



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
VINO Y SALUD: La paradoja francesa**

Autor: Felipe Víctor Castro Rodríguez

Tutor: Araceli Redondo Cuenca

Convocatoria: 14/07/2016

## INDICE

<b>RESUMEN</b>	2
<b>INTRODUCCIÓN</b>	2
<b>OBJETIVOS</b>	3
<b>METODOLOGÍA</b>	3
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	3
<b>1. Historia de la <i>paradoja francesa</i> a través de estudios epidemiológicos</b>	3
1.1 Estudio de los 7 países de Ancel Keys (1970): Establecimiento del triángulo grasa saturada - colesterol plasmático - enfermedad coronaria	3
1.2 El estudio MONICA (1980-1990): Revelación de la <i>paradoja francesa</i>	4
1.3 Estudio de S.Renaud y M.Lorgeril (1992) y Vino, Alcohol, Plaquetas, <i>paradoja francesa</i> y enfermedad coronaria	6
<b>2. Causas hipotéticas de la <i>paradoja francesa</i></b>	6
2.1 El vino	6
2.2 Dieta mediterránea	14
2.3 Factores genéticos	15
2.4 Una hipótesis reciente: la metabolómica del queso	15
2.5 Impacto del colesterol de la dieta en el colesterol plasmático	16
<b>CONCLUSIONES</b>	16
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	17

## RESUMEN

El vino ha estado presente en la historia del hombre desde hace más de 5000 años. En la actualidad se considera como una parte importante de la dieta mediterránea que comparten países como Francia, Italia, España, Grecia y Portugal, así como Chile y Argentina del continente americano. En los años setenta, el mensaje de prevención de las enfermedades coronarias de los Estados Unidos trataba de disuadir del consumo de tabaco, alcohol y alimentos ricos en grasa saturada y muy calóricos. Francia, caracterizada por consumos altos de vino, grasa saturada y niveles similares de colesterol que los Estados Unidos y Gran Bretaña tenía paradójicamente una mortalidad por enfermedad coronaria baja: a este hecho se le dió el nombre de “*paradoja francesa*”. El estudio MONICA de la Organización Mundial de la Salud examinó las estadísticas de la mortalidad francesa, y fue parecida a la registrada en Japón o China, y muy alejada de la de Estados Unidos y Gran Bretaña. Como posibles causas destacaban además de factores dietéticos, factores ambientales, sociales y genéticos. Desde las conclusiones de este estudio MONICA, otros demostraron el efecto beneficioso del consumo moderado de vino. Se han sugerido razones tanto a nivel bioquímico como molecular en la protección de las enfermedades cardiovasculares: cambios en el metabolismo lipídico y homeostasis, efectos antioxidantes, vasodilatación arterial por óxido nítrico, inducción de la expresión de proteínas protectoras, sensibilidad a insulina y bajos niveles de marcadores inflamatorios.

## INTRODUCCIÓN

Al vino, que ha estado presente en la historia del hombre desde hace miles de años, se le ha atribuido siempre un cierto carácter curativo. De hecho, en la antigua Grecia y en Roma se le tenía en gran consideración por sus cualidades terapéuticas y por ser beneficioso para la salud. En la Edad Media los monjes lo utilizaban junto con plantas medicinales para curar ciertos males, y en el Renacimiento numerosas recetas médicas contenían plantas maceradas en vino con acción antiséptica para el tratamiento de procesos infecciosos. Así pues, hasta la década de los años 60 el vino estaba considerado como un alimento más muy arraigado en la cultura mediterránea<sup>1</sup>. “La Ley de la Viña y el Vino” (Ley 24/2003, de 10 de Julio) lo define como “*un alimento natural obtenido exclusivamente por fermentación alcohólica total o parcial de uva fresca, estrujada o no o de mosto de uva*”. Desde los años 70 varios estudios han demostrado el impacto beneficioso del consumo moderado de vino sobre las enfermedades cardiovasculares. Estudios epidemiológicos han puesto en evidencia un hecho nutricional, la *paradoja francesa*, que se define como la observación de una más baja mortalidad por enfermedades coronarias en la población francesa comparando con otros países europeos a pesar del consumo de una dieta rica en colesterol y grasas saturadas. ¿Qué estudios epidemiológicos pusieron de manifiesto la *paradoja francesa*? ¿Cuáles son los compuestos del vino responsables del efecto protector frente a las enfermedades coronarias y del aumento de la longevidad? ¿Existe diferencia en las propiedades cardiosaludables de los distintos tipos de vinos? ¿Podría atribuirse al vino francés propiedades diferentes a los consumidos en los demás países del estudio? ¿Qué otras hipótesis han sido propuestas para explicar la *paradoja francesa*?

## OBJETIVOS

Definir la *paradoja francesa* y detallar los estudios epidemiológicos que han puesto de manifiesto este hecho nutricional. Señalar los compuestos cardiosaludables del vino como responsables de la *paradoja francesa*. Describir los efectos tóxicos del alcohol etílico. Determinar otros factores como posibles responsables también de la *paradoja francesa*.

## METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica. Búsqueda de palabras claves en buscadores Google Académico y Pub Med: vino y salud, paradoja francesa, French Paradox, Ancel Keys, Dieta mediterránea, Estudio de los Siete Países, Ancel Keys, Estudio MONICA, OMS, Renaud and De Lorgeril, TMAO, Cardiovascular Disease, Coronary Disease, Mukama et al., Roger Corder, Polifenoles, Tannat, Negrette, Carbernet Sauvignon.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1. Historia de la *paradoja francesa* a través de estudios epidemiológicos

#### 1.1 Estudio de los 7 países de Ancel Keys (1970): Establecimiento del triángulo grasa saturada - colesterol plasmático - enfermedad coronaria

Ancel Keys (1904-2004), fisiólogo de Minneapolis, se interesó a partir de 1948 por los efectos de la dieta en el colesterol sanguíneo. Es el principal autor del **Estudio de los Siete Países**, el cual sirvió para confirmar la hipótesis de que la composición de la dieta es uno de los factores más importantes en la regulación del colesterol en la sangre y, a su vez, que las elevaciones de éste con dietas ricas en grasas saturadas se asocian de forma causal con la arteriosclerosis y el infarto de miocardio. Las repercusiones de estos resultados le llevaron a postular la “**hipótesis dieta-lípidos-corazón**”<sup>2</sup>. Estudió la mortalidad por enfermedad coronaria midiendo los 3 factores de riesgo, tabaco, presión sanguínea y colesterol plasmático, en cohortes de 7 países distintos: Estados Unidos, Japón, Finlandia, Holanda, Italia, Yugoslavia y Grecia. El consumo de tabaco y la presión sanguínea se correlacionaron menos con la enfermedad coronaria ( $r < 0,84$ ) que los niveles de colesterol plasmático ( $r = 0,84$ )<sup>3,4</sup>. Por lo tanto se estableció un **triángulo** que relacionaba la proporción de calorías provenientes de **grasa saturada colesterol plasmático** y **enfermedad coronaria**. A mayor ingesta de grasa saturada, mayor colesterol plasmático, mayor de riesgo de enfermedad coronaria. Una de las razones por la cual el estudio de los siete países es importante en la historia de la *paradoja francesa* es el establecimiento de la relación entre colesterol plasmático, ingesta de grasa saturada y enfermedad coronaria, pero Francia, Alemania y Gran Bretaña no fueron parte del estudio por dar resultados anómalos. Francia fue excluida por dar datos anómalos que en la época fueron considerados como errores. La situación francesa volvió a ser más paradójica a partir de los años 1970.<sup>5</sup>

