

TÍTULO DE LA TESIS: ASOCIACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE VINO Y EL DESARROLLO DE LAS PATOLOGÍAS CON MÁS COSTE DE AÑOS DE VIDA PERDIDOS.

Estilos de vida saludable

La creciente carga de enfermedades no transmisibles ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a fomentar estilos de vida saludables entre la población.^{1,2} Los estilos de vida tienen un impacto significativo en la salud de la población. Existen múltiples hábitos de vida saludable para prevenir o retrasar el desarrollo de diferentes patologías. Dentro de los estilos de vida saludable nos encontramos el ejercicio físico, la socialización, el entrenamiento cognitivo, una correcta higiene del sueño, la adopción de la dieta mediterránea, entre otros.³ Un metaanálisis reveló que adoptar un estilo de vida saludable se vinculaba con una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas y mortalidad por enfermedad cardiovascular. Este enfoque de vida se asoció con un riesgo reducido de entre el 55% y el 71% para eventos como ictus, fibrilación auricular, hipertensión, arteriopatía periférica, enfermedad coronaria mortal/total e insuficiencia cardíaca.⁴

Por otro lado, existen hábitos de vida poco saludables como el consumo de tabaco, el consumo irresponsable de alcohol o drogas.⁵ Además, hábitos de vida poco saludables como el abuso de sustancias o prácticas sexuales de riesgo aumentan el riesgo de suicidio en la adolescencia.⁶⁻⁸ Normalmente, las mujeres tienen mejores hábitos de vida y toman decisiones más saludables que los hombres,⁹ otro de los aspectos importantes es el rendimiento académico, a mayor rendimiento académico más comportamientos saludables.^{10,11} Evidencia reciente ha demostrado que la población con estilo vida saludable tenía un menor riesgo de demencia incidente y un mayor volumen del hipocampo, a diferencia de los que tenían un estilo de vida poco saludable que no se observó ningún beneficio.¹² Por lo tanto, es importante educar desde una edad temprana mantener estilos de vida saludable para fomentar beneficios a nivel individual, con una buena salud y a nivel poblacional, reduciendo el gasto del sistema sanitario.

Actividad física

Dentro de los estilos de vida saludables nos encontramos la actividad física que realizada de manera regular aporta beneficios a nivel físico y mental,¹³ independientemente de la edad y de cuándo se empiece a realizarla.¹⁴ Una considerable proporción de la población

no cumple con los niveles de actividad física recomendados por la Organización Mundial de la Salud. Esto tiene efectos perjudiciales tanto a nivel individual como para la sociedad en general, así como para los servicios sanitarios.¹⁵ La inactividad física representa un riesgo significativo para la salud y el bienestar de la población.¹⁶⁻¹⁸ Es esencial implementar políticas que fomenten la participación en actividades físicas en todos los grupos de edad,¹⁹ la OMS en su Plan de acción mundial sobre actividad física 2018-2030 tiene como objetivo la reducción relativa del 15% de la inactividad física.²⁰ La pandemia COVID-19 destacó la importancia del ejercicio físico para la salud en todos sus aspectos, al mismo tiempo que puso de manifiesto las disparidades en el acceso y las oportunidades relacionadas con la actividad física.¹⁵

La evidencia reporta que la salud se beneficia de manera proporcional al aumento tanto en la cantidad como en la intensidad de la actividad física. Este impacto positivo abarca diversos aspectos, incluyendo la salud cardiorrespiratoria, muscular, ósea y cardio metabólico, y conlleva una disminución en el riesgo de depresión. Asimismo, se ha constatado que la práctica regular de actividad física se traduce en una reducción de los síntomas depresivos, tanto en niños como en adolescentes, independientemente de la presencia o ausencia de depresión previa en estos últimos.²¹ La práctica regular de actividad física no solo constituye una medida preventiva y terapéutica ante enfermedades crónicas, sino que también se relaciona con una mejora sustancial en la calidad de vida y la longevidad.²² Investigaciones previas han evidenciado que la participación en actividad física se vincula con una reducción en el riesgo de padecer afecciones cardíacas, hipertensión arterial, trastornos respiratorios, alergias, diabetes tipo 2, obesidad,²³ así como a otros beneficios como la disminución de dolores musculares, como el dolor lumbar,²⁴ y la fibromialgia.²⁵

Los efectos positivos de la actividad física también se observan en la promoción de la salud mental.²⁶ Se recomienda realizar ejercicio físico moderado, entre 3 y 5 veces por semana, para una salud mental óptima.²⁷ Existen pruebas que indican que tanto los ejercicios aeróbicos como los de resistencia y fuerza contribuyen a la disminución de la discapacidad, el dolor²⁸ y la sintomatología en individuos que experimentan depresión, y también se produce una disminución de la prevalencia de trastornos mentales,²⁹ pero actividades de menor intensidad como yoga y Tai Chi también aportan beneficios. En síntesis, la participación en actividad física conlleva beneficios notables, como el aumento de la energía, la alerta mental, la función cognitiva y el mantenimiento de un

estado de ánimo positivo, al mismo tiempo que reduce los niveles de estrés y ansiedad, mejora la calidad del sueño y contribuye al mejor funcionamiento circulatorio. Desde un punto de vista fisiológico, se postula que la práctica regular de ejercicio tiene un impacto positivo en la salud mental al incrementar el flujo sanguíneo en el cerebro, específicamente en el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA), mejorando así la capacidad de respuesta al estrés.²⁷

Dieta

La palabra "dieta" tiene su raíz en el griego, derivada de "δίαιτα, diaita", que conlleva el significado de forma de vida. La dieta influye en la calidad de vida, salud y longevidad de las personas.³⁰ Actualmente existe una gran variedad de dietas como pueden ser la dieta mediterránea, dietas bajas en carbohidratos, dieta cetogénica, dieta paleolítica, dieta intermitente, entre otras.³¹ La dieta mediterránea es el patrón dietético de las poblaciones de la cuenca mediterránea, se caracteriza por mejorar el estado de salud general,³² y es una dieta con alto aporte de ácidos grasos mono y poliinsaturados, carbohidratos accesibles a la microbiota, polifenoles y micronutrientes; y un bajo aporte de ácidos grasos saturados.³³

Las dietas que reducen la ingesta de carbohidratos representan otro método dietético vinculado a la pérdida de peso y la mejora de indicadores de salud.³⁴ Este enfoque busca prevenir la hiperglucemia y la hiperinsulinemia, dado que los efectos perjudiciales de la "carbotoxicidad" impactan negativamente en la salud.³⁵ De hecho una dieta especial baja en carbohidratos, normalmente a <50 g/día, es la dieta cetogénica que consigue unos niveles más bajos de insulina y niveles elevados de cortisol que inducen la producción de cuerpos cetónicos en el hígado. La dieta cetogénica tiene beneficios para la salud metabólica, para el cáncer y enfermedades no transmisibles debido a que reduce los niveles de insulina, mejora la oxidación mitocondrial de sustratos, tiene efectos antioxidantes y antiinflamatorios.³⁶ Se pueden identificar diversas variantes de dietas cetogénicas, siendo la forma clásica aquella que abarca entre el 87% y el 90% de la ingesta energética proveniente de lípidos.³⁷ No obstante, todas las modalidades de dietas cetogénicas pueden ocasionar complicaciones como problemas gastrointestinales,³⁸ hepáticos,³⁹ renales,^{40,41} dislipemia,⁴² carencias nutricionales^{43,44} y alteraciones en el crecimiento.⁴⁵

Por otra parte, se encuentra el ayuno intermitente, una estrategia alimentaria que ha ganado popularidad en términos de pérdida de peso y beneficios para la salud cardio metabólica. El concepto de ayuno intermitente no es una idea reciente, sino más bien una estrategia nutricional que ha sido practicada de diversas maneras en todo el mundo a lo largo del tiempo, y destaca por ser una estrategia sencilla con alta adherencia.⁴⁶ Existen varias modalidades de ayuno intermitente, como el ayuno de un día entero, que consiste en la abstinencia total de alimentos durante 1 o 2 días la semana; el ayuno de días alternos, que consiste en alternar periodos de 24 horas de ayuno; o la alimentación restringida en el tiempo, que consiste en seguir una rutina diaria con periodos de comida y periodos de ayuno.⁴⁷ Además, se ha observado que esta práctica no sólo sirve para la pérdida de peso, sino también como terapia no farmacológica^{47,48} ya que influye positivamente en los trastornos depresivos, el estado de ánimo,⁴⁹ regula los ritmos circadianos y la microbiota intestinal,^{48,50,51} mejora la sensibilidad a la insulina y reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares.^{47,52}

La zona geográfica también influye en la alimentación, por ejemplo, La dieta nórdica, también conocida como la dieta del Mar Báltico, es una pauta alimentaria que se asocia principalmente con los países del norte de Europa, incluyendo Dinamarca, Noruega, Suecia, Islandia y Finlandia.⁵³ Sus características distintivas incluyen una ingesta significativa de verduras, legumbres y cereales integrales como centeno, avena y cebada. Las frutas, especialmente bayas, manzanas y peras también son componentes esenciales de esta dieta. Además, la dieta nórdica destaca el consumo de lácteos bajos en grasa, el uso de aceite de colza, carnes magras como la de caza y aves de corral, así como mariscos y pescados grasos. Se promueve una baja ingesta de sal y azúcar, lo que subraya la importancia de alimentos frescos y naturales. También se aboga por un consumo moderado de alcohol como parte integral de esta dieta.^{54,55} Esta pauta alimentaria refleja la conexión histórica y geográfica de la región con el Mar Báltico, así como la disponibilidad de ingredientes locales. Se ha elogiado por sus beneficios para la salud cardiovascular, por la disminución del riesgo de obesidad abdominal,⁵⁶ mejora en marcadores de inflamación⁵⁷ e indicadores de riesgo cardio metabólico^{55,58,59} o efectos neuro protectores⁶⁰ gracias a su énfasis en alimentos nutritivos y equilibrados incluidos en esta dieta, que proporcionan una alta ingestión de fitoquímicos dietéticos, antioxidantes, fibras y ácidos grasos mono y poliinsaturados.⁶⁰

Otra de las dietas que podemos encontrar según la zona geográfica es la dieta japonesa, la longevidad de la población japonesa, reconocida como la más alta a nivel mundial, se atribuye en gran medida a sus prácticas alimenticias. Este fenómeno ha suscitado un creciente interés en comprender y adoptar los hábitos dietéticos japoneses a lo largo del tiempo. La gastronomía tradicional japonesa, conocida como washoku, se destaca por su enfoque en el arroz como elemento básico, acompañado de una variedad de platos, sopa y encurtidos.⁶¹ Un rasgo distintivo de la alimentación japonesa es el sabor umami, que proviene del glutamato monosódico (GMS). Además, el extenso uso de agua en la cocina japonesa no solo contribuye a resaltar el sabor umami, sino que también se relaciona con el alto contenido de agua en los alimentos, brindando numerosos beneficios nutricionales. Este enfoque holístico hacia la alimentación ha despertado un interés considerable a nivel mundial, destacando la relevancia de adoptar elementos clave de la dieta japonesa para promover la salud y la longevidad.⁶¹

La dieta japonesa se caracteriza por su elevado consumo de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), especialmente provenientes de pescado azul, una fuente rica en PUFA omega-3, como el DHA, que se relaciona con mejoras en la función cognitiva.⁶² Además de encontrarse en aceites vegetales como soja, nueces, girasol y semillas de lino, las algas marinas, abundantes en la dieta japonesa, sintetizan grandes cantidades de PUFA con efectos antioxidantes, antiinflamatorios y neuroprotectores.⁶² La dieta también se destaca por su consumo de alimentos ricos en antioxidantes, como miso, caldo dashi y verduras, mientras que el té verde, con compuestos como la catequina, muestra propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que podrían reducir el riesgo de enfermedades neurodegenerativas.⁶² Las semillas de lino también se asocian con la reducción de los niveles de colesterol total y LDL. En conjunto, estos elementos nutricionales subrayan la relación positiva entre la dieta japonesa y la salud cognitiva y cardiovascular.⁶³

- **Dieta mediterránea**

La nomenclatura "dieta mediterránea" surgió de un estudio realizado en los años 60, donde se examinó la relación entre la dieta y la enfermedad cardiovascular en siete países. Se observó que las naciones ubicadas en la región mediterránea presentaban tasas más bajas de mortalidad e incidencia de enfermedades cardiovasculares. En esta área geográfica, se identificó que el aceite de oliva constituía una de las principales fuentes de energía en la dieta, el vino era parte integral de las comidas principales, y se registraba un

mayor consumo de frutas y verduras. Estas diferencias en los hábitos alimentarios podrían ser determinantes en las variaciones de las tasas de mortalidad.⁶⁴

La dieta mediterránea, distinguida por la UNESCO como parte del patrimonio cultural inmaterial de la humanidad,⁶⁵ se caracteriza por un elevado consumo de alimentos vegetales como frutas, verduras, frutos secos, cereales, legumbres y semillas. Prioriza el consumo de alimentos frescos, locales y mínimamente procesados, limitando la ingesta de dulces con azúcares concentrados o miel a pocas veces por semana. Se aconseja el consumo diario y moderado de productos lácteos, queso y yogur, en cantidades reducidas. El pescado y las aves de corral se consumen en cantidades moderadas, consumo de huevos, y la carne roja y las carnes procesadas se ingieren en proporciones pequeñas.^{66,67} El aceite de oliva constituye la principal fuente de grasa en la región mediterránea, usándose en lugar de grasas animales comunes en las dietas del norte de Europa, considerándose este más saludable porque es rico en grasas monoinsaturadas, bajo en grasas saturadas y fuente de vitamina B antioxidante, además el ácido oleico presente en el aceite de oliva puede tener beneficios antitrombóticos.⁶⁶ Además, la dieta mediterránea incluye el consumo moderado de vino durante las comidas, en contraste con otras áreas, se ha reportado a lo largo de los años que esta práctica parece estar vinculada a la disminución del riesgo de enfermedades coronarias.^{66,68}

