), 375-383.
- Ridker, P.M., Vaughan, D.E., Stampfer, M.J., Glynn, R.J., Hennekens, C.H., 1994. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *JAMA.* (272), 929-933.
- Rimm, E.B., Ellison, R.C., 1995. Alcohol in the Mediterranean diet. *Am.J.Clin.Nutr.* (61), 1378S-1382S.
- Rimm, E.B., Katan, M.B., Ascherio, A., Stampfer, M.J., Willett, W.C., 1996a. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Ann.Intern.Med.* (125), 384-389.

- Rimm, E.B., Klatsky, A., Grobbee, D., Stampfer, M.J., 1996b. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ*. (312), 731-736.
- Rodríguez, A.F., Banegas, J.R., García, C.C., del Rey, C., 1996. Lower consumption of wine and fish as a possible explanation for higher ischaemic heart disease mortality in Spain's Mediterranean region. *Int.J.Epidemiol.* (25), 1196-1201.
- Rodríguez, A.F., Guallar-Castillón, P., Gutiérrez-Fisac, J.L., Ramón, B.J., del Rey, C., 1997. Socioeconomic level, sedentary lifestyle, and wine consumption as possible explanations for geographic distribution of cerebrovascular disease mortality in Spain. *Stroke*. (28), 922-928.
- Roth, G.J., Calverley, D.C., 1994. Aspirin, platelets, and thrombosis: theory and practice. *Blood*. (83), 885-898.
- Routh, S., Routh, J., 1993. *Notas de cocina de Leonardo da Vinci*.
- Ruiz, H.M., 1995. Investigaciones sobre el flujo polifenólico en las vinificaciones de tempranillo de Rioja. *Servi* 631-635.
- Ryan, T.J., Anderson, J.L., Antman, E.M., Braniff, B.A., Brooks, N.H., Califf, R.M., Hillis, L.D., Hiratzka, L.F., Rapaport, E., Riegel, B.J., Russell, R.O., Smith, E.E.J., Weaver, W.D., 1996. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll.Cardiol.* (28), 1328-1428.
- Sandler, M., Li, N.Y., Jarrett, N., Glover, V., 1995. Dietary migraine: recent progress in the red (and white) wine story. *Cephalalgia*. (15), 101-103.
- Sans, S., Kesteloot, H., Kromhout, D., 1997. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J*. 18(8):1231-48.
- Sanz, I., 1996. *Brindis de vino. El vino en la cultura popular*.
- Sarriá, C.A., Moreno, A.L., 1993. Mira, (Ed.) *Dieta española. Dieta Mediterránea.*, pp. 11-65.
- Schaefer, E.J., Lamon-Fava, S., Jenner, J.L., Mcnamara, J.R., Ordovas, J.M., Abolafia, J.M., 1994. Lipoprotein(a) Levels and Risk of Coronary Heart Disease in Men. *JAMA*. (271), 999-1003.
- Scherr, P.A., LaCroix, A.Z., Wallace, R.B., Berkman, L., Curb, J.D., Cornoni-Huntley, J., Evans, D.A., Hennekens, C.H., 1992. Light to moderate alcohol consumption and mortality in the elderly. *J Am Geriatr.Soc.* (40), 651-657.
- Serafini, M., Ghiselli, A., Ferro-Luzzi, A., 1994. Red wine, tea, and antioxidants. *Lancet*. (344), 626
- Serra, M.L., Aranzeta, B.J., Mataix, V.J., 1995. Hábitos alimentarios y consumo de alimentos en España. *Dieta Mediterránea*. In: Masson, (Ed.) *Nutrición y salud pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones.*, pp. 303-310.
- Serra, M.L., Ribas, L., Tresserras, R., Negro, J., Salleras, L., 1995. How could changes in diet explain changes in coronary heart disease mortality in Spain? The Spanish paradox. *Am J Clin Nutr.* (61), 1351S-1359S.
- Sgalagli, G.P., Valoti, M., Gorelli, B., Fusi, F., Palmi, M., Mantovani, P., 1993 Calcium antagonist and antiperoxidant properties of some hindered phenols. *Br.J.Pharmacol.* (110), 369-377.