## 1.2 El estudio MONICA (1980-1990): Revelación de la *paradoja francesa*

Aparentemente, el primer informe científico que mencionó la *paradoja francesa* como hecho nutricional fue publicado en 1981 en una revista científica francófona por Richard et al.<sup>6</sup>, tras el informe de la incidencia de insuficiencia coronaria en una cohorte presente en el estudio Prospectivo de París I. La *paradoja francesa* se puede definir como el hecho nutricional por el cual la población francesa presenta una mortalidad por **enfermedad coronaria más baja de Europa** a pesar de una dieta **alta en grasa saturada**, colesterol y alcohol. Planteó nuevas preguntas: ¿los mensajes de prevención de enfermedad coronaria de los años 70 (no ingerir grasa saturada, disminuir alcohol y no fumar) son equivocados? ¿Existen en Francia factores de protección contra la enfermedad coronaria otros que el ejercicio físico y el colesterol HDL? ¿Se tiene que seguir atribuyendo al alcohol un efecto únicamente perjudicial? ¿Tenemos que seguir considerando los resultados de la baja mortalidad por enfermedad coronaria de la población francesa como errores?<sup>5</sup>.

### 1.2.1 Objetivos y estructura administrativa

El estudio (o proyecto) **MONICA** del inglés *MONItoring trends and Determinants un Cardiovascular Disease*, seguimiento de las tendencias y determinantes de la enfermedad cardiovascular, fue una colaboración multinacional de 38 poblaciones de 21 países (37 según algunos autores) entre los años 1979 y 1990 (el estudio finalizó en 2002). El objetivo del estudio MONICA era determinar todos los **incidentes coronarios** en grupos de edad de 25 a 64 años en ambos sexos durante 10 años y estudiar los determinantes para impulsar la prevención. Los factores de riesgos coronarios tomados en cuenta fueron: tabaquismo, hipertensión arterial, concentración de colesterol, talla, peso y cintura.

### 1.2.2 Resultados e interpretación del estudio MONICA

-Resultados: Los datos de mortalidad del estudio MONICA fueron extraídos de las estadísticas oficiales de cada centro. Las 4 causas de mortalidad eran: **enfermedad coronaria, parada cardíaca, otras enfermedad cardiovasculares y no cardiovasculares**. En todas las poblaciones, los varones presentaron tasas de mortalidad más alta que mujeres.<sup>7</sup> La *tabla 1* presenta la media los eventos de enfermedad coronaria desde el principio de los años 1990 para 3 poblaciones francesas Lille, Strasbourg y Toulouse comparándolos con *North Karelia* (Finlandia), *Glasgow* (Gran-Bretaña), *Bremen* (Alemania), comunidades californianas cerca de la universidad de *Stanford* (Estados Unidos).

HOMBRES	
Población	Enfermedad coronaria anual(/100 000)
Lille	290
Strasbourg	270
Toulouse	226
N Karelia	697
Bremen	365
Glasgow	744
Stanford	349
MEDIA	401
MUJERES	
Población	Enfermedad coronaria anual(/100 000)
Lille	63
Strasbourg	54
Toulouse	35
N Karelia	125
Bremen	92
Glasgow	269
Stanford	116
MEDIA	98

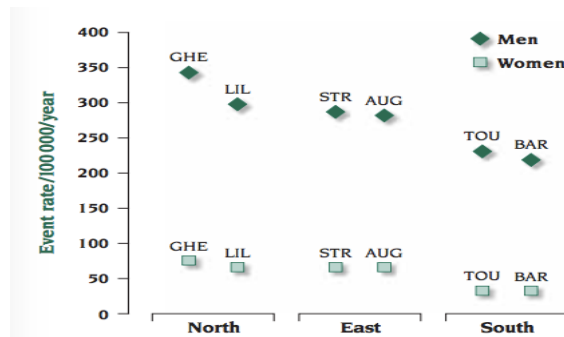
*Tabla 1: Enfermedad coronaria en el rango de edad 35-63 años en población WHO MONICA entre 1990 y 1995. Fuente: WHO MONICA Project*

-**Interpretación:** Las estadísticas demuestran que a pesar que los franceses consumían grandes cantidades de grasa animal (*foie gras*, paté, queso, carne roja...) tenían baja mortalidad por enfermedad coronaria. La *paradoja francesa* debe su nombre a que entra en contradicción con la “Ortodoxia” de los años 70 es decir, lo que se pensaba cierto en los años 70 acerca de la relación causal entre altos niveles de colesterol y enfermedad coronaria.

### 1.2.3 Errores de interpretación de la *paradoja francesa*

#### 1.2.3.1 *¿Paradoja francesa o paradoja mediterránea ? El gradiente Norte-Sur*

Centrándonos en los valores de las muertes por enfermedad coronaria de las 3 ciudades francesas se hicieron hipótesis geográficas acerca de las diferencias que presentaban: Lille esta en el Norte, más cerca de Gran Bretaña, Estrasburgo junto a Alemania, más cerca de Finlandia, y Toulouse próximo a cerca de Catalunya que también tiene muy bajos niveles de muertes por enfermedad coronaria<sup>8,9,10,11</sup>. La *gráfica 1* revela que la localización geográfica en términos de latitud norte-sur parece tener más importancia que la pertenencia a un determinado país u otro<sup>12</sup>. Este hecho deja planteada la existencia de un **gradiente norte sur** según el cual la mortalidad por enfermedad coronaria va disminuyendo geográficamente del norte al sur de Europa y no solo se dan bajas tasas de mortalidad para Francia. Por ello, algunos autores no hablan de *paradoja francesa* sino de “**paradoja mediterránea**”.