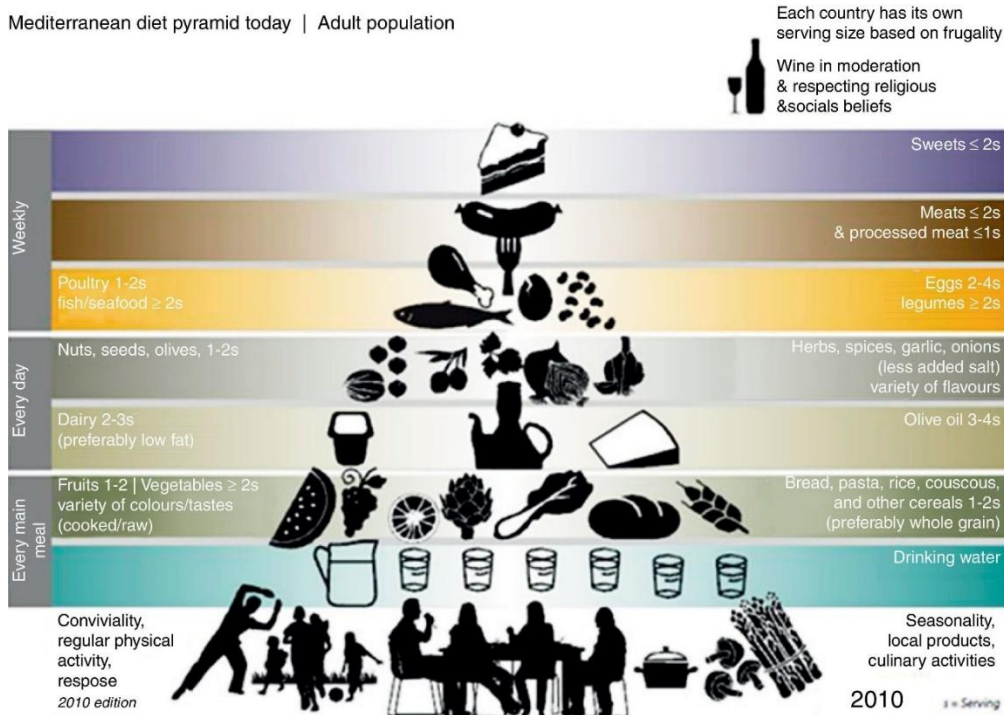


Figura 1. Mediterranean diet pyramid. Published from Bach-Faig et al. 2011 (90).

La estructura de la pirámide nutricional se concibió con el propósito de comunicar las proporciones relativas y la frecuencia recomendada de las porciones de alimentos, con el fin de proporcionar una visión general de las sugerencias para una alimentación saludable.⁶⁶ Además, en las últimas versiones de la pirámide nutricional en la base están incluidos aspectos como la actividad física diaria, el descanso adecuado, convivencia, da importancia a la biodiversidad y estacionalidad de los productos tradicionales y locales, y consumir estos alimentos en sintonía con el medio ambiente y las actividades culinarias. La UNESCO establece la dimensión de las comidas compartidas como símbolo de patrimonio cultural,⁶⁵ por lo que el patrón alimentario de la dieta mediterránea también representa el “cómo” comemos, incluyendo las actividades culturales y sociales.⁶⁹ Un estudio previo sobre la convivialidad en el área mediterránea estudiando la frecuencia de las comidas, comidas en la mesa, distracciones digitales, conversaciones agradables y tiempo con la familia demostró que un cumplimiento de todos estos aspectos se relacionaba con alta adherencia a la dieta mediterránea mientras que el incumplimiento de estos se asociaba a una peor adherencia, concluyendo que la comida es un espacio de socialización y comunicación.⁷⁰

A lo largo de los años, se ha informado de manera continua sobre los beneficios de la dieta mediterránea para la salud en diversas condiciones médicas, especialmente en lo que respecta a enfermedades cardiovasculares, un tema ampliamente abordado en la literatura.⁷¹ Este interés no solo se limita a las organizaciones dentro de la región mediterránea, sino que también es compartido por entidades estadounidenses como la Asociación Americana del Corazón (AHA), que recomienda activamente esta dieta como medida preventiva contra las enfermedades cardiovasculares.^{72,73} Investigaciones previas han indicado la adherencia a la dieta mediterránea también aporta beneficios para los factores de riesgo cardio metabólicos, la diabetes, la obesidad abdominal, el síndrome metabólico, dislipemia, depresión y cognición.⁷⁴⁻⁷⁸ El síndrome metabólico está caracterizado por una serie de factores de riesgo metabólicos, que aumentan el riesgo de aparición de diabetes mellitus o alguna enfermedad cardiovascular, la mayoría de los componentes del síndrome metabólico pueden verse reducidos con la dieta mediterránea.⁷⁵ Respecto el perfil lipídico, una buena adherencia a la dieta mediterránea se asocia con unos niveles más altos de HDL-c y colesterol total, niveles más bajos de triglicéridos,⁷⁹ por lo tanto la DM se asocia a una baja prevalencia de dislipidemia, que podría ser explicado por la ingesta de frutas, verduras, lácteos y aceite de oliva.^{76,80}

Asimismo, el aceite de oliva y los frutos secos, como elementos fundamentales de la dieta mediterránea, ofrecen ventajas para la diabetes, según investigaciones anteriores. Estos alimentos son beneficiosos para la prevención a largo plazo de la diabetes, incluso mitigando el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en aquellos con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular.^{81,82}

Adicionalmente, esta dieta no solo impacta positivamente en el aspecto físico, sino que también contribuye a la salud mental. La influencia beneficiosa de la Dieta Mediterránea en los síntomas depresivos⁸³ se deriva de su contenido en compuestos bioactivos, fibra y oligoelementos, los cuales poseen propiedades antioxidantes^{84,85} que afectan de manera positiva al estrés oxidativo y al estado proinflamatorio asociados con la depresión.⁸⁶ La Dieta Mediterránea también ejerce efectos positivos sobre la cognición,^{87,88} gracias al consumo de alimentos de origen vegetal y al elevado contenido de folato en la alimentación. Este patrón dietético favorece la ingesta adecuada de nutrientes y micronutrientes, como la vitamina B12, que contribuyen a mejorar la función cognitiva,^{69,89} ya que un bajo nivel de esta vitamina es un factor de riesgo para el deterioro cognitivo y demencia.⁹⁰ Conociendo todos los beneficios de la dieta mediterránea y sabiendo que el inicio de enfermedades crónicas tiene lugar en etapas tempranas de la vida, sería importante seguir la Dieta Mediterránea desde una edad temprana.⁹¹

Alcohol

El consumo de alcohol y tabaco son prácticas poco saludables que pueden tener efectos perjudiciales para la salud. Estas conductas están asociadas con el desarrollo de diversas patologías, como enfermedades cardiovasculares (ECV), trastornos del aparato digestivo, hipertensión, diabetes mellitus y deterioro cognitivo, entre otras.⁹²⁻⁹⁴ El consumo perjudicial de alcohol constituye un riesgo significativo para la salud a nivel mundial. Conforme a los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2016, más de la mitad de la población en América, Europa y el Pacífico Occidental hizo uso de alcohol, y este consumo dañino ocasionó 3 millones de defunciones en todo el planeta.⁹⁵

El consumo global de alcohol por persona mayor de 15 años aumentó de 5,5 litros en 2005 a 6,4 litros en 2010 y se mantuvo en ese nivel en 2016. Los niveles más altos de consumo per cápita se registran en los países de la Región Europea. A nivel mundial, el 26,5% de los jóvenes de 15 a 19 años, es decir, 155 millones de adolescentes, son bebedores actuales. Factores como el género, la edad, el estado de salud, la situación

económica del país, las elecciones de estilo de vida, las creencias religiosas y las normas culturales son determinantes en el consumo de alcohol, influenciando también la manera en que se lleva a cabo. Por ejemplo, el alcohol no registrado tiende a ser más asequible, lo que puede resultar en un mayor consumo en países de bajos ingresos. A nivel global, las mujeres, en comparación con los hombres, son menos propensas a ser bebedoras y, cuando consumen alcohol, tienden a hacerlo en menor cantidad.⁹⁵

A lo largo de los años se ha reportado la relación en forma de J del alcohol con diferentes patologías, pero especialmente con las enfermedades cardiovasculares o la mortalidad.⁹⁶ Esta curva en forma de J representa la asociación del nivel de consumo con padecer una patología, y muestra que el punto más bajo de la curva, es decir, un consumo de ligero a moderado, es la exposición óptima al alcohol y aumenta el riesgo en no bebedores o bebedores empedernidos, proponiendo un intervalo saludable de consumo para población general.⁹⁷ Aunque metaanálisis previos han respaldado esa asociación,⁹⁷ a lo largo del tiempo ha surgido controversia en relación con este asunto.⁹⁸ Esto se debe a la posibilidad de que la hipótesis de la relación en forma de J sea el resultado de una clasificación incorrecta de los patrones de consumo, debido a que el mayor riesgo aparente en los abstemios se podría deber a la inclusión de individuos de alto riesgo que previamente eran consumidores y que luego se convirtieron en abstemios.⁹⁸ Pero evidencia más reciente demuestra que sí que existe esta relación en forma de J, además de que se recomienda que las personas abstemias de toda la vida no deberían de empezar a beber sólo por esta relación, sino que se les debe promover que adopten estilos de vida saludable como realizar actividad física regular.⁹⁹

El "binge drinking" se caracteriza por el consumo excesivo de alcohol en un periodo de tiempo relativamente corto, con el consiguiente aumento rápido de la concentración de alcohol en la sangre. Por lo general, se define como la ingestión de cinco o más bebidas alcohólicas en hombres, y de cuatro o más en mujeres, en aproximadamente dos horas.¹⁰⁰ Esta práctica está asociada con riesgos para la salud, como intoxicación alcohólica, mayor probabilidad de lesiones, alteración del juicio y posibles consecuencias a largo plazo para la salud mental y física.

Los impactos adversos derivados del consumo perjudicial de alcohol en la sociedad han llevado a que los gobiernos deban implementar diversas pautas y definir lo que constituye una unidad estándar de bebida, así como establecer pautas para un consumo considerado de bajo riesgo.¹⁰¹ Según la Organización Mundial de la Salud, una unidad estándar se

define como 10 gramos de alcohol puro, y se recomienda no exceder el consumo de dos bebidas diarias, tanto para hombres como para mujeres.¹⁰² Existen discrepancias en las directrices fijadas por los gobiernos de cada país y que generan complicaciones para la investigación y las recomendaciones de salud. Las discrepancias en las recomendaciones de consumo seguro en investigación subrayan la importancia de abordar con precaución la interpretación de estudios provenientes de diferentes países. Aunque la definición generalmente aceptada de una bebida estándar, que equivale a 10 gramos de alcohol puro, es ampliamente reconocida, no podemos asumir automáticamente su aplicabilidad universal, ya que los países que las bebidas más consumidas contienen una cantidad superior a 10g puede ser más sensatos adaptar la definición de bebida estándar a la práctica de consumo predominante.¹⁰³ Un ejemplo son los países de América del Sur, concretamente Chile, país con mayor consumo de alcohol de esta región,¹⁰⁴ tiene un consumo promedio de 55 gramos de alcohol al día, un consumo de alcohol más alto que en el resto del mundo que ya se considera como “binge drinking”,¹⁰⁵ por lo tanto, el gobierno chileno establece la unidad de bebida estándar en 14 gramos de alcohol,¹⁰⁵ que prácticamente duplica la unidad de bebida estándar de países como Reino Unido que lo establece en 8 gr de etanol.¹⁰³

Otro punto crucial es la definición de consumo moderado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aconseja un consumo diario de menos de 20 gramos para los hombres y 10 gramos para las mujeres,¹⁰² las diferencias en las directrices de consumo moderado por género se deben a las diferencias de sexo en el metabolismo del alcohol, debido a las aparentes diferencias de género a las variaciones en la composición corporal. Las mujeres, en comparación con los hombres de peso corporal similar, presentan proporcionalmente más grasa y menos agua en su organismo. Debido a que el etanol se dispersa en el agua corporal, las dosis ajustadas al peso corporal se distribuyen en un volumen de distribución de etanol más reducido en las mujeres, generando así niveles más elevados de alcoholemia.¹⁰⁶ Las mujeres también tienen menos actividad de alcohol deshidrogenasa hepática (ADH) y, por lo tanto, menos metabolismo hepático de primer paso en comparación con los hombres,¹⁰⁶ y una absorción más rápida del etanol.¹⁰⁷ Sin embargo, existen divergencias entre países en la definición de consumo de bajo riesgo entre ambos géneros,¹⁰³ en el caso de cuatro países, como Australia,¹⁰⁸ Grenada,¹⁰⁹ Portugal y Sudáfrica,¹¹⁰ no existen pautas diferenciadas para el consumo de bajo riesgo según el género.