- Sharpe, P.C., McGrath, L.T., McClean, E., Young, I.S., Archbold, G.P., 1995. Effect of red wine consumption on lipoprotein (a) and other risk factors for atherosclerosis. *QJM.* (88), 101-108.
- Simons, L.A., McCallum, J., Friedlander, Y., Simons, J., 1996. Alcohol intake and survival in the elderly: a 77 month follow-up in the Dubbo study [see comments]. *Aust.N.Z.J.Med.* (26), 662-670.
- Soleas, G.J., Diamandis, E.P., Goldberg, D.M., 1997. Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone? *Clin.Biochem.* (30), 91-113.
- Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C., Speizer, F.E., Hennekens, C.H., 1988. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N.Engl.J.Med.* (319), 267-273.
- Stampfer, M.J., Sacks, F., Salvini, S., Willett, W., Hennekens, C.H., 1991. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins and the risk of myocardial infarction. *N.Engl.J.Med.* (325), 373-381.
- Stavric, B., 1994. Role of chemopreventers in human diet. *Clin.Biochem.* (27), 319-332.
- Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T.E., Khoo, J.C., Witztum, J.L., 1989. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N.Engl.J.Med.* (320), 915-923.
- Stephens, N.G., Parsons, A., Schofield, P.M., Kelly, F., Cheeseman, K., Mitchinson, A., 1996. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet.* (347), 781-786.
- Suh, I., Shaten, B.J., Cutler, J.A., Kuller, L.H., 1992. Alcohol use and mortality from coronary heart disease: the role of high-density lipoprotein cholesterol. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Ann.Intern Med.* (116), 881-887.
- Swanson, C.A., Wilbanks, G.D., Twiggs, L.B., Mortel, R., Berman, M.L., Barrett, R.J., Brinton, L.A., 1993. Moderate alcohol consumption and the risk of endometrial cancer. *Epidemiology.* (4), 530-536.
- Thorton, J., Symes, C., Heaton, K., 1983. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet.* (2), 819-822.
- Tjonneland, A., Gronbaek, M., Stripp, C., Overvad, K., 1999. Wine intake and diet in a random sample of 48763 Danish men and women. *Am.J.Clin Nutr.* (69-1), 49-54.
- Toussaint-Samat, M., 1987. *Historia natural y moral de los alimentos. El aceite, el pan y el vino*, Madrid.
- Trichopoulou, A., Kouris-Blazos, A., Vassilakou, T., Gnardellis, C., Polychronopoulos, E., Venizelos, M., Lagiou, P., Wahlqvist, M.L., Trichopoulos, D., 1995. Diet and survival of elderly Greeks: a link to the past. *Am.J.Clin.Nutr.* (61), 1346S-1350S.
- Trichopoulou, A., Lagiou, P., Trichopoulos, D., 1994. Traditional Greek diet and coronary heart disease. *J.Cardiovasc.Risk.* (1), 9-15.
- Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Amooyel, P., Arvier, D., Rajakangas, A.-M., 1994. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation.* (90), 583-612.

- Válimáki, M., Laitinen, K., Ylikhari, R., 1991. The effect of moderate alcohol intake on serum apolipoprotein A-I containing lipoproteins and lipoprotein (a). *Metabolism*. (40), 1168-1172.
- Vogt, E., Jakob, L., Lemperle, E., Weiss, E., 1985. *El vino. Obtención, elaboración y análisis.*, 2 edn.
- Wantke, F., Gotz, M., Jarisch, R., 1994. The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for food intolerance. *Allergy Proc.* (15), 27-32.
- Weindruch, R., 1996. Restricción calórica y envejecimiento. *Investigación y Ciencia* 12-19.
- White, I.R., 1996. The cardioprotective effects of moderate alcohol consumption. *BMJ*. (312), 1179-1180.
- Whitehead, T.P., Robinson, D., Allaway, S., Syms, J., Hale, A., 1995. Effect of red wine ingestion on the antioxidant capacity of serum. *Clin.Chem.* (41), 32-35.
- Willett, W.C., Sacks, F., Trichopoulou, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E., Trichopoulos, D., 1995. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am.J.Clin.Nutr.* (61), 1402S-1406S.
- Wilson, P.W., Abbott, R.D., Castelli, W.P., 1988. High density lipoprotein cholesterol and mortality-the Framingham study. *Arteriosclerosis*. (8), 731-741.
- Woodward, M., Tunstall-Pedoe, H., 1995. Alcohol consumption, diet, coronary risk factors, and prevalent coronary heart disease in men and women in the Scottish heart health study. *J.Epidemiol.Community.Health*. (49), 354-362.
- Yuan, J.M., Ross, R.K., Gao, Y.T., Henderson, B.E., Yu, M.C., 1997. Follow up study of moderate alcohol intake and mortality among middle aged men in Shanghai, China. *BMJ*. (314), 18-23.
- Zamora, F., Luengo, G., Margalef, P., Magriña, M., Arola, L., 1995. Efecto del sangrado sobre el color y la composición en compuestos fenólicos del vino tinto. *Servi* 1353-1357.
- Zloch, Z., 1996. [The role of dietary plant polyphenols in health maintenance]. *Cas.Lek.Cesk.* (135), 84-88.