*Gráfica 1: Media edad estandarizada anual de muertes en población MONICA (/100000) en ciudades francesas con ciudades de otros países más próximas geográficamente. GHE= Ghent (Bélgica), LIL=Lille (Francia), STR=Strasbourg (Francia), AUG=Augsburg (Alemania), TOU =Toulouse (Francia), BAR=Barcelona (España).*

#### 1.2.3.2 *Estimación de la ingesta de grasa*

La pobreza de criterios de diagnóstico para clasificar si un país tiene una dieta baja o alta en grasa saturada es otro ejemplo de errores de interpretación. La *tabla 2* muestra que la ingesta de grasa de Francia respecto a otros países europeos clasificados como países con alta ingesta de grasa, es parecida a ellos incluso más baja<sup>13</sup>. Este hecho permite despreciar todo tipo de afirmaciones acerca de la *paradoja francesa* que mencionaban Francia como

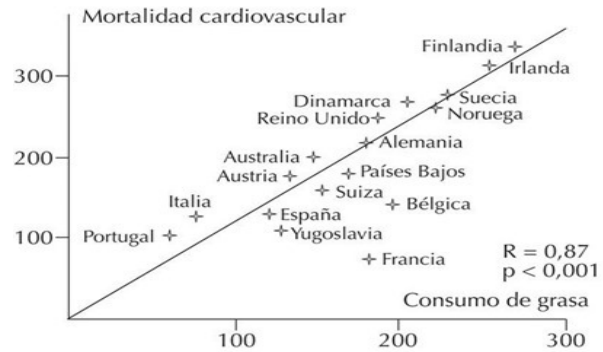
	<u>Grasa</u> <u>(g/día)</u>
Finlandia	110
Dinamarca	122
Alemania	122
<b>Francia</b>	<b>100</b>

país en el que la ingesta de grasa saturada es la más alta de Europa.

*Tabla 2: Media de la ingesta de grasa (g/día) medida en varones de 45-64 años en varios centros MONICA entre 1983 y 1989*

### 1.3 Estudio de S. Renaud y M. Lorgeril (1992) y Vino, Alcohol, Plaquetas, paradoja francesa y enfermedad coronaria

**Serge Renaud** (Universidad de Burdeos) es conocido por ser el padre de la *paradoja francesa* y pionero de la difusión de los efectos beneficiosos del vino para la salud. En uno de sus estudios cuya muestra fueron 36.250 personas, uno de sus resultados fue que las personas que bebían vino en cantidades moderadas, incluyendo los que tenían un nivel elevado de colesterol, reducían entre un 30% y 40% el riesgo de morir por episodios cardiovasculares. Este estudio relaciona la mortalidad cardiovascular en Europa con el consumo de grasa. En la gráfica 1, se representa el consumo de grasa respecto a



Gráfica 1: Mortalidad cardiovascular relacionado con el consumo de grasa en varios países europeos

la mortalidad cardiovascular en países consumidores de alcohol <sup>14</sup>. Esta gráfica muestra la relación entre tasa de **mortalidad cardiovascular estandarizada** por edad para hombres y mujeres y **consumo diario de grasa** en países con consumo de vino. En **Francia** se observa una baja tasa de mortalidad cardiovascular comparada con otros países anglosajones con consumo similar de grasa en la dieta <sup>15</sup>.

## 2. Causas hipotéticas de la *paradoja francesa*

### 2.1 El vino

¿Por qué surge el interés por desvelar la influencia del vino sobre las enfermedades cardiovasculares en sujetos cuya ingesta de grasas saturadas es elevado? Desde un punto de vista alimentario, la población francesa se caracteriza por:

- Elevado consumo de grasas saturadas, debido a la ingesta de queso, mantequilla, cerdo, *foie gras*. La FAO (2002), determinó que un francés consumía 108 gramos/día de grasas de origen animal.

- De acuerdo al Observatorio Español del Mercado del Vino, Nov 2013, sitúa el consumo de vino en la población francesa en un 47,7lt/per cápita/ año.

Clasificación	Países	Litros de vino per cápita / año
1	Luxemburgo	50,7
2	Francia	47,7
3	Portugal	42,5
4	Italia	37,1
5	Croacia	34,4
6	Eslovenia	33,1

Tabla 5: Consumo de vino per cápita en Luxemburgo, Francia, Portugal, Italia, Croacia, Eslovenia.

Fuente: FAO 2002

### 2.1.1 Compuestos asociados a la cardioprotección

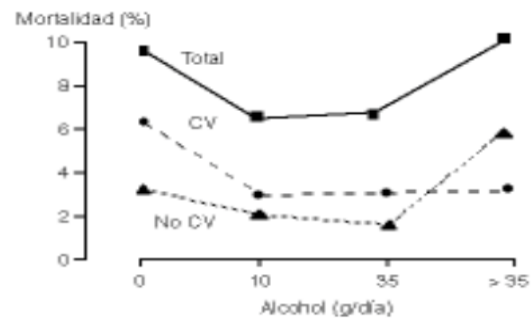
El vino se ha clasificado como alimento funcional debido a que contiene compuestos que ejercen efectos beneficiosos para la salud humana que van más allá de la nutrición (Díaz Gálvez, 2011). Contiene más de 500 compuestos provenientes de las uvas y algunos productos metabólicos derivados de la fermentación. Dentro de ellos: azúcares (glucosa y fructosa), ácidos (ácido málico, tartárico, acético), ésteres (formados por reacción entre el alcohol y los ácidos, compuestos fenólicos, compuestos inorgánicos (potasio en mayor medida). Muchos de los nutrientes están en muy bajas concentraciones y algunos en proporción más alta, hasta los 100 mg/L como es el alcohol, los ácidos orgánicos, los azúcares y el glicerol. Dentro de estos compuestos, la acción vasoprotectora y cardioprotectora del vino se debe al **etanol** y **compuestos no etanólicos (polifenoles)**.

#### 2.1.1.1 Alcohol etílico

El alcohol etílico está en una concentración de **10 a 14%**. Es crucial para la estabilidad, y propiedad organolépticas del vino. Además tiene un papel en la extracción de pigmentos y taninos del hollejo durante la fermentación <sup>16</sup>.

##### 2.1.1.1.1 Toxicología del alcohol etílico y dosis recomendada de vino

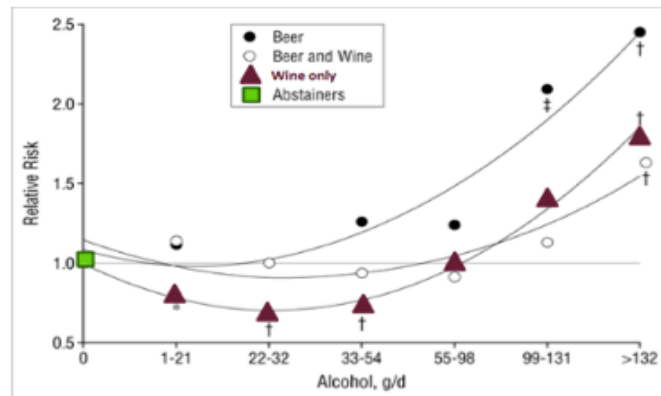
La relación inversa entre el consumo moderado de alcohol y la incidencia de enfermedad coronaria está bien establecida. Numerosos estudios han demostrado que los varones y las mujeres que beben una o dos bebidas diarias (10-30 g de alcohol) tienen un riesgo más bajo de enfermedad coronaria, sobre todo respecto a los abstemios. Mukamal et al. (2003), realizaron estudios ecográficos de las arterias carótidas internas y común y observaron que la relación entre progresión de la arteriosclerosis subclínica y el consumo de alcohol seguía una curva con **forma de "U"** <sup>17</sup>. Por encima de este límite, la mortalidad cardiovascular es aún inferior a la de los no bebedores, pero aumenta la mortalidad por otras causas y el consumo excesivo de alcohol incrementa la mortalidad global y la mortalidad debida a enfermedades cardiovasculares. Cada tipo de bebida alcohólica tiene muchos componentes no alcohólicos. El vino es el mejor estudiado y se ha encontrado que los consumidores habituales de vino con las comidas tienen una actividad antioxidante en el suero superior a la observada en otros individuos que no beben vino.