Algo común a nivel mundial es que la economía juega un papel crucial sobre el consumo de alcohol, los grupos socioeconómicos más desfavorecidos el alcohol tiende a mostrar mayores efectos y problemas de salud en comparación con los grupos más favorecidos, aunque el nivel de consumo sea el mismo, y esto puede deberse a la falta de acceso a la atención sanitaria o por la mayor exclusión social.¹¹¹ La riqueza económica de los países se relaciona con un mayor consumo de alcohol y una mayor presencia de bebedores actuales en todas las regiones de la OMS. A nivel global, la prevalencia del Consumo Excesivo de Bebidas es similar en la mayoría de las regiones para países con ingresos altos y bajos, excepto en la Región de África, donde es más alta en países de ingresos bajos, y en la Región de Europa, donde es menor en países de ingresos bajos.⁹⁵ En los países desarrollados, el consumo de alcohol suele asociarse con eventos de prestigio y un estatus elevado, como el uso de champán en bodas o como cortesía para pasajeros de primera clase.¹¹² Sin embargo, cuando las personas abusan del alcohol, esto resulta en actitudes sociales negativas que generan discriminación por parte de la sociedad.^{103,113}

La proporción de hombres que consumen alcohol es superior a la de mujeres y el tipo de bebida alcohólica más consumida a nivel mundial son los licores, seguidos de la cerveza y el vino. En el continente europeo, el consumo de bebidas espirituosas es menor en comparación con otras partes del mundo, destacándose un mayor consumo de vino y cerveza.⁹⁵ La cantidad equivalente de gramos de etanol varía según el tipo de bebida alcohólica: aproximadamente 330 ml de cerveza, 140 ml de vino o 40 ml de licores contienen alrededor de 13 gramos de alcohol. Es importante tener en cuenta que esta equivalencia puede verse alterada por la concentración de alcohol específica de cada bebida.¹⁰²

Vino y salud

El vino es un macronutriente que se ha tenido en consideración históricamente, es la bebida alcohólica que aporta más beneficios a nuestra salud.¹¹⁴ Los beneficios del vino en la salud fueron reportados por primera vez en 1979, mostrando que un consumo moderado de vino producía beneficios para diferentes patologías, pero más concretamente para la salud cardiovascular.¹¹⁵ Esto se debe principalmente a los componentes presentes en esta bebida, que a lo largo de los años se ha pensado que estos ingredientes podrían explicar la paradoja francesa, que consistía en que en una zona donde se consumía mucha grasa había menos casos de enfermedad coronaria, y se asoció a que se en esta zona existe un consumo moderado de vino.¹¹⁶

El vino, aparte del etanol, contiene nutrientes, micronutrientes, proteínas y una gran cantidad de sustancias fenólicas que tienen cierto efecto en nuestra salud.¹¹⁷ Los componentes que contiene el vino se modifican según distintos factores, como el sitio donde se cultiva, la clase de uva o las técnicas de vinificación que se emplean para elaborar el vino.¹¹⁸ Los componentes del vino que más beneficios son los polifenoles, se encuentran en las partes sólidas de la uva, es decir, el hollejo, las semillas y el raspón.¹¹⁹ Existen otros componentes que no son polifenoles que también tienen un efecto positivo sobre nuestra salud, como la melatonina o el ácido gálico.^{120,121} Los polifenoles se dividen en dos grupos, flavonoides y no flavonoides.¹²² Los polifenoles más importantes presentes en el vino son las antocianinas y las catequinas de la familia de los flavonoides y el resveratrol de la familia de los no flavonoides.¹²² Los polifenoles tienen poder antioxidante, antiinflamatorio, anti-carcinogenico, anti-edad,¹²³ inhiben la agregación plaquetaria, tienen acción vaso relajante, modulan el metabolismo lipídico, tienen poder neuroprotector¹²⁴ y regulan la microbiota,^{125,126} incluso tienen un poder quimiopreventivo entre muchas otros beneficios.¹²⁷

Dentro de los polifenoles está el resveratrol, el polifenol que más se ha analizado hasta el momento.^{128,129} El resveratrol como buen polifenol ofrece múltiples beneficios al organismo al inhibir la oxidación de las LDL, suprime la agregación plaquetaria, tiene propiedades anti-ateroscleróticas, favorece la relajación vascular y desempeña funciones protectoras del endotelio. Además, regula diversas sustancias como el óxido nítrico sintasa, la tiorredoxina-1, la hemo oxigenasa-1, el factor de crecimiento endotelial vascular, el superóxido dismutasa de manganeso y la caveolina-1, contribuyendo así a la prevención del estrés oxidativo.^{130, 131} Pero el papel del resveratrol y los flavonoides para la salud sigue siendo objeto de estudio por varias razones, la primera de ellas desde el punto de vista farmacológico existe una interacción entre el resveratrol y determinados fármacos, como los anticoagulantes orales, que hace que el fármaco llegue en menor cantidad a la sangre.^{132,133} Por otro lado, desde el punto de vista de la dosis de resveratrol, a dosis bajas actúa como cardioprotector, pero a dosis altas induce la apoptosis en células cancerosas ejerciendo una señal de muerte, deprime la función cardiaca y aumenta el riesgo de infarto de miocardio.¹³⁴ Con referencia al resveratrol en el vino, pruebas anteriores demuestran que la dosis de resveratrol en el vino, siendo la fuente más importante de resveratrol junto con la uva, se sitúa en niveles medios de 7 mg L⁻¹ en el vino tinto y de 0,5 mg L⁻¹ en el vino blanco,¹³⁵ que, aunque el resveratrol en el cuerpo

humano se absorbe bien, su fracción libre en la sangre es baja y, por lo tanto, tiene una biodisponibilidad baja en comparación con los estudios in vitro.¹³⁶ Además, la evidencia a lo largo de los años ha reportado múltiples beneficios del resveratrol en el vino, siendo uno de los polifenoles más interesantes del vino ya que aporta beneficios para un amplio abanico de problemas médicos.^{127,137}

Con el paso del tiempo, se ha revisado la idea de que el tipo de vino desempeña un papel crucial en los beneficios para la salud asociados con su consumo.¹³⁸ Investigaciones previas han evidenciado que ambas variedades de vino proporcionan beneficios para la salud, y algunos de estos beneficios suelen atribuirse al etanol, como en el aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-c).^{139,140} No obstante, se observa que ciertos elementos protectores para el organismo están presentes en mayores cantidades en el vino tinto, como los polifenoles,¹⁴¹ los cuales, aunque también están presentes en las frutas, se encuentran en concentraciones más bajas que en el vino.¹⁴² Un componente relevante es el resveratrol, que se encuentra en la piel de la uva y cuya cantidad en el vino está vinculada al proceso de fermentación. En el caso del vino blanco, los hollejos de la uva se eliminan antes en comparación con el vino tinto. Este procedimiento explica por qué el resveratrol está presente en concentraciones más elevadas en el vino tinto, y, por ende, se pueden atribuir mayores beneficios a este tipo de vino.^{143,144}

Puesto que la mayoría de los beneficios son aportados por las uvas, existe controversia sobre si es mejor beber vinos desalcoholizados que también tienen efectos antioxidantes.¹⁴⁵ Parece ser que los beneficios que aporta el vino también pudieran deberse al etanol, ya que algunos de los componentes presentes en el vino podrían perder su efecto en ausencia del etanol, por lo que los vinos desalcoholizados no siempre son buena opción porque afectan a la biodisponibilidad.¹⁴⁶ Además se ha observado que el etanol tiene una relación en J con los niveles de PCSK9, que se une a los receptores del colesterol LDL impidiendo su captación y descomposición, por lo tanto, regula los niveles de LDL.¹⁴⁷ El etanol también impide la gluconeogénesis, aunque se desconoce aún el mecanismo de acción,^{146,148} también tiene un efecto sobre el fibrinógeno provocando su disminución y manteniendo su estabilidad.¹⁴⁹ Por lo tanto, el etanol presente en el vino se relaciona con efectos positivos en nuestra salud principalmente con el metabolismo de los lípidos.¹⁴⁶

Vino y cáncer

El cáncer representa una de las principales causas de mortalidad y morbilidad a nivel mundial, siendo superado solo por las enfermedades cardiovasculares.¹⁵⁰ En 2019, se registraron 23,6 millones de casos de cáncer, con 10 millones de muertes asociadas a esta enfermedad.¹⁵¹ Se anticipa un aumento en la incidencia del cáncer debido a la disminución de los programas de detección y diagnóstico temprano ocasionados por la pandemia de COVID-19.¹⁵² Los cánceres más prominentes en términos de años de vida ajustados por discapacidad afectan a las vías respiratorias, colon, recto, estómago, mama y hígado.¹⁵³ El cáncer de mama destaca como la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en mujeres.¹⁵³ Hay múltiples factores de riesgo para esta patología, encontramos los no modificables como la genética y la edad,¹⁵⁴ y los factores de riesgo modificables, donde encontramos como más prevalentes al índice de masa corporal elevado,¹⁵³ el tabaquismo,¹⁵³ que se caracteriza por ser el principal factor de riesgo para el cáncer de pulmón,¹⁵⁵ y el consumo de alcohol,¹⁵³ que se asocia con un mayor riesgo de cáncer de tracto aerodigestivo superior, colón, recto, hígado, cabeza, cuello y mama en el caso de las mujeres.^{156,157} La evidencia ha reportado que el consumo de alcohol y tabaco tienen un efecto concomitante para algunos tipos de cáncer.¹⁵⁸

Los conocimientos actuales sobre el consumo de alcohol y el cáncer siguen siendo controvertidos, concretamente en relación con el consumo de vino. Algunos metaanálisis anteriores no revelaron ninguna asociación entre el consumo de vino y el cáncer, pero sí un mayor riesgo de cáncer con el consumo de otras bebidas alcohólicas,¹⁵⁹ y sugirieron que la cerveza es la que se asocia con un mayor riesgo de cáncer colorrectal.¹⁶⁰

En relación con los cánceres ginecológicos, el riesgo de cáncer de mama se duplica en mujeres premenopáusicas con un alto consumo de alcohol, especialmente cerveza y licores,¹⁶¹ aunque algunos estudios no han establecido claramente una relación entre el consumo de vino y este tipo de cáncer.^{162, 163} Contrariamente, se ha observado un efecto inverso del consumo de vino tinto durante la adolescencia y la edad adulta temprana en la densidad mamográfica.¹⁶⁴ En el caso del cáncer de ovario, estudios anteriores han sugerido una asociación inversa, siendo más pronunciada con el consumo de vino tinto, posiblemente debido a componentes específicos como antioxidantes y fitoestrógenos.¹⁶⁵

El consumo moderado de vino, tanto tinto como blanco, se asocia con un menor riesgo de cáncer renal y muestra indicios de reducir el riesgo de cáncer de próstata,

especialmente en formas agresivas.¹⁶⁶ En el caso del cáncer gástrico, la asociación con el consumo de alcohol es menos evidente en los bebedores de vino, posiblemente debido al impacto del vino en el *Helicobacter pylori* asociado a este cáncer.¹⁶⁷⁻¹⁷⁰ Un consumo diario moderado de vino parece prevenir el desarrollo de cáncer gástrico y esofágico,^{171,172} pero el consumo excesivo de vino y otras bebidas alcohólicas aumenta el riesgo.¹⁶⁶ Para el cáncer de colon y recto, a pesar de la asociación del alcohol con esta enfermedad, estudios previos indican una relación inversa o nula entre el consumo de vino y el riesgo de cáncer en estas áreas.¹⁷³⁻¹⁷⁵ En el cáncer de pulmón, se observa una asociación en forma de J, mostrando un riesgo menor entre los bebedores moderados diarios de vino en comparación con los no bebedores y bebedores empedernidos.¹⁷⁶ No obstante, el consumo de alcohol se asocia con patologías como la pancreatitis, un factor de riesgo para el cáncer de páncreas, aunque no hay una relación directa establecida entre el consumo de alcohol o vino y este tipo de cáncer.¹⁷⁷ En el cáncer de piel, se identifica una asociación inversa específicamente en mujeres con el consumo de vino tinto.¹⁷⁷

Diversos elementos presentes en el vino, como el resveratrol, muestran potenciales efectos anticancerígenos al desempeñar funciones antioxidantes, anti mutagénicas y antiinflamatorias en la carcinogénesis.¹²⁷ El resveratrol no solo exhibe propiedades antiinflamatorias en las fases agudas y crónicas del proceso inflamatorio, sino que también inhibe la iniciación, promoción y progresión tumoral al bloquear la actividad de la ciclooxigenasa COX-1, asociada con la promoción antitumoral.¹²⁷ Otros componentes como las antocianinas, quercetina y taninos también poseen propiedades anticancerígenas al proteger contra la radiación ultravioleta, neutralizar radicales libres, suprimir la actividad de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y contrarrestar la enzima mieloperoxidasa, contribuyendo así a la prevención del cáncer de piel.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰

Vino y enfermedades cardiovasculares

La enfermedad cardiovascular (ECV) representa la principal causa de muerte a nivel mundial¹⁸¹ por delante del cáncer, enfermedades infecciosas o trastornos alimentarios,¹⁸² siendo también responsable de una significativa pérdida de años de vida debido a la muerte prematura¹⁸³ y siendo la principal fuente de enfermedad y morbilidad,¹⁸³ afectando negativamente la calidad de vida de los pacientes.¹⁸⁴ Las manifestaciones más prevalentes de ECV son las enfermedades cerebrovasculares y las cardiopatías coronarias.¹⁸⁴ La cardiopatía isquémica es la responsable de casi la mitad de todos los casos de ECV.¹⁸⁵

La actuación sobre los factores de riesgo, la detección precoz y un tratamiento son esenciales para prevenir las ECV. El consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo para esta patología, ya que provoca unos 3 millones de muertes al año.⁹⁵ Sin embargo, a lo largo de la historia se ha reportado una relación en forma de J entre el alcohol y las ECV,^{96,186} que significa que un consumo ligero a moderado reduce la prevalencia de cardiopatía isquémica y mejora el pronóstico de las personas con riesgo de tener una ECV.⁹⁶ Existe controversia sobre qué tipo de bebida alcohólica es menor perjudicial para la ECV,¹⁸⁷ se sugiere que esta relación en forma de J para la cardiopatía es más fuerte para el vino.^{188,189} Esto se debe a la composición del vino, tanto por los compuestos fenólicos como por la parte del etanol. Los compuestos fenólicos del vino ofrecen beneficios al reducir la oxidación de las LDL, disminuyendo así el riesgo de trombosis y la formación de peróxido plasmático y lipídico. Por otro lado, la parte alcohólica presente en el vino también contribuye a reducir el riesgo de trombosis y los niveles de fibrinógeno, además de inducir la agregación de colágeno y plaquetas. En conjunto, estos componentes del vino ofrecen potenciales efectos protectores para la salud cardiovascular.¹⁹⁰

Vino y perfil lipídico

El principal factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular es el perfil lipídico,¹⁹¹ que se asocia directamente con el infarto.^{192,193} Un perfil lipídico descompensado produce daños en las paredes endoteliales, acelerando el desarrollo de aterosclerosis.¹⁹⁴ Esta asociación afecta a toda la población con riesgo cardiovascular, aunque este sea bajo como puede ser en la población joven.¹⁹⁵ Diferentes parámetros del perfil lipídico se asocian con diferentes enfermedades cardiovasculares, en el caso del colesterol sérico total se asocia con la cardiopatía isquémica,¹⁹⁶ en el caso de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se asocian con la cardiopatía isquémica y son un marcador sérico para predecir el riesgo de ictus,^{196,197} y en por último, los triglicéridos se asocian con la aterosclerosis y la aterotrombosis. Actualmente en España el 50% de la población adulta sufre hipercolesterolemia y el 45% tiene niveles elevados de LDL,¹⁹⁸ produciendo esto 4,4 millones de muertes, suponiendo casi un 8% de la mortalidad total.¹⁹⁹ El colesterol es el componente del perfil lipídico que más se relaciona con el proceso de la aterosclerosis,²⁰⁰ debido a que cuando se produce la oxidación del colesterol LDL que se produce en la capa íntima de la arteria, daña esta región y por lo tanto, aumenta el riesgo cardiovascular.¹⁸⁷

Existen diferentes tratamientos para la dislipemia desde el farmacológico, utilizando estatinas para el hipercolesterolemia,¹⁹⁷ pero también existen otras intervenciones no farmacológicas como el ejercicio físico o la dieta,^{197,201} La actividad física mejora la dislipidemia, ya que actúa sobre la concentración de colesterol HDL.²⁰¹ En el caso de la dieta, la evidencia demuestra que una dieta de calidad mejora la concentración del colesterol HDL y triglicéridos,²⁰² El vino también es una intervención eficaz para mejorar los parámetros anteriores y la concentración de LDL en individuos con hipercolesterolemia,²⁰³ esto se debe a que los polifenoles presentes en el vino reducen la absorción de colesterol en el hígado y en consecuencia en el plasma,²⁰⁴ modifican las tasas de secreción de apolipoproteína B, de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), triglicéridos,²⁰⁵ reducen los niveles de triglicéridos y de LDL aumentando la actividad de la lipoproteína lipasa,²⁰³ también, se ven aumentados los niveles de HDL y manteniendo así un nivel adecuado de colesterol total y evitando desequilibrios.²⁰⁶⁻²⁰⁸ Esta asociación parece ser más fuerte para el vino tinto que para el vino blanco.²⁰⁹ El vino también controla los niveles plasmáticos de fibrinógeno²¹⁰⁻²¹¹ y parece que en este caso entra en acción el etanol presente en el vino. El resveratrol presente en el vino exhibe diversas propiedades beneficiosas para la salud cardiovascular. Entre ellas, se destaca su capacidad para inhibir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), suprimir la agregación plaquetaria y poseer propiedades antiateroscleróticas. Además, favorece la relajación de los vasos sanguíneos, proporcionando una función protectora del endotelio vascular.^{130,131}

Vino y síndrome metabólico

El síndrome metabólico se define cuando diversas patologías coexisten al mismo tiempo, tales como hipertensión arterial, hiperglucemia, un índice de masa corporal elevado, específicamente con obesidad central, un perfil lipídico descontrolado (caracterizado por niveles altos de triglicéridos o bajos de lipoproteínas de alta densidad - HDL), y resistencia a la insulina. En resumen, este síndrome se presenta cuando varias condiciones médicas se manifiestan simultáneamente, y además se caracteriza por la interacción de múltiples factores, como la genética, el estilo de vida y los factores ambientales.^{196,212} El diagnóstico del síndrome metabólico, según el Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP), requiere la presencia de al menos tres de las patologías mencionadas anteriormente.¹⁹⁶ La evidencia respalda que a medida que aumenta el número de patologías asociadas al síndrome metabólico en una persona,

también se incrementa la tasa de mortalidad.²¹³ El síndrome metabólico es común en la población, con una prevalencia del 44% entre los mayores de 50 años en Estados Unidos.²¹⁴ Esta condición suele estar vinculada a enfermedades cardiovasculares y diabetes,^{215,216} y se asocia a factores de riesgo cardiovascular, como la aterosclerosis.²¹⁷

El síndrome metabólico representa un significativo problema de salud pública, y diversas intervenciones, como cambios en la dieta y actividad física, buscan prevenir o controlar esta condición.²¹⁸ La dieta mediterránea, al incluir alimentos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias como frutas, verduras, frutos secos y vino, se ha comprobado eficaz para mejorar trastornos metabólicos,²¹² demostrando beneficios significativos en la reducción o mejora del síndrome metabólico.²¹⁹ Se ha observado que un consumo ligero-moderado de alcohol puede reducir el riesgo de desarrollar el síndrome metabólico y otras patologías.²²⁰ Sin embargo, es crucial destacar que los beneficios del consumo de alcohol varían según la cantidad y el tipo ingerido, ya que el consumo excesivo se relaciona con un mayor riesgo para la salud.²¹⁸

La composición del vino hace que sea la bebida alcohólica más beneficiosa para nuestra salud.¹¹⁴ Los compuestos fenólicos reducen el riesgo cardiovascular al inhibir la agregación plaquetaria, relajar los vasos sanguíneos, modular el metabolismo lipídico, disminuir el colesterol libre, prevenir la oxidación de lipoproteínas de baja densidad^{145,221} y desempeñar un papel importante en el metabolismo de la glucosa y la insulina.²²² El etanol a dosis bajas tiene un efecto similar a los fármacos hipoglucemiantes utilizados para la diabetes tipo 2, ya que estimula la secreción de insulina.²²³ Respecto al sobrepeso, en las dietas de estos pacientes se suele excluir el consumo de alcohol,²²⁴ sin embargo, evidencia previa ha demostrado que el consumo moderado de vino no perjudica la eficacia de la dieta,²²⁵ y parece ser que el consumo de alcohol parece reducir la masa grasa.²²⁴

Vino y deterioro cognitivo

Con base en la evidencia actual, alrededor de 44 millones de personas en todo el mundo sufren demencia, principalmente en el grupo de edad de 65 años, y la mayoría de ellas residen en países de ingresos bajos y medios. Además, la demencia implica costos significativos tanto en términos de salud como sociales, estimándose en 720.000 millones de euros al año. Se define la demencia como un síndrome clínico caracterizado por un deterioro cognitivo adquirido que afecta funciones esenciales como la memoria, el pensamiento, la comprensión y el juicio. No obstante, es crucial señalar que la demencia

no se presenta como una enfermedad aislada; puede desarrollarse debido a factores de riesgo no modificables como la edad y la genética, así como a factores modificables como la baja educación, malos hábitos de vida, la hipertensión, la obesidad y la diabetes mellitus.²²⁶⁻²²⁹

Se han planteado distintos estilos de vida como medidas preventivas o para retardar el deterioro cognitivo, como la práctica regular de ejercicio, la interacción social, el entrenamiento mental, el establecimiento de hábitos adecuados de sueño y la adopción de la dieta mediterránea, entre otras recomendaciones. La dieta mediterránea, rica en antioxidantes y con una moderada ingesta de vino, ha sido asociada con beneficios para el control de parámetros cardiovasculares y la reducción del estrés oxidativo.^{3,230,231} El consumo moderado de alcohol ha sido asociado con un rendimiento cognitivo mejorado y podría desempeñar un papel en la preservación de la cognición.²³² No obstante, es esencial interpretar estos resultados con precaución, ya que se han identificado tipos específicos de demencia vinculados al consumo de alcohol.²³³ La mayor parte de la bibliografía apoya el posible efecto protector del consumo de vino contra el deterioro cognitivo, algunos de estos estudios no encontraron diferencias de esta asociación entre mujeres y hombres.²³⁴⁻²³⁸

El consumo moderado de vino se asocia con un menor riesgo de deterioro cognitivo, atribuido a componentes del vino que tienen propiedades antioxidantes y pueden contrarrestar los efectos nocivos del estrés oxidativo causado por el óxido nítrico.^{145,239} Los hollejos de uva, que contienen diversos polifenoles, incluyendo flavonoides presentes en el vino, están vinculados a una reducción en la incidencia de enfermedades como el Alzheimer y las afecciones cerebrovasculares.²³⁹⁻²⁴² Además, el resveratrol actúa como neuro protector al proteger las células neuronales del beta-amiloide, una neurotoxina asociada con la formación de placas seniles, que contribuyen a la muerte celular,²⁴¹ en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Aunque la eliminación de estas placas no mejora la cognición,²⁴² el resveratrol posee propiedades neuro inflamatorias que protegen contra el deterioro cognitivo.²⁴³ Estudios anteriores indican que tener la apolipoproteína E (APOE) alelo épsilon 4 incrementa la posibilidad de padecer la enfermedad de Alzheimer,²⁴⁴ y este riesgo se eleva al consumir vino blanco en comparación con el vino tinto. Además, los beneficios potenciales del consumo moderado de vino son más prominentes en aquellos que no son portadores de APOE +4.^{131,245}

Vino y migraña

La migraña es un trastorno neurológico multifactorial concretamente el segundo más frecuente a nivel mundial, su prevalencia se encuentra entre el 15-20%²⁴⁶ y supone casi un 6% de la carga mundial de morbilidad.^{247,248} Se clasifica en migraña con aura y migraña sin aura.²⁴⁹ El concepto de migraña es diferenciado de otros dolores de cabeza, la migraña ha tardado mucho tiempo en definirse y establecerse y aún sigue con modificaciones en la actualidad.²⁵⁰ En esta enfermedad entran en juego aspectos genéticos que no pueden modificarse, sin embargo, sobre los factores ambientales sí se puede actuar.²⁵¹ Se han estudiado los posibles factores de riesgo que podrían contribuir a la aparición de la migraña para poder prevenirla. Existen los factores agravantes endógenos como la menstruación y los exógenos como la dieta. Los hábitos dietéticos se han establecido como los principales factores de riesgo modificables, ya que han demostrado ser los principales desencadenantes de la migraña.^{252,253}

Durante mucho tiempo se ha investigado la relación entre la migraña y la dieta, ya que, son múltiples los pacientes que reportan que ciertos alimentos incluidos en sus dietas desencadenan un ataque de migraña, como el ayuno, el alcohol o el chocolate.²⁵⁴⁻²⁵⁸ La relación entre la migraña y la dieta se ve complicada debido a la posibilidad de que sea bidireccional, es decir, que tanto padecer migraña como las elecciones dietéticas podrían influenciarse mutuamente.²⁵² La aleatorización mendeliana (RM) utiliza variantes genéticas vinculadas a un factor de riesgo como herramientas para establecer evidencia causal sobre la relación entre dicho factor y el resultado de salud. Estudios previos de RM han respaldado la influencia protectora de ciertos hábitos alimentarios, como el consumo de alcohol y café,²⁵⁹ en la reducción del riesgo de migraña, persiste la incertidumbre acerca del efecto causal de otros hábitos alimentarios, como la ingesta de distintos tipos de pan y leche, en el desarrollo de esta enfermedad.²⁶⁰ Actualmente existe controversia sobre si el alcohol es un factor agravante de la migraña o no, un estudio previo demostró que el alcohol en dosis bajas no provocaba cefalea, y se cree que el papel como desencadenante de la migraña se había sobrestimado.²⁶¹ Sin embargo existen otros que reportan que tanto el alcohol, como el vino blanco o el tinto son factores desencadenantes de la migraña.²⁶²

Alrededor del 33% de las personas que sufren de migraña son sensibles al consumo de alcohol. El vino contiene diversas aminas biógenas, como la histamina, feniletilamina y tiramina, así como compuestos como los fenoles, polifenoles y sulfitos. Estos elementos

se han asociado en ciertos casos con dolores de cabeza relacionados con el consumo de vino. Aunque el exceso de alcohol puede causar dolores de cabeza conocidos como resaca, la cefalea inducida por el vino puede ocurrir incluso con una cantidad moderada, a menudo dentro de los 30 minutos a tres horas posteriores al consumo.²⁶³ Que el alcohol sea un factor agravante de la migraña puede deberse a la histamina, ya que desde hace mucho tiempo se conoce que la histamina es la causante de cefaleas de tipo vascular.²⁶⁴ La falta de la enzima diaminooxidasa conduce a una alteración en la degradación de la histamina, lo que resulta en la intolerancia a esta sustancia. El consumo de alcohol puede aumentar la concentración de histamina en los alimentos al inhibir la enzima diaminooxidasa. El vino tinto generalmente contiene más histamina que el vino blanco.²⁶³ Aunque las histaminas pueden desencadenar dolores de cabeza, es poco probable que sean el factor principal detrás de las cefaleas relacionadas con el vino, ya que estudios previos han demostrado que la histamina dietética afecta a muy pocos pacientes y que los niveles de histamina eran similares en pacientes migrañosos sensibles y no sensibles a los desencadenantes del dolor de cabeza por vino.²⁶⁵

Los sulfitos, comúnmente usados como conservantes en alimentos y en vino para detener la fermentación, se han vinculado con dolores de cabeza y asma. Aunque muchos alimentos contienen sulfitos sin causar dolores de cabeza, la teoría de que estos son responsables de las cefaleas relacionadas con el vino tinto ha perdido fuerza. A pesar de que el vino blanco tiene más sulfitos que el tinto, se asocia menos con dolores de cabeza. Se sugiere que los sulfitos podrían contribuir indirectamente a desencadenar cefaleas al liberar histaminas en el vino, especialmente en individuos sensibles, aunque no se consideran la causa principal de los dolores de cabeza relacionados con el vino tinto.^{263,266}

En teoría, los vinos tintos, debido a su alto contenido en fenoles, podrían inhibir la actividad enzimática de la PST, lo que podría aumentar la acumulación de compuestos como tiramina y fenoles en el organismo. Aunque los vinos tintos contienen significativamente más flavonoides que los blancos y están asociados con más frecuencia a cefaleas,²⁶⁷ los taninos presentes en el vino (derivados de las partes duras de la uva o aportados durante su envejecimiento en barricas de madera) se sospecha que podrían desencadenar migrañas, pero se han encontrado taninos en otras bebidas como el té negro sin asociarse al dolor de cabeza, por lo que debilita la teoría de que los taninos del vino produzcan el dolor de cabeza.²⁶⁶ La tiramina, presente en alimentos como el vino, el chocolate y los quesos curados, se ha asociado con cefaleas, pero su papel en el dolor de

cabeza provocado por el vino tinto es improbable debido a su bajo contenido en ambos tipos de vino.²⁶⁸

La teoría plantea que ciertos componentes del vino, como los fenoles o polifenoles, podrían inhibir las enzimas SULT, que normalmente inactivan la dopamina circulante. Esta inhibición podría elevar los niveles de dopamina, desencadenando así dolores de cabeza en individuos susceptibles. Sin embargo, aún no se ha determinado con certeza qué sustancias específicas del vino tinto podrían estar implicadas en esta inhibición enzimática ni si son las causantes directas de los dolores de cabeza asociados con su consumo.²⁶⁵

OBJETIVOS

Debido al creciente interés mundial en la relación entre el vino y diferentes patologías, parece lógico arrojar evidencia sobre los siguientes puntos, estableciendo los objetivos de cada manuscrito incluido en esta tesis doctoral:

Manuscrito I

1) Analizar la asociación entre el consumo de vino y el cáncer general, del tracto digestivo superior, colorrectal, renal, pancreático, de piel, de pulmón, cerebral y ginecológico.