*Gráfica 2: Mortalidad por causas cardiovasculares y no cardiovasculares (no CV) durante 10 años (ajustada por edad de los 40 a los 65 años en porcentaje respecto a la mortalidad total de la población) en relación con el consumo diario estimado de alcohol (en gramos)*

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que un consumo de 10 a 40 g de alcohol por día representaba una protección frente a enfermedad coronaria (*Northern California Health Care Program* de Klatsky et al.) Uno de los más conocidos es el “**Estudio Danés**” (del inglés Danish Study) que fue conducido en 24000 hombres y mujeres que vivían en Copenhague. Se estudió al efecto de la ingesta de uno a tres vasos de alcohol (cerveza o vino) por día sobre la enfermedad coronaria. Se demostró que los sujetos con consumo moderado de vino tenían un riesgo más bajo de desarrollar enfermedad cardiovascular y cerebrovascular que los que consumían cerveza o alcoholes espirituosos.

*Gráfica 2 : Estudio Danés: riesgo relativo de desarrollar enfermedad cardiovascular y cerebrovascular en no consumidores, consumidores del consumo de cerveza, cerveza y vino y solo vino*



Para que el vino pueda ejercer su acción cardioprotectora, son importantes tanto la dosis como los hábitos de consumo. Para ello, hay que **beber moderadamente y habitualmente**. Como un litro (1.000 ml) de vino de 12 grados (12% de alcohol) contiene 120 ml de alcohol etílico, y puesto que la densidad del alcohol es aproximadamente de 0,8 g/l, el litro de vino contiene  $0,8 \times 120 = 96$  gramos de alcohol puro. Consecuentemente, la dosis ideal es decir la que participa a una disminución del riesgo de enfermedad coronaria y cardiovascular es de **12-25 g/día** lo que equivale a **1 vaso** para las **mujeres** y **2 vasos** de vino para **varones** (siendo el vaso de vino de 100 mL y el vino de 12 grados).

Es difícil recomendar una ingesta exacta debido a que la metabolización del etanol depende del metabolismo de cada uno, el sexo, la edad, el peso, la talla y la historia médica. Solo se ha demostrado que aproximadamente por encima de 30g de alcohol (lo que equivale a partir de tres vasos de vinos para hombres y dos para mujeres la dosis vuelve a ser demasiado alta y entorno a los **40-50 g** (aproximadamente 4 vasos de vino) empieza el riesgo.

Además diversos estudios han observado que los países con gran consumo esporádico de alcohol los fines de semanas presentaban proporcionalmente mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular y coronaria durante o inmediatamente después del fin de semana<sup>18,19</sup>.

2.1.1.1.2 Acciones beneficiosas del alcohol

<u>Acción cardioprotectora</u>	
<b>↑ δ-εPKC ( Delta y épsilon Proteínas kinasas C)</b>	Las isoformas de la PKC protegen el corazón frente al daño isquémico. El consumo de etanol (concentración entre 2,5% a 36% v/v en agua) después de 10 min tras la administración, activa la isoforma δ de la PKC que induce posteriormente a la ε en proceso mas lento de 60 min a través de la activación de receptor de adenosina <sup>20</sup> .
<b>↑ AGω-3</b>	se ha demostrado que la ingesta moderada de alcohol aumentaba los niveles de EPA (ácido eicopentaenoico) y DHA (ácido docosahexaenoico) que por naturaleza están asociados a una reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria.
<b>↑ HSP70</b>	Esta inducción se debe al estrés oxidativo producido por el etanol sobre los cardiomiocitos que en consecuencia induce la síntesis de proteínas cardioprotectoras como la proteína de choque térmico HSP 70(Heat-Shock Protein 70) <sup>21</sup> .
<b>↓ apoptosis</b>	Esta disminución se debe a que el etanol activa una cascada de transcripción activadora de los genes proapopticos JNK-1 o c-Jun que en respuesta potencian un señal de sobrevivencia celular <sup>22</sup> .
<u>Acción vasoprotectora</u>	
<b>↓ ácidos grasos libres, glicerol</b>	A cantidades moderadas, por aumento del acetato que inhibe la lipólisis (a cantidades elevadas produce aumento de lipólisis por liberación previa de catecolaminas, aumento de triglicéridos, VLDL y quilomicrones)
<b>↑ HDL</b>	a través de un mecanismo desconocido pero que puede estar relacionado con la disminución de la actividad de la proteína transferidora de colesterol (PTEC).
<b>↓ Coagulación</b>	Varios estudios han demostrado que el alcohol aumenta la actividad del t-PA e inhibe al antígeno PAI-1 en las células epiteliales vasculares humana
<b>↓ Agregación plaquetaria</b>	El alcohol inhibe la secreción de gránulos y la formación de tromboxano A2. El alcohol inhibe igualmente la agregación plaquetaria inducida por ADP, mediante el bloqueo de la actividad de la FLA2. Este fenómeno retrasa la coagulación sanguínea y entonces la formación del trombo que obstruiría la arteria.

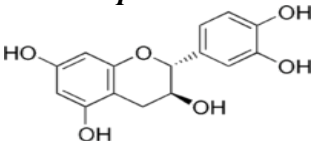
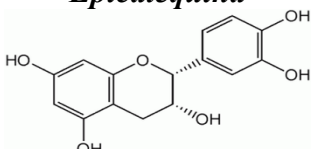
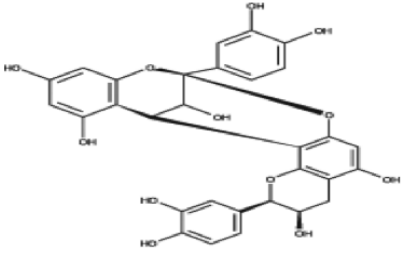
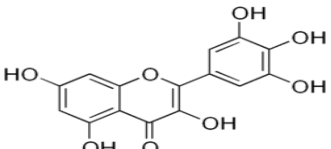
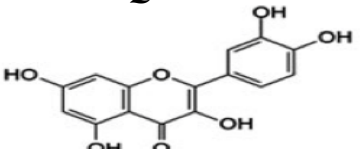
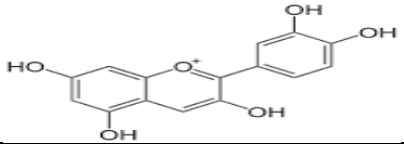
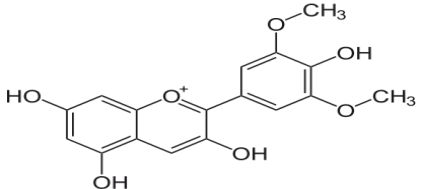
### 2.1.1.2 Polifenoles