Manuscrito II

2) Examinar la asociación entre el consumo de vino y la mortalidad cardiovascular, la ECV y la cardiopatía coronaria.

3) Analizar si esta asociación podría verse afectada por las características individuales y del estudio, incluida la edad media de los participantes, el porcentaje de sujetos de sexo femenino, el tiempo de seguimiento y el porcentaje de fumadores actuales.

Manuscrito III

4) Sintetizar las pruebas anteriores sobre el efecto del consumo de vino en el perfil lipídico, distinguiendo entre triglicéridos, colesterol, LDL, HDL y fibrinógeno.

Manuscrito IV

5) Analizar el efecto del consumo de vino sobre el síndrome metabólico, incluidos la glucosa, la insulina, la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y el índice de masa corporal.

Manuscrito V

6) Examinar las asociaciones del tipo (blanco, tinto o ambos) y la cantidad (no consumo, 1-3 días/semana, 4-6 días/semana y >6 días/semana) de vino consumido con los efectos vasculares (velocidad de la onda del pulso [VOP]), clínicos ((presión arterial sistólica [PAS], presión arterial diastólica [PAD], índice de masa corporal (IMC) y porcentaje de grasa corporal) y bioquímicos) (proteína C reactiva (PCR), colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), HDL-c, triglicéridos, glucosa, insulina y hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c)) en adultos sanos.

Manuscrito VI

- 7) Examinar la fuerza de la asociación entre el consumo de vino y el deterioro cognitivo.
- 8) Analizar si esta asociación varía en función del nivel de consumo de vino o se ve afectada por las características individuales y del estudio, incluyendo la edad media, el porcentaje de mujeres participantes y el tiempo de seguimiento.

Manuscrito VII

- 9) Examinar la fuerza de la asociación entre el consumo de vino y la migraña.

RESUMEN MANUSCRITOS

Con el fin de dar respuesta a estos objetivos, se realizó un trabajo de investigación que, mediante diversas metodologías, dio lugar a las siguientes investigaciones:

Manuscrito I

*Asociación entre el consumo de vino y el cáncer: revisión sistemática y metaanálisis.*²⁶⁹

Antecedentes: El consumo de alcohol está relacionado con el riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer. Sin embargo, a diferencia de otras bebidas alcohólicas, el consumo moderado de vino ha demostrado tener un efecto protector sobre el riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer.

Objetivo: Analizar la asociación entre el consumo de vino y el riesgo de desarrollar cáncer.

Métodos: Se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), Scopus, Cochrane y Web of Science para llevar a cabo esta revisión sistemática y metaanálisis. Los riesgos relativos (RR) combinados se calcularon utilizando los métodos de DerSimonian y Laird. Se utilizó I² para evaluar la inconsistencia, la prueba τ^2 para evaluar la heterogeneidad y la Escala de Evaluación de la Calidad de Newcastle-Ottawa para evaluar el riesgo de sesgo. Este estudio se registró previamente en PROSPERO, con el número de registro CRD42022315864.

Resultados: Se incluyeron 73 estudios en la revisión sistemática y 26 en el metaanálisis. El RR combinado para el efecto del consumo de vino sobre el riesgo de cánceres ginecológicos fue de 1,03 (IC del 95 %: 0,99-1,08), el del cáncer colorrectal fue de 0,92 (IC del 95 %: 0,82-1,03) y el del cáncer renal fue de 0,92 (IC del 95 %: 0,81-1,04). En general, la heterogeneidad fue considerable.

Conclusión: Los resultados del estudio no revelan ninguna asociación entre el consumo de vino y el riesgo de desarrollar ningún tipo de cáncer. Además, el consumo de vino mostró una tendencia protectora con respecto al riesgo de desarrollar cáncer de páncreas, piel, pulmón y cerebro, así como cáncer en general.

Registro de revisión sistemática: CRD42022315864 (PROSPERO).

Palabras clave: Cáncer, vino, personas adultas, consumo de alcohol, revisión sistemática y metaanálisis.

Manuscrito II

*Asociación entre el consumo de vino y las enfermedades y la mortalidad cardiovasculares: revisión sistemática y metaanálisis.*²⁷⁰

Resumen: Antecedentes: El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis era: (i) examinar la asociación entre el consumo de vino y la mortalidad cardiovascular, las enfermedades cardiovasculares (ECV) y las enfermedades coronarias (EC), y (ii) analizar si esta asociación podía verse influida por factores personales y del estudio, como la edad media de los participantes, el porcentaje de mujeres, el tiempo de seguimiento y el porcentaje de fumadores actuales. **Métodos:** Para llevar a cabo esta revisión sistemática y metaanálisis, se realizaron búsquedas en varias bases de datos de estudios longitudinales desde su inicio hasta marzo de 2023. Este estudio se registró previamente en PROSPERO (CRD42021293568). **Resultados:** Esta revisión sistemática incluyó 25 estudios, de los cuales el metaanálisis incluyó 22 estudios. El RR combinado para la asociación entre el consumo de vino y el riesgo de cardiopatía coronaria utilizando el enfoque de DerSimonian y Laird fue de 0,76 (IC del 95 %: 0,69-0,84), para el riesgo de ECV fue de 0,83 (IC del 95 %: 0,70, 0,98) y para el riesgo de mortalidad cardiovascular fue de 0,73 (IC del 95 %: 0,59, 0,90). **Conclusiones:** Esta investigación reveló que el consumo de vino tiene una relación inversa con la mortalidad cardiovascular, las ECV y la cardiopatía coronaria. La edad, la proporción de mujeres en las muestras y el tiempo de seguimiento no influyeron en esta asociación. Fue necesario interpretar estos hallazgos con prudencia, ya que el aumento del consumo de vino podría ser perjudicial para las personas vulnerables al alcohol debido a su edad, medicación o patologías.

Palabras clave: Mortalidad cardiovascular, enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, vino, personas adultas.

Registro de revisión sistemática: CRD42021293568 (PROSPERO).

Manuscrito III

El efecto del consumo de vino y el perfil lipídico: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos.²⁷¹

Antecedentes y objetivo. El perfil lipídico también se ve modificado por el consumo de vino cuando se combina con otros cambios en el estilo de vida. El objetivo de este estudio fue analizar el efecto del consumo de vino en el perfil lipídico, distinguiendo entre triglicéridos, colesterol total, LDL, HDL y fibrinógeno.

Métodos. Para realizar esta revisión sistemática y metaanálisis, examinamos las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), Scopus, Cochrane y Web of Science. PROSPERO ya ha registrado este estudio con el número de registro CRD42023396666.

Resultados. Se incluyeron treinta y tres estudios en esta revisión sistemática y veintinueve estudios en el metaanálisis. La DME combinada para el efecto del consumo de vino tinto sobre los triglicéridos fue de 0,05 (IC del 95 %: -0,10, 0,20), sobre el colesterol total fue de -0,10 (IC del 95 %: -0,25, 0,05), sobre el LDL fue de -0,29 (IC del 95 %: -0,54, -0,05), sobre el HDL fue de 0,23 (IC del 95 %: 0,03, 0,48) y sobre el fibrinógeno fue de -0,60 (IC del 95 %: -1,43, 0,24). La DME combinada para el efecto del vino blanco sobre los triglicéridos fue de -0,08 (IC del 95 %: -0,32, 0,16), sobre el colesterol total fue de -0,14 (IC del 95 %: -0,32, 0,04), sobre el LDL fue de 0,00 (IC del 95 %: -0,28, 0,29), sobre el colesterol HDL fue de -0,04 (IC del 95 %: -0,21, 0,13) y sobre el fibrinógeno fue de 0,06 (IC del 95 %: -0,51, 0,63). Por último, la DME combinada de los ensayos clínicos sobre el efecto del consumo de vino en los triglicéridos fue de -0,15 (IC del 95 %: -0,40, 0,11), sobre el colesterol total fue de -0,11 (IC del 95 %: -0,60, 0,38), sobre el LDL fue de -0,13 (IC del 95 %: -0,31, 0,06) y sobre el HDL fue de 0,43 (IC del 95 %: -0,06, 0,92).

Conclusión. Esta revisión sistemática y metaanálisis concluye que el consumo de vino tiene un efecto protector sobre el LDL y no tiene ningún efecto sobre el colesterol total, el HDL, los triglicéridos o el fibrinógeno. Además, esta investigación ha demostrado que la duración de la intervención afecta al efecto de los triglicéridos y el colesterol total, lo que demuestra que las intervenciones más prolongadas son más beneficiosas para estos dos parámetros.

Palabras clave: Perfil lipídico, riesgo cardiovascular, consumo de vino, consumo de alcohol, adultos.

Registro de la revisión sistemática: CRD42023396666 (PROSPERO)

Manuscrito IV

*El efecto del consumo de vino y el síndrome metabólico: una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos.*²⁷²

Antecedentes. En investigaciones anteriores se ha demostrado que el consumo moderado de alcohol reduce significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico. El objetivo de este estudio es analizar el efecto del consumo de vino sobre la glucosa, la insulina, la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y el índice de masa corporal.

Métodos. Para llevar a cabo esta revisión sistemática y metaanálisis, se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), Scopus, Cochrane y Web of Science desde su creación hasta el 8 de diciembre de 2023. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: diseño del estudio: estudios pre-post y ensayos clínicos; sujetos: población general; exposición: consumo de vino; resultados: glucosa, insulina, PAS, PAD e IMC. Se utilizaron los métodos de DerSimonian y Laird para calcular la diferencia media estándar (ES). La evaluación del riesgo de sesgo se realizó utilizando las herramientas Rob2 y ROBINS-I, y también se llevó a cabo una evaluación de la certeza según el sistema GRADE.

Resultados. La búsqueda arrojó un total de 1706 artículos, de los cuales se incluyeron 24 estudios y 21 estudios, respectivamente, en la revisión sistemática y el metaanálisis. La DME combinada de los estudios previos y posteriores sobre el efecto del consumo de vino en la glucosa fue de -0,13 (IC del 95 %: -0,38, 0,04), el de la PAS fue de -0,30 (IC del 95 %: -0,60, -0,01), el de la PAD fue de -0,14 (IC del 95 %: -0,42, 0,14) y el del IMC fue de -0,17 (IC del 95 %: -0,55, 0,21). La DME combinada de los ensayos clínicos sobre el efecto del vino en la glucosa fue de 0,35 (IC del 95 %: -0,15, 0,84), en la insulina fue de -0,07 (IC del 95 %: -0,34, 0,21), en la PAS fue de -0,02 (IC del 95 %: -0,26, 0,22) y sobre la presión arterial diastólica fue de 0,02 (IC del 95 %: -0,22, 0,26).

Discusión. Esta revisión sistemática y metaanálisis no encontró ningún efecto del consumo de vino sobre la glucosa, la insulina, la presión arterial diastólica (PAD) o el

índice de masa corporal (IMC), y solo se encontró un efecto positivo del consumo de vino sobre la presión arterial sistólica (PAS) en estudios previos y posteriores. La tendencia del metaanálisis muestra una tendencia hacia resultados más favorables. Los estudios futuros deberían centrarse en distinguir entre los tipos de vino y las cantidades consumidas.

Palabras clave: síndrome metabólico, riesgo cardiovascular, consumo de vino, consumo de alcohol, adultos.

Registro de revisión sistemática: CRD42023396666 (PROSPERO)

Manuscrito V

Asociación entre el tipo y la cantidad de vino consumido y los marcadores vasculares, clínicos y bioquímicos: el estudio EVasCu.

Antecedentes: El abuso del alcohol es un peligro para la salud en todo el mundo. Las bebidas espirituosas son el tipo de alcohol más consumido, seguidas de la cerveza y el vino, y los hombres son mucho más propensos que las mujeres a consumir alcohol. Los gobiernos han impuesto límites al consumo de alcohol debido a sus efectos perjudiciales para la salud. Las unidades de bebida estándar, que se establecen entre 10 y 14 gramos de alcohol, se utilizan para medir los gramos de etanol y cuantificar el consumo de alcohol. La hipótesis de que el tipo de vino tiene un papel significativo en los beneficios para la salud del consumo de vino se ha reexaminado a lo largo del tiempo. Según los estudios, ambas variedades de vino han demostrado beneficios para la salud en el pasado. Sin embargo, parece que el vino tinto contiene sustancias antioxidantes adicionales en mayores cantidades. El objetivo de este estudio era examinar la asociación entre el tipo (blanco, tinto o ambos) y la frecuencia del consumo de vino (no consumo, 1-3 días/semana, 4-6 días/semana y >6 días/semana) y los parámetros vasculares, clínicos y bioquímicos en adultos sanos.

Métodos: Un total de 390 participantes sanos proporcionaron información para el estudio transversal EVasCu. Solo se incluyeron en este estudio los participantes que proporcionaron información sobre el consumo de vino, lo que dio como resultado una muestra de 89 sujetos para estos análisis. Se examinó la distribución de las variables continuas para determinar su normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y gráficos de probabilidad normal. Para la relación entre la cantidad de vino y los

parámetros vasculares, clínicos y bioquímicos, se determinaron los coeficientes de correlación de Spearman. Se utilizaron análisis de covarianza (ANCOVA) y análisis de regresión lineal para examinar las diferencias medias en los parámetros vasculares, clínicos y bioquímicos según el tipo y la frecuencia del consumo de vino.