La mayoría de los compuestos fenólicos del vino provienen de la uva (en la piel, especialmente en las células epidérmicas, en las semillas y en la pulpa) salvo algunos como el tirosol que se forman durante el proceso de fermentación o algunos que se forman durante el envejecimiento en madera. La cantidad y calidad de polifenoles depende, principalmente, de la variedad de la vid, del clima, del terreno y de las prácticas de cultivo, temperatura, tiempo de contacto del mosto con la piel y las pepitas, prácticas de remontaje y mezclado, concentración de etanol, pH, y procedimientos de prensado de la uva (Infante, 1997). La concentración total de compuestos polifenólicos en el vino varía entre **1,80 y 4,06 g/L** expresados en ácido gálico<sup>23</sup>.

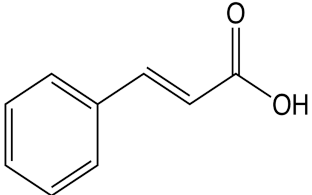
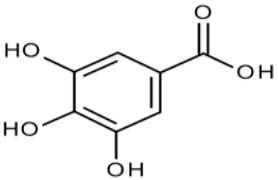
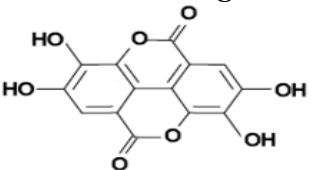
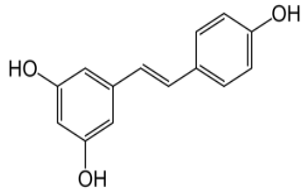
#### 2.1.1.2.1 Acciones beneficiosas de los polifenoles

<i>Acción cardioprotectora</i>	
<b>↓ apoptosis</b>	Se ha demostrado que uvas rojas liofilizadas tienen acción antiinflamatoria; disminuyen la activación del factor nuclear NF-kB por el colesterol LDL oxidado y otras especies reactivas del oxígeno (ROS), factor responsable de la activación de citoquinas proinflamatorias TNF- $\alpha$ e IL-6. <sup>24</sup>
<b>↑ GSH</b>	En un estudio reciente de Toufetskian y col- <sup>25</sup> que analizaron el efecto de una dieta rica en antocianinas en ratas, se detectó que los niveles de glutatión estaban aumentando a nivel miocárdico; este efecto se asocia a una reducción de la vulnerabilidad a isquemia.
<b>↑ Quelación Fe</b>	Este efecto se debe a un tipo de flavonoides, lo que impide el desarrollo de radicales libres.
<b>↑ HO-1 (HSP32)</b>	Este efecto es debido al resveratrol. La HO-1 (heme oxigenasa -1) es la primera enzima de la ruta catabólica del grupo hemo en biliverdina, hierro y monóxido de carbono. Se ha demostrado que la producción de CO y biliverdina son un importante protector contra la isquemia miocárdica.
<i>Acción vasoprotectora</i>	
<b>↓ Oxidación LDL</b>	La concentración sanguínea de polifenoles puede afectar a la susceptibilidad de las LDL y la Lp(a) a la oxidación. Ya que se cree que la oxidación de las lipoproteínas es un prerrequisito para el reconocimiento de estas partículas por el receptor <i>scavenger</i> de los macrófagos, un valor disminuido de sustancias que protegen contra la oxidación puede incrementar el riesgo ateroesclerótico
<b>Otras</b>	↑ NO, ↓ET-1, ↑ función endotelial, ↓ formación plaquetaria, ↓ progresión plaquetaria, ↓ agregación plaquetaria, ↓ inflamación

2.1.1.2.2 Polifenoles Flavonoides

<b><u>Flavanoles</u></b>	<p><b>Catequina</b></p> 	<p>Color amarillo. Proviene de la hidrólisis de procianidinas. Inhiben la oxidación de las LDL, siendo aún más efectiva que la vitamina E (Frankel, 1993).</p>
	<p><b>Epicatequina</b></p> 	
<b><u>Taninos condensados</u></b>	<p><b>Procianidina y prodelfidina</b></p> 	<p>Colores amarillo. Los dímeros y trímeros de la catequina son aislados de la pepa de uva, presentan un porcentaje relativo de inhibición de la oxidación de las LDL similar (80-85%), algo menor (51-68%) y menor (36,5%) que el monómero de catequina (83%) (Teissedre, 1997).</p>
<b><u>Flavonoles</u></b>	<p><b>Miricetina</b></p> 	<p>Color amarillo. La miricetina y la quercetina se encuentran libres o conjugadas; la proporción de flavonoles libres varía entre un 20% y un 50% del total.</p>
	<p><b>Quercetina</b></p> 	
<b><u>Antocianidinas</u></b>	<p><b>Cianidina</b></p> 	<p>Color rojo azulado. Son las principales responsables de su color. Es la fracción polifenólica del vino con capacidad de inhibir especies reactivas y agregación del oxígeno mas alta (Ghiselli y col,1998)</p>
	<p><b>Malvidina</b></p> 	

## 2.1.2.2.3 Polifenoles no Flavonoides

<p><u>Ácidos cinámicos</u></p>	<p><b>Ácido cinámico</b></p> 	<p>Incoloros. Los ácidos cafeíco y ferúlico podrían jugar un papel anticarcinogénico. Las LDL oxidadas son tóxicas para las células endoteliales en cultivo, induciendo la muerte celular o apoptosis. Los ácidos cinámicos son capaces de prevenir, de una manera dosis dependiente, la muerte de estas células inducida por las LDL oxidadas. Poseen un efecto protector a través de un mecanismo indirecto, impidiendo la oxidación de las LDL, y por una vía directa a nivel celular, inhibiendo el aumento de calcio intracelular provocado por las LDL oxidadas (Vieira, 1998)</p>
<p><u>Ácidos fenólicos</u></p>	<p><b>Ácido gálico</b></p> 	<p>Incoloros. Proviene principalmente de la hidrólisis de los taninos condensados presentes en la piel y en las semillas de las uvas (galotaninos). Es antioxidante y además se le ha demostrado actividad antimutagénica utilizando el test de Ames (Hour, 1999) y presenta acción protectora sobre el daño hepático inducido por tetracloruro de carbono (Kanai, 1998).</p>
	<p><b>Ácido elágico</b></p> 	<p>Incoloros. Procede la madera o de la adición de taninos enológicos (elagitaninos)</p>
<p><u>Estilbenos</u></p>	<p><b>Resveratrol</b></p> 	<p>Incoloros. Modula la actividad NF-κB/AP-1, activa los receptores de adenosina A1 y A2, Activa los canales de potasio ATP dependientes, Activa la PKC, potencia la señal MAPK, reduce la isquemia y el daño por reperfusión, disminuye las arritmias ventriculares. Potencia la actividad redox, activa HO-1, inhibe la peroxidación del colesterol LDL, potencia señales de supervivencia a través de la vía PI3/Akt.</p>

## 2.1.2 Diferencia entre los tipos de vinos y variedades de uva

### 2.1.2.1 Diferencia vino blanco/tinto

Los estudios de cuantificación y caracterización de los distintos compuestos fenólicos en vino tinto y blanco muestran que éstos están más concentrados en el vino tinto. La riqueza y la composición de los flavonoides del vino dependen de numerosos factores. Primero, el terroir, que abarca el tipo de suelo (calcáreo, carbonoso, volcánico, arenoso, etc), el clima (macroclima, mesoclima, microclima y microclima de la canopia) y el terreno (pendientes, barreras naturales contra el viento, espejos de agua, etc).

	Vino blanco		Vino tinto	
	<6 meses	> 1 año	< 6 meses	> 2 años
<b>Flavonoides</b>	<20%		>85%	
Flavonoles	25	15	200	100
Proantocianidinas	20	25	750	1000
Flavonoles	-	-	100	100
Antocianinas	-	-	400-1000	90
<b>TOTAL</b>	<b>45</b>	<b>40</b>	<b>1500</b>	<b>1365</b>
<b>No Flavonoides</b>				
Acidos cinámicos	154	130	165	60
Acidos benzoicos	10	15	60	60
Taninos hidrolizables	0	100	0	250
Estilbenos	0,5	0,5	7	7
<b>TOTAL</b>	<b>165</b>	<b>246</b>	<b>232</b>	<b>377</b>
<b>TOTAL FENOLES</b>	<b>210</b>	<b>286</b>	<b>1732</b>	<b>1742</b>

Tabla 6 : Composición fenólica de vinos (mg/L)

El terroir es un concepto importante

en la elaboración de vino. Vinos elaborados con la misma cantidad de las mismas uvas, mediante el mismo método, pueden variar en cuanto a sabor y características. Además son importantes la variedad de uva, el tipo de vino, clima y terreno, cosecha temprana o tardía, procedimientos de prensado de la uva, tiempo de contacto de la uva estrujada con el hollejo y las pepitas (vino tinto o rosado), método de clarificación, tipo de madera en la crianza, duración de la conservación en bodega o en botella, etc<sup>26,27</sup>.

### 2.1.2.2 Diferencias entre variedades de uva



Figura 1: Localización de Saint Mont (Gers, 32) y Madiran (Hautes-Pyrénées, 65) en el suroeste de Francia.

¿ Tienen todos los vinos tintos las mismas prioridades? Después de extensos estudios sobre el efecto del consumo de vino en varias áreas, el científico **Roger Corder**, un farmacéutico de la Universidad de Queen Mary de Londres, observó una relación entre concentración de **procianidinas de vinos tintos** y muy bajas incidencias de enfermedad coronarias y alta longevidad en dos zonas: en regiones del sur de Francia (Gers) y en Italia en Nuoro (Sardeña). En Nuoro (una de la zona del mundo donde hay mas centenarios) la variedad predominante es la **Garnacha** cultivada en altas altitudes y en el departamento del Gers, la variedad predominante es el **Tannat**. En el Sur Oeste de Francia, a pesar de una dieta elevada en grasas saturadas procedentes de **foie gras, cassoulet, queso, y productos de charcutería** se ha visto que hay un numero mayor de ancianos con mas de 90 años.

Se ha observado que vinos tintos de apelación **Madiran** (Departamento de “*Hautes-Pyrénées*”, 65, Francia) y **Saint-Mont** (Departamento del “*Gers*”, 32, Francia) con más de 40% de uva Tannat, contienen 3 o 4 veces más de procianidinas que otras variedades. Roger Corder afirma además que encontró vinos cuya variedad predominante era **Cabernet Sauvignon** y cuyo contenido en procianidinas era más alto que los de Tannat de Madiran o Saint-Mont pero son muy raros.

Llegó a la conclusión de que los vinos muy tánicos y muy estructurados (mucho cuerpo) son más ricos en procianidinas y entonces podrían ser considerados como más beneficiosos para la salud cardiovascular. Los vinos modernos suelen ser vinos con más alcohol, más afrutados y menos tánicos con lo que se ve disminuido el efecto cardioprotector del vino<sup>27</sup>.

¿Es el vino el único responsable de la *paradoja francesa*?

## 2.2 Dieta mediterránea

A pesar del elevado consumo de grasas saturadas, como en los demás países vecinos de la cuenca mediterránea (Italia, España, Portugal, Grecia...) el modelo de dieta en Francia es el de la **dieta mediterránea**. Se caracteriza por un alto consumo de aceite de oliva, frutas, frutos secos, verduras y cereales, un consumo moderado de pescado y aves de corral y una baja ingesta de productos lácteos, carnes rojas, carnes procesadas y dulces, además de vino con moderación consumido con las comidas. El estudio **PREDIMED** (Prevención con Dieta Mediterránea) es un ensayo realizado en España en el que se asignó aleatoriamente a los participantes a una de tres dietas: una dieta mediterránea suplementada con aceite virgen extra de oliva, una dieta mediterránea suplementada con frutos secos o una dieta control (consejo para reducir la grasa de la dieta)<sup>28</sup>. Los autores concluyeron que entre las personas con alto riesgo cardiovascular, una dieta mediterránea suplementada con aceite extra virgen de oliva o frutos secos reduce la incidencia de eventos cardiovasculares graves. La dieta mediterránea presenta dos posibles hipótesis para explicar la *paradoja francesa*:

-Como hipótesis **nutricional**, **consumir el vino con la comida** ralentiza la absorción del alcohol. Si la comida es ingerida lentamente, la difusión del alcohol en el plasma puede durar hasta más de una hora. En los países productores de vino, suele ser costumbre beber vino con las comidas con lo que habitualmente las personas suelen tener niveles de alcoholes plasmáticos más bajos que si lo estuviesen tomando con el estómago vacío.

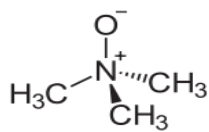
-Como hipótesis **psicológica**, el patrón de comida podría jugar un papel importante. En el patrón anglosajón, las comidas suelen ser menos elaboradas, con presencia de alimentos preparados industrialmente y más cortas en el tiempo. La población francesa (como la de España, Italia y Grecia) suele realizar las comidas en **familia** o como **actividad social**, con **comidas elaboradas** y comparando con países europeos cuya incidencia de enfermedad coronaria es más alta, las comidas suelen ser **mas duraderas**. Las comidas son una oportunidad para la conversación.