Resultados: El IMC, el colesterol, el LDL-c, el HDL-c, la PCR, los triglicéridos, la insulina y la HbA1c no mostraron diferencias significativas según el sexo. Sin embargo, los hombres tenían niveles más altos de PAS, PAD, VOP y glucosa, mientras que las mujeres tenían un porcentaje de grasa corporal más alto que los hombres. El tipo de vino consumido se correlacionó positivamente con los niveles de insulina y PCR. Los niveles más altos de PAS y VOP se correlacionaron con la frecuencia de consumo de vino.

Conclusiones: Estos análisis demostraron la relación entre el tipo y la frecuencia del consumo de vino y algunos marcadores vasculares, clínicos y bioquímicos. Aunque ni el tipo de vino ni la cantidad consumida parecieron afectar a la mayoría de los valores, debe tenerse en cuenta el tamaño de la muestra de nuestro estudio.

Palabras clave: Consumo de vino, parámetros vasculares, parámetros clínicos, parámetros bioquímicos, adultos.

Manuscrito VI

*Asociación entre el consumo de vino y el deterioro cognitivo en personas mayores: revisión sistemática y metaanálisis de estudios longitudinales.*²⁷³

Antecedentes: El consumo bajo a moderado de alcohol parece tener posibles beneficios para la salud. Las pruebas existentes concluyen que el vino puede estar asociado con una menor incidencia de determinadas enfermedades. Esta revisión sistemática y metaanálisis tienen por objeto examinar las pruebas sobre la asociación entre el consumo de vino y el deterioro cognitivo y analizar si esta asociación varía en función del nivel de consumo de vino o se ve afectada por las características individuales y del estudio, como la edad media, el porcentaje de mujeres participantes y el tiempo de seguimiento.

Métodos: En esta revisión sistemática y metaanálisis, realizamos una búsqueda en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), Scopus, Cochrane y Web of Science para encontrar estudios longitudinales que midieran la asociación entre el consumo de vino y el deterioro cognitivo desde su inicio hasta mayo de 2021. Los tamaños del efecto

se calcularon utilizando los métodos de DerSimonian y Laird y Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman.

Resultados: La búsqueda arrojó 6055 artículos, 16 de los cuales se incluyeron en esta revisión sistemática. En total, se incluyeron 12 estudios en el metaanálisis. Los estudios se publicaron entre 1997 y 2019. Se llevaron a cabo en nueve países diferentes. El tamaño de la muestra de los estudios incluidos osciló entre 360 y 10 308, con una edad media de 70 años. Utilizando el método de DerSimonian y Laird, el RR combinado para el efecto del consumo de vino sobre el deterioro cognitivo fue de 0,72 (IC del 95 %: 0,63-0,80; I² = 82,4 %; τ^2 : 0,0154). Utilizando el método de Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman, el RR fue de 0,65 (IC del 95 %: 0,52-0,79; I² = 94,531 %; τ^2 : 0,057).

Conclusiones: Este estudio puede mostrar un efecto protector del consumo de vino contra el deterioro cognitivo. Sin embargo, sería importante que las investigaciones futuras diferenciara los tipos de vino consumidos.

Palabras clave: Deterioro cognitivo, vino, personas mayores, consumo de alcohol, ancianos.

Registro de revisión sistemática: CRD42021232060 (PROSPERO)

Manuscrito VII

*Asociación entre el consumo de vino y la migraña: revisión sistemática y metaanálisis de estudios transversales.*²⁷⁴

Antecedentes: Parece que la dieta es uno de los principales desencadenantes de la migraña, uno de los más estudiados es el alcohol y, además, a lo largo de los años se ha demostrado que el vino tinto provoca dolores de cabeza. Por lo tanto, esta revisión sistemática y metaanálisis tiene como objetivo examinar la fuerza de la asociación entre el consumo de vino y la migraña.

Métodos: En esta revisión sistemática y metaanálisis, se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), Scopus, Cochrane y Web of Science para evaluar la asociación entre el consumo de vino y la migraña, cubriendo desde el inicio hasta diciembre de 2023. Se calculó la odds ratio combinada (p-OR) utilizando los métodos de DerSimonian y Laird. Este estudio se registró previamente en PROSPERO (CRD42024511115). El riesgo de sesgo se evaluó utilizando la herramienta de evaluación de la calidad para estudios observacionales de cohortes y transversales.

Resultados: Se incluyeron cinco estudios en esta revisión sistemática y solo cuatro de ellos en el metaanálisis. Utilizando el método de DerSimonian y Laird, la p-OR para el efecto del consumo de vino sobre la migraña fue de 0,63 (IC del 95 %: 0,36-1,09). Los estudios cumplieron entre siete y diez criterios tras la evaluación del riesgo de sesgo.

Conclusiones: Los resultados de esta revisión sistemática y metaanálisis indican que no hay pruebas concluyentes que respalden un aumento o una disminución del riesgo de migraña asociado al consumo de vino.

Palabras clave: Consumo de vino, alcohol, migraña, adultos.

Registro de la revisión sistemática: CRD42024511115 (PROSPERO)

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones de esta tesis relacionada con los objetivos son:

Manuscrito I

1) Analizar la asociación entre el consumo de vino y el cáncer general, del tracto digestivo superior, colorrectal, renal, pancreático, de piel, de pulmón, cerebral y ginecológico.

En resumen, esta revisión sistemática y metaanálisis no reveló ninguna asociación entre el consumo de vino y el cáncer general, del tracto digestivo superior, colorrectal, renal, pancreático, de piel, de pulmón, cerebral y ginecológico. Siempre se debe tener precaución en las poblaciones más vulnerables al consumo de alcohol o con patologías.

Manuscrito II

2) Examinar la asociación entre el consumo de vino y la mortalidad cardiovascular, la ECV y la cardiopatía coronaria.

3) Analizar si esta asociación pudiera verse afectada por las características individuales y del estudio, incluida la edad media de los participantes, el porcentaje de sujetos de sexo femenino, el tiempo de seguimiento y el porcentaje de fumadores actuales.

En conclusión, esta revisión sistemática y metaanálisis reveló una asociación inversa entre el consumo de vino y la ECV, la cardiopatía coronaria y la mortalidad cardiovascular. La edad, el porcentaje de mujeres en las muestras y el tiempo de seguimiento no parecen tener ningún efecto sobre esta asociación.

Manuscrito III

4) Sintetizar las pruebas anteriores sobre el efecto del consumo de vino en el perfil lipídico, distinguiendo entre triglicéridos, colesterol, LDL, HDL y fibrinógeno.

Esta revisión sistemática y metaanálisis concluye que existe un efecto protector del consumo de vino sobre las LDL y que no existe efecto del consumo de vino sobre el colesterol total, las HDL, los triglicéridos y el fibrinógeno, aunque la tendencia de los consumidores de vino parece ser protectora. Además, este trabajo ha concluido que la duración de la intervención influye en el efecto del colesterol total y los triglicéridos, demostrando que las intervenciones más largas tienen mayores beneficios para estos dos parámetros.

Manuscrito IV

5) Analizar el efecto del consumo de vino sobre el síndrome metabólico, incluidos la glucosa, la insulina, la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y el índice de masa corporal.

En conclusión, nuestra revisión sistemática y metaanálisis sólo muestra un efecto positivo del consumo de vino sobre la PAS en los estudios pre-post, no mostrando ningún efecto para el consumo de vino y la glucosa, la insulina, la PAD y el IMC. Ciertamente, aunque no se muestra ningún efecto para estos parámetros, la tendencia del metaanálisis muestra una tendencia hacia resultados más favorables.

Manuscrito V

6) Examinar las asociaciones del tipo (blanco, tinto o ambos) y la cantidad (no consumo, 1-3 días/semana, 4-6 días/semana y >6 días/semana) de vino consumido con los efectos vasculares (velocidad de la onda del pulso [VOP]), clínicos ((presión arterial sistólica [PAS], presión arterial diastólica [PAD], índice de masa corporal (IMC) y porcentaje de grasa corporal) y bioquímicos) (proteína C reactiva (PCR), colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), HDL-c, triglicéridos, glucosa, insulina y hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c)) en adultos sanos.

En conclusión, estos análisis muestran la asociación del tipo y la frecuencia de consumo de vino con diferentes parámetros vasculares, clínicos y bioquímicos en una población adulta sana. Aunque ni el tipo de vino ni la frecuencia de consumo parecen influir en la mayoría de las medidas mencionadas, debe tenerse en cuenta el número de participantes de nuestro estudio; sería necesario aumentar el tamaño de la muestra para que estos parámetros fueran estadísticamente significativos. Al analizar la frecuencia de consumo, observamos que algunos valores, como la PWV y la SPB, son más elevados entre las personas con mayor frecuencia de consumo de alcohol. Por último, el tipo de vino consumido se relaciona con las cifras de PCR e insulina.

Manuscrito VI

7) Examinar la fuerza de la asociación entre el consumo de vino y el deterioro cognitivo.

8) Analizar si esta asociación varía en función del nivel de consumo de vino o se ve afectada por las características individuales y del estudio, incluyendo la edad media, el porcentaje de mujeres participantes y el tiempo de seguimiento.

En resumen, esta revisión sistemática y metaanálisis identificó un posible efecto protector del consumo de vino el desarrollo del deterioro cognitivo. Este efecto parece ser independiente de la edad, el porcentaje de mujeres y el seguimiento.

Manuscrito VII

9) Examinar la fuerza de la asociación entre el consumo de vino y la migraña.

Esta revisión sistemática y metaanálisis concluyen que no existen pruebas concluyentes que apoyen un mayor o menor riesgo de migraña asociado al consumo de vino, ya que nuestro metaanálisis no reveló resultados significativos.

REFERENCIAS

1. Béjar LM, Mesa-Rodríguez P, García-Perea MD. Short-Term Effect of a Health Promotion Intervention Based on the Electronic 12-Hour Dietary Recall (e-12HR) Smartphone App on Adherence to the Mediterranean Diet Among Spanish Primary Care Professionals: Randomized Controlled Clinical Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2024;12:e49302. Published 2024 Jan 8. doi:10.2196/49302
2. Shankar A, McMunn A, Steptoe A. Health-related behaviors in older adults relationships with socioeconomic status. *Am J Prev Med*. 2010;38(1):39-46. doi:10.1016/j.amepre.2009.08.026
3. Tipton PW, Graff-Radford NR. Prevention of late-life dementia: what works and what does not. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(5):310-316. doi:10.20452/pamw.4263
4. Zhang YB, Pan XF, Chen J, et al. Combined lifestyle factors, all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Epidemiol Community Health*. 2021;75(1):92-99. doi:10.1136/jech-2020-214050
5. World Health Organization. 'Best buys' and other recommended interventions for the prevention and control of noncommunicable diseases. Available <http://www.who.int/iris/handle/10665/259232>
6. Neumark-Sztainer D. The social environments of adolescents: associations between socioenvironmental factors and health behaviors during adolescence. *Adolesc Med*. 1999;10(1):41-v.
7. Anteghini M, Fonseca H, Ireland M, Blum RW. Health risk behaviors and associated risk and protective factors among Brazilian adolescents in Santos, Brazil. *J Adolesc Health*. 2001;28(4):295-302. doi:10.1016/s1054-139x(00)00197-x
8. Grunbaum JA, Lowry R, Kann L. Prevalence of health-related behaviors among alternative high school students as compared with students attending regular high schools. *J Adolesc Health*. 2001;29(5):337-343. doi:10.1016/s1054-139x(01)00304-4
9. He K, Kramer E, Houser RF, Chomitz VR, Hacker KA. Defining and understanding healthy lifestyles choices for adolescents. *J Adolesc Health*. 2004;35(1):26-33. doi:10.1016/j.jadohealth.2003.09.004
10. Hacker KA, Amare Y, Strunk N, Horst L. Listening to youth: teen perspectives on pregnancy prevention. *J Adolesc Health*. 2000;26(4):279-288. doi:10.1016/s1054-139x(99)00110-x
11. Jessor S. Transition from virginity to nonvirginity among youth: A social-psychological study over time. *Dev Psychol* 1975;11:473-84.
12. Sun K, Jin S, Yang Z, et al. Transition to healthier lifestyle associated with reduced risk of incident dementia and decreased hippocampal atrophy. *J Affect Disord*. Published online January 7, 2024. doi:10.1016/j.jad.2024.01.007
13. Guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336656>
14. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with

- 1.6 million participants. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(1):23-35. doi:10.1016/S2352-4642(19)30323-2
15. Organization WH. Global status report on physical activity 2022: executive summary. Geneva PP- Geneva- World Health Organization
 16. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. Geneva: World Health Organization; 2013
 17. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380(9838):219-229. doi:10.1016/S0140-6736(12)61031-9
 18. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:l4570. Published 2019 Aug 21. doi:10.1136/bmj.l4570
 19. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants [published correction appears in *Lancet Glob Health*. 2019 Jan;7(1):e36]. *Lancet Glob Health*. 2018;6(10):e1077-e1086. doi:10.1016/S2214-109X(18)30357-7
 20. World Health Organization. Global action plan on physical activity 2018– 2030: more active people for a healthier world. Geneva: World Health Organization; 2018
 21. Chaput JP, Willumsen J, Bull F, et al. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5-17 years: summary of the evidence. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020;17(1):141. Published 2020 Nov 26. doi:10.1186/s12966-020-01037-z
 22. Yang G, D'Arcy C. Physical activity and social support mediate the relationship between chronic diseases and positive mental health in a national sample of community-dwelling Canadians 65+: A structural equation analysis. *J Affect Disord*. 2022;298(Pt A):142-150. doi:10.1016/j.jad.2021.10.055
 23. Marques A, Santos T, Martins J, Matos MG, Valeiro MG. The association between physical activity and chronic diseases in European adults. *Eur J Sport Sci*. 2018;18(1):140-149. doi:10.1080/17461391.2017.1400109
 24. Henchoz Y, Kai-Lik So A. Exercise and nonspecific low back pain: a literature review. *Joint Bone Spine*. 2008;75(5):533-539. doi:10.1016/j.jbspin.2008.03.003
 25. Häuser W, Klose P, Langhorst J, et al. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R79. doi:10.1186/ar3002
 26. Penninx BW, Rejeski WJ, Pandya J, et al. Exercise and depressive symptoms: a comparison of aerobic and resistance exercise effects on emotional and physical function in older persons with high and low depressive symptomatology. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2002;57(2):P124-P132. doi:10.1093/geronb/57.2.p124
 27. Sharma A, Madaan V, Petty FD. Exercise for mental health. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006;8(2):106. doi:10.4088/pcc.v08n0208a