## 2.3 Factores genéticos

Estudios epidemiológicos han intentado demostrar que la población francesa tiene genes que favorecen la enfermedad cardiovascular o no. Sin embargo, ya se sabe que las diferencias genéticas entre las distintas poblaciones occidentales inciden en el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas. Por ejemplo, la posesión de la isomorfa 4 de la lipoproteína apo-E se asocia con una menor esperanza de vida, como han demostrado los estudios que analizan la frecuencia de los distintos alelos de apo-E en octogenarios. La frecuencia alélica de la lipoproteína E-4 en la población francesa, española y en la italiana es menor que en los países nórdicos; lo que podría explicar el menor riesgo de enfermedad cardiovascular en estas poblaciones.

## 2.4 Una hipótesis reciente: la metabolómica del queso

Un nuevo estudio publicado por investigadores de Dinamarca en la revista *Journal of Agricultural and Food Chemistry* del año 2015, ha puesto el foco de atención en uno de los principales componentes de la dieta francesa, el queso. Según sus autores, las investigaciones recientes sobre los efectos positivos para la salud de los productos lácteos fermentados han puesto en duda la idea de que comer habitualmente lácteos con grasas saturadas perjudica a la salud cardiovascular. Como ejemplo, destaca un estudio en el que se concluyó que el consumo habitual de **queso** reducía el **colesterol LDL** comparándolo con el consumo de una mantequilla de igual contenido de grasas saturadas<sup>29</sup>. Esto les dio pie a los autores para centrar la atención de sus estudios en el queso y su digestión. Los investigadores se encaminaron a realizar un estudio de **metabolómica** (estudio de los metabolitos productos de la actividad normal de una célula o tejido concreto). Para ello, compararon la orina y muestras fecales de 15 hombres sanos cuyas dietas eran ricas en



**Figura 2:**  
Representación  
quiral del TMAO  
(Trimethylamine N-  
óxido)

queso con la de varones sanos que comían habitualmente leche o mantequilla pero no queso. Sus resultados mostraron que aquellas personas que consumían habitualmente queso tenían una excreción urinaria menor de citrato, creatina, creatinina y urea, lo que han interpretado como que el consumo de queso afecta al ciclo del ácido cítrico y de la urea. Por otro lado, encontraron que los consumidores de queso mostraron niveles más altos de butirato (compuesto resultado de la acción de la microbiota) y, lo que resultó más sorprendente, niveles más bajos de **TMAO** (Trimetilamina N-óxido). Este metabolito es asociado a un aumentado riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>30</sup>. El TMAO, es un producto de la degradación de la colina por la microbiota por lo que se encuentra especialmente elevado en personas con ingestas elevadas de productos de origen animal como huevos y carne, especialmente, carnes rojas. Sin embargo, según los resultados, el consumo de queso comparado con el de leche o mantequilla, mostró menores niveles de TMAO. Según esto, los autores sugieren que el queso pudiera inducir también un hipotético cambio en la composición o funcionamiento de la **microbiota**, pero esto aún no ha podido ser demostrado y requerirá nuevos estudios. Además de la reducción o aumento de metabolitos concretos, los autores encontraron que el consumo de queso se relacionó significativamente con una reducción de los niveles séricos de **colesterol**<sup>31</sup>.

## 2.5 Impacto del colesterol de la dieta en el colesterol plasmático

Una alta concentración de colesterol LDL (c-LDL) y triglicéridos y una baja concentración de colesterol HDL (c-HDL) están asociadas a un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular. Debido a esta relación, se ha recomendado desde los años 70 disminuir la ingesta de colesterol dietético. En los últimos 10 años, muy pocos estudios han demostrado que este colesterol provoque un aumento de las concentraciones plasmáticas del mismo. Trabajos recientes han demostrado que existen en realidad individuos *hiperrespondedores e hiporrespondedores* a la ingesta de colesterol. Esta distinción se debe a un polimorfismo en los transportadores del colesterol como los ABCG5/8 Y NPC1L1 entre otros <sup>32</sup>. Todavía no existen trabajos que hayan estudiado estos polimorfismos en la población francesa. Sería interesante realizar estos estudios para añadir más hipótesis explicativas de la paradoja francesa.

## CONCLUSIONES

- Estudios epidemiológicos como el de los **Siete países**, el estudio **MONICA** y el estudio de **Serge Renaud** han demostrado que hay una gran diferencia entre la mortalidad por enfermedad cardiovascular en los países del norte de Europa y los del sur (Francia en concreto), a pesar de tener un consumo de colesterol y grasas saturadas parecido entre ellos. Es lo que se ha denominado “*paradoja francesa*”.
- Es probable que la causa no sea única, que sea **multifactorial** y que su determinación definitiva sea difícil. Errores epidemiológicos como la falta de consideración de factores de riesgo (obesidad, sedentarismo, tabaco) o de protección (actividad, alimentación cardiosaludable) son importantes. Serían necesarios más estudios epidemiológicos en regiones determinadas como el **Gers** en el Sur de Francia, (Departamento en el que el consumo de grasa saturada es de lo más elevado en Francia y donde se consume más vino) que tomen en cuenta parámetros básicos como los hábitos alimentarios, y el consumo de vino y factores psicológicos implicados en comidas y consumo de vino.
- A nivel práctico, para un efecto cardioprotector la dosis recomendada de vino tiene es de **12-25 g/día** lo que equivale a 1-2 vasos de vino y además tiene que ser consumido varios días de la semana (no esporádicamente o solo los fines de semana) y con la comida. No se puede recomendar el consumo de alcohol o vino, ni siquiera en cantidades moderadas a la población general, ya que aumenta la mortalidad por otras causas sobrepasando los beneficios cardioprotectores que se ven contrarrestados por el potente efecto aditivo del etanol y su **efecto tóxico**. Por tanto, el consejo de continuar, iniciar, modificar o abandonar el hábito de consumir bebidas alcohólicas debe hacerse exclusivamente de forma individual, valorando los riesgos y beneficios posibles en cada paciente. La promoción de un consumo más elevado de alimentos naturales, ricos en flavonoides y otras sustancias saludables (frutas, legumbres, cereales o semillas) en la población podría frenar la tendencia actual de los países del sur de Europa al abandono de la **dieta mediterránea**.

- Los **polifenoles purificados**, ¿tienen el mismo efecto que los consumidos con los alimentos? Posiblemente no, ya que un comprimido no puede “mimetizar” esta mezcla natural y equilibrada de fitoquímicos que comemos con los alimentos que, además, tienen otros muchos compuestos bioactivos. Incluso las megadosis pueden tener el efecto contrario.

- **Jeanne- Louise Calment**, la única persona en la historia que alcanzó la edad de 122 años y que con 100 años todavía pedaleaba a bicicleta y fumó hasta los 117. Proclamaba el vino uno de los secretos de su longevidad: “*Le vin, j'en suis folle amoureuse*” traducible como “*Del vino, estoy enamoradísima*”.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Giménez Martínez, R. El consumo de vino y la paradoja francesa. . [http://sancyd.es/backoffice\\_web/archivos/congresos/rafelgimenez.pdf](http://sancyd.es/backoffice_web/archivos/congresos/rafelgimenez.pdf) Abu-amsha el 3 de marzo de 2016
2. <http://www.revespcardiol.org/es/ancel-keys-1904-2004-/articulo/13072484/> Acceso el 3 de marzo de 2016
3. Keys A, ed. Coronary heart disease in seven countries. American Heart Association Monograph No 29. Circulation. 1970;41-42(suppl 1): I1-I211 de la revista *Dialogues in Cardiovascular Medicine - Vol 13 · No. 3 · 2008*. Se consigue en <http://www.dialogues-cvm.com/document/dcvm49.pdf>. Acceso el 5 de marzo de 2016
4. Keys A, ed. Seven Countries: a Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1980 de la revista *Dialogues in Cardiovascular Medicine - Vol 13 · No. 3 · 2008*. Se consigue en <http://www.dialogues-cvm.com/document/dcvm49.pdf>. Acceso el 5 de marzo de 2016
5. Hugh Tunstall-Pedoe, MA, MD, FRCP (London), FRCP (Edinburgh), FFPH, FESC The French Paradox de la revista *Dialogues in Cardiovascular Medicine - Vol 13 · No. 3 · 2008*. Se consigue en <http://www.dialogues-cvm.com/document/dcvm49.pdf> Acceso el 6 de marzo de 2016
6. Richard JL, Cambien F, Ducimetière P. *Particularités épidémiologiques de la maladie coronaire en France. Nouv Presse Med.* 1981;10:1111-1114.
7. Russell V. Luepker, MD, MS *Public Health Reviews, Vol.33, No2, 373-396* WHO MONICA Project: What Have We Learned and Where to Go from Here? Se consigue en [http://www.publichealthreviews.eu/upload/pdf\\_files/10/00\\_Luepker.pdf](http://www.publichealthreviews.eu/upload/pdf_files/10/00_Luepker.pdf)
8. Tunstall-Pedoe H, ed; WHO MONICA Project. *MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. World's Largest Study of Heart Disease, Stroke, Risk Factors, and Population Trends 1979-2002*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2003. Se consigue en <http://www.ktl.fi/monica/public/monograph.html>.

9. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A; WHO MONICA Project. *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.* 1994;90:583-612.
10. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P; WHO MONICA Project. *Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations.* *Lancet.* 1999;353:1547-1557.
11. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al; WHO MONICA Project. *Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations.* *Lancet.* 2000;355:675-687.
12. P. Ducimetière. Coronary heart disease in France and in Europe: where are the facts? The French Paradox de la revista *Dialogues in Cardiovascular Medicine - Vol 13 · No. 3 · 2008* <http://www.dialogues-cvm.com/document/dcvm49.pdf> Acceso el 3 de marzo de 2016
13. Uphoff K. *Thesis (unpublished)* .Giessen, 1990.
14. Renaud S1, de Lorgeril M. Wine, Alcohol, Platelets, and the French Paradox for Coronary Heart Disease. *Lancet.* 1992 Jun 20; 339(8808):1523-6.
15. Luisa Solano Pérez Las Virtudes del Vino: La Paradoja Francesa <https://alimentatussentidos.wordpress.com/2014/05/09/las-virtudes-del-vino-la-paradoja-francesa/> Acceso el 10 de marzo de 2016
16. van de Wiel A, van Golde PHM, Hart HCH. *Blessings of the grape.* *Eur J Intern Med.* 2001;12:484-489.
17. Mukamal KJ, Kronmal RA, Mittleman MA, et al. Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2.252-9.
18. Ángela C. VINO Y SALUD: las bondades de la moderación disponible en <https://www.ucm.es/data/cont/docs/458-2013-07-24-Carbajal-vino-salud-8-mayo-2013-web-2.pdf> Acceso el 13 de marzo de 2016
19. WHO-World Health Report 2002. *Reducing risks, promoting healthy life.* Geneva Switzerland: <http://www.who.int/whr/2002/en/index.html> Accessed July 28, 2008.
20. Inagaki K, Mochly-Rosen D. *PKC-mediated activation of PKC in ethanol-induced cardiac protection from ischemia.* *J Mol Cell Cardiol.* 2005;39:203-211. Sato M, Maulik N, Das DK.

21. Su CY, Chong KY, Owen OE, et al. *Constitutive and inducible HSP70s are involved in oxidative resistance evoked by heat shock or ethanol. J Mol Cell Cardiol.* 1998;30:587-598.
22. Ann N Y Acad Sci. *Cardioprotection with alcohol: role of both alcohol and polyphenolic antioxidants.* 2002;957:122-135.
23. Leighton F, Urquiaga I. *Los componentes del vino y sus efectos beneficios para la salud humana.* Disponible en <http://www.fac.org.ar/faces/publica/revista/00v29n2/leighton/leighton.htm> Acceso el 20 de marzo de 2016
24. Estruch R, Sacanella E, Badia E, et al. *Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: A prospective randomized cross-over trial. Effects of wine on inflammatory markers. Atherosclerosis.* 2004;175:117-123.
25. Toufektsian MC, de Lorgeril M, Nagy N, et al. *Protection against myocardial infarction after long-term chronic dietary intake of plant-derived anthocyanins protects the rat heart against regional ischemia-reperfusion injury. J Nutr.* 2008;138:747-752.
26. Rayo Llerena I, Marín Huerta E. Disponible en *Vino y corazón.* Disponible en <http://www.revespcardiol.org/es/vino-corazon/articulo/294/> Acceso el 22 de febrero de 2015
27. R. Corder, W. Mullen, N. Q. Kha, S. C. Mark†, E. G. Wood, M. J. Carrier, A. Crozier. *Red wine procyanidins and vascular health. NATURE* | Vol 444 | 30 November 2006. Disponible en <http://www.kolweb.com/mykolweb/publications/pdf/12Corder%20et%20al%20Nature%20reprint.pdf> . Acceso el 29 de marzo de 2016
28. J. Quiles Granada. *Beneficios de la dieta mediterránea. Estudio PREDIMED.* Disponible en <http://secardiologia.es/multimedia/blog/4615-beneficios-dieta-mediterranea-estudio-predimed>. Acceso el 24 de marzo de 2016
29. Hjerpsted et al. Cheese intake in large amounts lowers LDL-cholesterol concentrations compared with butter intake of equal fat content. *Am J Clin Nutr*, 2011; 94 (6): 1479–84.
30. Wang et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 2011; 472 (7341), 57–63.
31. Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación. Nuevas explicaciones de la paradoja francesa: la metabólica del queso. Disponible en <http://www.nutricion.org/noticias/noticia.asp?id=100> Acceso el 1 de abril de 2016.
32. John D. Griffin, M.S., Alice H. Lichtenstein, D.Sc. *Dietary Cholesterol and Plasma Lipoprotein Profiles: Randomized-Controlled Trials.* NIH Public Access. Disponible en [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3900007/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3900007/) Acceso el 4 de Junio de 2016.