28. Chekroud SR, Gueorguieva R, Zheutlin AB, et al. Association between physical exercise and mental health in 1·2 million individuals in the USA between 2011 and 2015: a cross-sectional study. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(9):739-746. doi:10.1016/S2215-0366(18)30227-X
29. Frank P, Kaushal A, Poole L, Lawes S, Chalder T, Cadar D. Systemic low-grade inflammation and subsequent depressive symptoms: Is there a mediating role of physical activity?. *Brain Behav Immun*. 2019;80:688-696. doi:10.1016/j.bbi.2019.05.017
30. De Garine, I. Food prohibitions of social and religious origin. *Rev. Prat*. 1991, 41, 973–976.
31. Klement RJ, Paziienza V. Impact of Different Types of Diet on Gut Microbiota Profiles and Cancer Prevention and Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(4):84. Published 2019 Mar 29. doi:10.3390/medicina55040084
32. Martinez-Lacoba R, Pardo-Garcia I, Amo-Saus E, Escribano-Sotos F. Mediterranean diet and health outcomes: a systematic meta-review. *Eur J Public Health*. 2018;28(5):955-961. doi:10.1093/eurpub/cky113
33. Wisniewski PJ, Dowden RA, Campbell SC. Role of Dietary Lipids in Modulating Inflammation through the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2019;11(1):117. Published 2019 Jan 8. doi:10.3390/nu11010117
34. Sackner-Bernstein J, Kanter D, Kaul S. Dietary Intervention for Overweight and Obese Adults: Comparison of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets. A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139817. Published 2015 Oct 20. doi:10.1371/journal.pone.0139817
35. Kroemer G, López-Otín C, Madeo F, de Cabo R. Carbotoxicity-Noxious Effects of Carbohydrates. *Cell*. 2018;175(3):605-614. doi:10.1016/j.cell.2018.07.044
36. Miller VJ, Villamena FA, Volek JS. Nutritional Ketosis and Mitohormesis: Potential Implications for Mitochondrial Function and Human Health. *J Nutr Metab*. 2018;2018:5157645. Published 2018 Feb 11. doi:10.1155/2018/5157645
37. Kossoff EH. International consensus statement on clinical implementation of the ketogenic diet: agreement, flexibility, and controversy. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 8:11-13. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01823.x
38. Lin A, Turner Z, Doerr SC, Stanfield A, Kossoff EH. Complications During Ketogenic Diet Initiation: Prevalence, Treatment, and Influence on Seizure Outcomes [published correction appears in *Pediatr Neurol*. 2018 May 9;:]. *Pediatr Neurol*. 2017;68:35-39. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.007
39. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(9):1116-1123. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.10004.x
40. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EP. Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol*. 2007;22(4):375-378. doi:10.1177/0883073807301926
41. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, Hamdy RF, Kossoff EH. Empiric use of potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics*. 2009;124(2):e300-e304. doi:10.1542/peds.2009-0217

42. Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, Skolasky R Jr, Freeman JM. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA*. 2003;290(7):912-920. doi:10.1001/jama.290.7.912
43. Christodoulides SS, Neal EG, Fitzsimmons G, et al. The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on vitamin and mineral levels. *J Hum Nutr Diet*. 2012;25(1):16-26. doi:10.1111/j.1365-277X.2011.01172.x
44. Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, Federico RR, Resicato G, Pascotto A. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev*. 2006;28(6):358-365. doi:10.1016/j.braindev.2005.11.005
45. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, et al. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(12):796-802. doi:10.1017/s0012162201002961
46. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:371-393. doi:10.1146/annurev-nutr-071816-064634
47. Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev*. 2015;73(10):661-674. doi:10.1093/nutrit/nuv041
48. Li G, Xie C, Lu S, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota [published correction appears in *Cell Metab*. 2017 Nov 7;26(5):801]. *Cell Metab*. 2017;26(4):672-685.e4. doi:10.1016/j.cmet.2017.08.019
49. Fernández-Rodríguez R, Martínez-Vizcaíno V, Mesas AE, Notario-Pacheco B, Medrano M, Heilbronn LK. Does intermittent fasting impact mental disorders? A systematic review with meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(32):11169-11184. doi:10.1080/10408398.2022.2088687
50. Segers A, Desmet L, Thijs T, Verbeke K, Tack J, Depoortere I. The circadian clock regulates the diurnal levels of microbial short-chain fatty acids and their rhythmic effects on colon contractility in mice. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019;225(3):e13193. doi:10.1111/apha.13193
51. Persson PB, Bondke Persson A. Circadian rhythms. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019;225(1):e13220. doi:10.1111/apha.13220
52. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, et al. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders-An Overview. *Nutrients*. 2019;11(3):673. Published 2019 Mar 20. doi:10.3390/nu11030673
53. Nouripour F, Hejazi N. Nordic diet and cardio-metabolic diseases: a review. *Int J Nutr Sci*. (2019) 4:105–8. doi: 10.30476/IJNS.2019.82686.1025
54. Ramezani-Jolfaie N, Mohammadi M, Salehi-Abargouei A. The effect of healthy Nordic diet on cardio-metabolic markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Eur J Nutr*. 2019;58(6):2159-2174. doi:10.1007/s00394-018-1804-0
55. Adamsson V, Reumark A, Fredriksson IB, et al. Effects of a healthy Nordic diet on cardiovascular risk factors in hypercholesterolaemic subjects: a randomized controlled trial (NORDIET). *J Intern Med*. 2011;269(2):150-159. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02290.x

56. Kanerva N, Kaartinen NE, Schwab U, Lahti-Koski M, Männistö S. Adherence to the Baltic Sea diet consumed in the Nordic countries is associated with lower abdominal obesity. *Br J Nutr.* 2013;109(3):520-528. doi:10.1017/S0007114512001262
57. Kanerva N, Loo BM, Eriksson JG, et al. Associations of the Baltic Sea diet with obesity-related markers of inflammation. *Ann Med.* 2014;46(2):90-96. doi:10.3109/07853890.2013.870020
58. Gunge VB, Andersen I, Kyrø C, et al. Adherence to a healthy Nordic food index and risk of myocardial infarction in middle-aged Danes: the diet, cancer and health cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(5):652-658. doi:10.1038/ejcn.2017.1
59. Hansen CP, Overvad K, Kyrø C, et al. Adherence to a Healthy Nordic Diet and Risk of Stroke: A Danish Cohort Study. *Stroke.* 2017;48(2):259-264. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015019
60. Jafari RS, Behrouz V. Nordic diet and its benefits in neurological function: a systematic review of observational and intervention studies. *Front Nutr.* 2023;10:1215358. Published 2023 Aug 14. doi:10.3389/fnut.2023.1215358
61. Gabriel AS, Ninomiya K, Uneyama H. The Role of the Japanese Traditional Diet in Healthy and Sustainable Dietary Patterns around the World. *Nutrients.* 2018;10(2):173. Published 2018 Feb 3. doi:10.3390/nu10020173
62. Dohrmann DD, Putnik P, Bursać Kovačević D, Simal-Gandara J, Lorenzo JM, Barba FJ. Japanese, Mediterranean and Argentinean diets and their potential roles in neurodegenerative diseases. *Food Res Int.* 2019;120:464-477. doi:10.1016/j.foodres.2018.10.090
63. Kanikowska D, Korybalska K, Mickiewicz A, et al. Flaxseed (*Linum Usitatissimum* L.) Supplementation in Patients Undergoing Lipoprotein Apheresis for Severe Hyperlipidemia-A Pilot Study. *Nutrients.* 2020;12(4):1137. Published 2020 Apr 18. doi:10.3390/nu12041137
64. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol.* 1986;124(6):903-915. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a114480
65. Saulle, R.; La Torre, G. The Mediterranean Diet, Recognized by UNESCO as a Cultural Heritage of Humanity. *Ital. J. Public Health* 2010, 7, 414–415.
66. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(6 Suppl):1402S-1406S. doi:10.1093/ajcn/61.6.1402S
67. Kromhout D, Keys A, Aravanis C, et al. Food consumption patterns in the 1960s in seven countries. *Am J Clin Nutr.* 1989;49(5):889-894. doi:10.1093/ajcn/49.5.889
68. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol and mortality. *Ann Intern Med.* 1992;117(8):646-654. doi:10.7326/0003-4819-117-8-646v
69. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14(12A):2274-2284. doi:10.1017/S1368980011002515
70. de la Torre-Moral A, Fàbregues S, Bach-Faig A, et al. Family Meals, Conviviality, and the Mediterranean Diet among Families with Adolescents. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2499. Published 2021 Mar 3. doi:10.3390/ijerph18052499

71. Moro, E. The Mediterranean Diet from Ancel Keys to the UNESCO Cultural Heritage. A Pattern of Sustainable Development between Myth and Reality. *Procedia Soc. Behav. Sci.* 2016, 223, 655–661.
72. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e649-e650] [published correction appears in *Circulation*. 2020 Jan 28;141(4):e60] [published correction appears in *Circulation*. 2020 Apr 21;141(16):e774]. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678
73. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [published correction appears in *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468]. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
74. Funtikova AN, Benítez-Arciniega AA, Gomez SF, Fitó M, Elosua R, Schröder H. Mediterranean diet impact on changes in abdominal fat and 10-year incidence of abdominal obesity in a Spanish population. *Br J Nutr*. 2014;111(8):1481-1487. doi:10.1017/S0007114513003966
75. Godos J, Zappalà G, Bernardini S, Giambini I, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez M. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(2):138-148. doi:10.1080/09637486.2016.1221900
76. Formisano E, Pasta A, Cremonini AL, Di Lorenzo I, Sukkar SG, Pisciotta L. Effects of a Mediterranean Diet, Dairy, and Meat Products on Different Phenotypes of Dyslipidemia: A Preliminary Retrospective Analysis. *Nutrients*. 2021;13(4):1161. Published 2021 Apr 1. doi:10.3390/nu13041161
77. Uusitupa M, Khan TA, Vigiuliouk E, et al. Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(11):2611. Published 2019 Nov 1. doi:10.3390/nu11112611
78. Salas-Salvadó J, Becerra-Tomás N, García-Gavilán JF, Bulló M, Barrubés L. Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease Prevention: What Do We Know?. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(1):62-67. doi:10.1016/j.pcad.2018.04.006
79. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1299-1313. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.073
80. Platania A, Zappala G, Mirabella MU, et al. Association between Mediterranean diet adherence and dyslipidaemia in a cohort of adults living in the Mediterranean area. *Int J Food Sci Nutr*. 2018;69(5):608-618. doi:10.1080/09637486.2017.1389860
81. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial [published correction appears in *Diabetes Care*. 2018 Oct;41(10):2259-2260]. *Diabetes Care*. 2011;34(1):14-19. doi:10.2337/dc10-1288

82. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2018 Aug 21;169(4):271-272]. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):1-10. doi:10.7326/M13-1725
83. Bizzozero-Peroni B, Martínez-Vizcaíno V, Fernández-Rodríguez R, et al. The impact of the Mediterranean diet on alleviating depressive symptoms in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. Published online January 14, 2024. doi:10.1093/nutrit/nuad176
84. Saura-Calixto F, Goñi I. Definition of the Mediterranean diet based on bioactive compounds. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2009;49(2):145-152. doi:10.1080/10408390701764732
85. Corella D, Coltell O, Macian F, Ordovás JM. Advances in Understanding the Molecular Basis of the Mediterranean Diet Effect. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2018;9:227-249. doi:10.1146/annurev-food-032217-020802
86. Marx W, Lane M, Hockey M, et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Mol Psychiatry*. 2021;26(1):134-150. doi:10.1038/s41380-020-00925-x
87. Valls-Pedret C, Lamuela-Raventós RM, Medina-Remón A, et al. Polyphenol-rich foods in the Mediterranean diet are associated with better cognitive function in elderly subjects at high cardiovascular risk. *J Alzheimers Dis*. 2012;29(4):773-782. doi:10.3233/JAD-2012-111799
88. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, et al. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2018 Dec 1;178(12):1731-1732]. *JAMA Intern Med*. 2015;175(7):1094-1103. doi:10.1001/jamainternmed.2015.1668
89. Domínguez-López I, Casas R, Chiva-Blanch G, et al. Serum vitamin B12 concentration is associated with improved memory in older individuals with higher adherence to the Mediterranean diet. *Clin Nutr*. 2023;42(12):2562-2568. doi:10.1016/j.clnu.2023.10.025
90. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, et al. Vitamin B12 deficiency [published correction appears in *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jul 20;3:17054]. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17040. Published 2017 Jun 29. doi:10.1038/nrdp.2017.40
91. Yan Y, Mi J. Noncommunicable chronic disease prevention should start from childhood. *Pediatr Investig*. 2021;5(1):3-5. Published 2021 Mar 22. doi:10.1002/ped4.12254
92. Chun BY, Dobson AJ, Heller RF. Smoking and the incidence of coronary heart disease in an Australian population. *Med J Aust*. 1993;159(8):508-512. doi:10.5694/j.1326-5377.1993.tb138002.x
93. Choi SY, Kahyo H. Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the etiology of cancers of the digestive tract. *Int J Cancer*. 1991;49(3):381-386. doi:10.1002/ijc.2910490312
94. Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi T, et al. Impact of cigarette smoking on the incidence of Type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabet Med*. 1999;16(11):951-955. doi:10.1046/j.1464-5491.1999.00173.x

95. WHO (2018). Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization. ISBN 978-92-4-156563-9
96. Booyse FM, Parks DA. Moderate wine and alcohol consumption: beneficial effects on cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2001;86(2):517-528.
97. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med.* 2006;166(22):2437-2445. doi:10.1001/archinte.166.22.2437
98. Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. Alcohol and mortality in British men: explaining the U-shaped curve. *Lancet.* 1988;2(8623):1267-1273. doi:10.1016/s0140-6736(88)92890-5
99. de Gaetano G, Costanzo S. Alcohol and Health: Praise of the J Curves [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2017 Nov 28;70(21):2736]. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):923-925. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.710
100. Wechsler H, Davenport A, Dowdall G, Moeykens B, Castillo S. Health and behavioral consequences of binge drinking in college. A national survey of students at 140 campuses. *JAMA.* 1994;272(21):1672-1677.
101. Babor TF, Casswell S, Graham K, et al. Alcohol: No Ordinary Commodity-a summary of the third edition. *Addiction.* 2022;117(12):3024-3036. doi:10.1111/add.16003
102. World Health Organization. Brief Intervention: For Hazardous and Harmful Drinking [online]; 2002 [cited 16 May 2015]. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_MSD_MSB_01.6b.pdf?ua=1%20 (accessed 28 July 2015).
103. Kalinowski A, Humphreys K. Governmental standard drink definitions and low-risk alcohol consumption guidelines in 37 countries. *Addiction.* 2016;111(7):1293-1298. doi:10.1111/add.13341
104. Organización Mundial de la Salud – OMS (2014). Informe Mundial de Situación sobre Alcohol y Salud. WHO, Library Cataloguing in Publication Data
105. Chilean Ministry of Health. Brief Intervention to Reduce the Risk of Alcohol Consumption: Technical Guide for Primary Care Santiago, Chile: Chilean Ministry of Health; September 2011.
106. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism [published correction appears in *N Engl J Med* 1990 Aug 23;323(8):553] [published correction appears in *N Engl J Med* 1990 May 24;322(21):1540]. *N Engl J Med.* 1990;322(2):95-99. doi:10.1056/NEJM199001113220205
107. Smith GD, Shaw LJ, Maini PK, Ward RJ, Peters TJ, Murray JD. Mathematical modelling of ethanol metabolism in normal subjects and chronic alcohol misusers. *Alcohol Alcohol.* 1993;28(1):25-32.
108. Australian Government Department of Health. Reduce your risk: new national guidelines for alcohol consumption [online]; 2009 [cited 16 May 2015]. Available at:

- <http://www.alcohol.gov.au/internet/alcohol/publishing.nsf/Content/guide-adult>. (accessed 28 July 2015)
109. Grenada Food, Nutrition Council. Drink little or no alcohol [online]; 2011 [cited 15 May 2015]. Available at: <http://www.gfnc.gd/pages/drink-little-alcohol.html> (accessed 28 July 2015).
 110. Department of Health Republic of South Africa. Choosing a Healthy Lifestyle [online]; 2003 [cited 16 May 2015]. Available at: <http://www.doh.gov.za/docs/media/HealthyLifestyle.pdf>. (accessed 28 July 2015)
 111. Informe sobre la situación regional sobre el alcohol y la salud en las Américas. Washington, DC : OPS, 2015. 1. Consumo de Bebidas Alcohólicas – efectos adversos. 2. Consumo de Bebidas Alcohólicas – prevención & control. 3. Consumo de Bebidas Alcohólicas – Economía. 4. Alcoholismo. 5. Trastornos Relacionados con Alcohol. 6. Américas. I. Título. ISBN 978-92-75-31855-3
 112. Room R. Stigma, social inequality and alcohol and drug use. *Drug Alcohol Rev.* 2005;24(2):143-155. doi:10.1080/09595230500102434
 113. State of Wisconsin. State Alcohol, drug abuse, developmental disabilities and mental health act. Statutes, Chapter 51. 2003. Available at: <http://www.psychlaws.org/LegalResources/StateLaws/Wisconsinstatute.htm> (accessed 28 March 2005)
 114. Estruch R. Wine and cardiovascular disease. *Food Research International.* 2000;33:219-226.
 115. St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet.* 1979;1(8124):1017-1020. doi:10.1016/s0140-6736(79)92765-x
 116. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Effect of a mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the cardioprotective effect of certain nutriments. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(5):1103-1108. doi:10.1016/S0735-1097(96)00280-X
 117. Castaldo L, Narváez A, Izzo L, et al. Red Wine Consumption and Cardiovascular Health. *Molecules.* 2019;24(19):3626. Published 2019 Oct 8. doi:10.3390/molecules24193626
 118. Reynolds, A.G. Viticultural and vineyard management practices and their effects on grape and wine quality. In *Managing Wine Quality*, 2nd ed. Elsevier. 2022; pp. 443–539.
 119. Rodriguez-Lopez P, Rueda-Robles A, Borrás-Linares I, Quirantes-Piné RM, Emanuelli T, Segura-Carretero A et al. Grape and Grape-Based Product Polyphenols: A Systematic Review of Health Properties, Bioavailability, and Gut Microbiota Interactions. *Horticulturae* 2022;8:583
 120. Viegas O, Esteves C, Rocha J, Melo A, Ferreira IMPLVO. Simultaneous determination of melatonin and trans-resveratrol in wine by dispersive liquid-liquid microextraction followed by HPLC-FLD. *Food Chem.* 2021;339:128091. doi:10.1016/j.foodchem.2020.128091

121. Visioli F, Panaite SA, Tomé-Carneiro J. Wine's Phenolic Compounds and Health: A Pythagorean View. *Molecules*. 2020;25(18):4105. Published 2020 Sep 8. doi:10.3390/molecules25184105
122. Rasines-Perea Z, Teissedre PL. Grape Polyphenols' Effects in Human Cardiovascular Diseases and Diabetes. *Molecules*. 2017;22(1):68. Published 2017 Jan 1. doi:10.3390/molecules22010068
123. Meng X, Zhou J, Zhao CN, Gan RY, Li HB. Health Benefits and Molecular Mechanisms of Resveratrol: A Narrative Review. *Foods*. 2020;9(3):340. Published 2020 Mar 14. doi:10.3390/foods9030340
124. Son Y, Byun SJ, Pae HO. Involvement of heme oxygenase-1 expression in neuroprotection by piceatannol, a natural analog and a metabolite of resveratrol, against glutamate-mediated oxidative injury in HT22 neuronal cells. *Amino Acids*. 2013;45(2):393-401. doi:10.1007/s00726-013-1518-9
125. Esteban-Fernández A, Zorraquín-Peña I, Ferrer MD, et al. Inhibition of Oral Pathogens Adhesion to Human Gingival Fibroblasts by Wine Polyphenols Alone and in Combination with an Oral Probiotic. *J Agric Food Chem*. 2018;66(9):2071-2082. doi:10.1021/acs.jafc.7b05466
126. Nash V, Ranadheera CS, Georgousopoulou EN, et al. The effects of grape and red wine polyphenols on gut microbiota - A systematic review. *Food Res Int*. 2018;113:277-287. doi:10.1016/j.foodres.2018.07.019
127. Jang M, Cai L, Udeani GO, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*. 1997;275(5297):218-220. doi:10.1126/science.275.5297.218
128. Hrelia S, Di Renzo L, Bavaresco L, Bernardi E, Malaguti M, Giacosa A. Moderate Wine Consumption and Health: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;15(1):175. Published 2022 Dec 30. doi:10.3390/nu15010175
129. Haunschild R, Marx W. On Health Effects of Resveratrol in Wine. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):3110. Published 2022 Mar 6. doi:10.3390/ijerph19053110
130. Zamora-Ros R, Urpí-Sardà M, Lamuela-Raventós RM, et al. Resveratrol metabolites in urine as a biomarker of wine intake in free-living subjects: The PREDIMED Study. *Free Radic Biol Med*. 2009;46(12):1562-1566. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2008.12.023
131. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992;339(8808):1523-1526. doi:10.1016/0140-6736(92)91277-f
132. Agrawal P, Halaweish F, Dwivedi C. Antioxidant Effects and Drug Interactions of Resveratrol Present in Wine. *J. Wine Res*. 2007;18;59–71.
133. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, et al. Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. *Biomedicines*. 2018;6(3):91. Published 2018 Sep 9. doi:10.3390/biomedicines6030091
134. Mukherjee S, Dudley JI, Das DK. Dose-dependency of resveratrol in providing health benefits. *Dose Response*. 2010;8(4):478-500. Published 2010 Mar 18. doi:10.2203/dose-response.09-015.Mukherjee

135. Di Lorenzo C, Colombo F, Biella S, Stockley C, Restani P. Polyphenols and Human Health: The Role of Bioavailability. *Nutrients*. 2021;13(1):273. Published 2021 Jan 19. doi:10.3390/nu13010273
136. Gambini J, López-Grueso R, Olaso-González G, et al. Resveratrol: distribución, propiedades y perspectivas [Resveratrol: distribution, properties and perspectives]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013;48:79-88.
137. Koushki M, Lakzaei M, Khodabandehloo H, Hosseini H, Meshkani R, Panahi G. Therapeutic effect of resveratrol supplementation on oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Postgrad Med J*. 2020;96(1134):197-205. doi:10.1136/postgradmedj-2019-136415
138. Bianchini F, Vainio H. Wine and resveratrol: mechanisms of cancer prevention?. *Eur J Cancer Prev*. 2003;12(5):417-425. doi:10.1097/00008469-200310000-00011
139. Criqui MH, Cowan LD, Tyroler HA, et al. Lipoproteins as mediators for the effects of alcohol consumption and cigarette smoking on cardiovascular mortality: results from the Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1987;126(4):629-637. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a114702
140. Weiskirchen S, Weiskirchen R. Resveratrol: How Much Wine Do You Have to Drink to Stay Healthy?. *Adv Nutr*. 2016;7(4):706-718. Published 2016 Jul 15. doi:10.3945/an.115.011627
141. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *J Clin Lab Anal*. 1997;11(5):287-313. doi:10.1002/(SICI)1098-2825(1997)11:5<287::AID-JCLA6>3.0.CO;2-4
142. Goldberg DM. Does wine work?. *Clin Chem*. 1995;41(1):14-16.
143. Siemann EH, Creasy LL. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *American Journal of Enology and Viticulture*. 1992;43.1: 49-52
144. Ector BJ, Magee JB, Hegwood CP, Coign MJ. Resveratrol concentration in muscadine berries, juice, pomace, purees, seeds, and wines. *Am J Enol Vitic*. 1996 47:57-62.
145. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet*. 1993;341(8843):454-457. doi:10.1016/0140-6736(93)90206-v
146. Fragopoulou E, Choleva M, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Wine and its metabolic effects. A comprehensive review of clinical trials. *Metabolism*. 2018;83:102-119. doi:10.1016/j.metabol.2018.01.024
147. Lohoff FW, Sorcher JL, Rosen AD, et al. Methylomic profiling and replication implicates deregulation of PCSK9 in alcohol use disorder. *Mol Psychiatry*. 2018;23(9):1900-1910. doi:10.1038/mp.2017.168
148. Siler SQ, Neese RA, Christiansen MP, Hellerstein MK. The inhibition of gluconeogenesis following alcohol in humans. *Am J Physiol*. 1998;275(5):E897-E907. doi:10.1152/ajpendo.1998.275.5.E897

149. Gorinstein S, Caspi A, Zemser M, Libman I, Goshev I, Trakhtenberg S. Plasma circulating fibrinogen stability and moderate beer consumption. *J Nutr Biochem.* 2003;14(12):710-716. doi:10.1016/j.jnutbio.2003.09.002
150. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018;392(10159):2052-2090. doi:10.1016/S0140-6736(18)31694-5
151. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration, Kocarnik JM, Compton K, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol.* 2022;8(3):420-444. doi:10.1001/jamaoncol.2021.6987
152. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study [published correction appears in lancet. 2020 Sep 12;396(10253):758]. *Lancet.* (2020) 395:1907–18. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9
153. GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2022;400(10352):563-591. doi:10.1016/S0140-6736(22)01438-6
154. Baldewijns MM, van Vlodrop IJ, Schouten LJ, Soetekouw PM, de Bruïne AP, van Engeland M. Genetics and epigenetics of renal cell cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1785(2):133-155. doi:10.1016/j.bbcan.2007.12.002
155. Herity B, Moriarty M, Daly L, Dunn J, Bourke GJ. The role of tobacco and alcohol in the aetiology of lung and larynx cancer. *Br J Cancer.* 1982;46(6):961-964. doi:10.1038/bjc.1982.308
156. International Agency for Research on Cancer [IARC]. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Alcohol drinking.* Lyon: International Agency for Research on Cancer (1988).
157. Loprieno N. Letter: International Agency for Research on Cancer (IARC) monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man: "Relevance of data on mutagenicity". *Mutat Res.* 1975;31(3):210.
158. Viner B, Barberio AM, Haig TR, Friedenreich CM, Brenner DR. The individual and combined effects of alcohol consumption and cigarette smoking on site-specific cancer risk in a prospective cohort of 26,607 adults: results from Alberta's Tomorrow Project. *Cancer Causes Control.* 2019;30(12):1313-1326. doi:10.1007/s10552-019-01226-7
159. Galeone C, Malerba S, Rota M, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of brain tumours. *Ann Oncol.* 2013;24(2):514-523. doi:10.1093/annonc/mds432
160. Longnecker MP, Orza MJ, Adams ME, Vioque J, Chalmers TC. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control.* 1990;1(1):59-68. doi:10.1007/BF00053184

161. Zhang Y, Kreger BE, Dorgan JF, Splansky GL, Cupples LA, Ellison RC. Alcohol consumption and risk of breast cancer: the Framingham Study revisited. *Am J Epidemiol.* 1999;149(2):93-101. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009791
162. Rohan TE, Jain M, Howe GR, Miller AB. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control.* 2000;11(3):239-247. doi:10.1023/a:1008933824645
163. Harvey EB, Schairer C, Brinton LA, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Alcohol consumption and breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1987;78(4):657-661.
164. Flom JD, Ferris JS, Tehranifar P, Terry MB. Alcohol intake over the life course and mammographic density. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(3):643-651. doi:10.1007/s10549-008-0302-0
165. Cook LS, Leung AC, Swenerton K, et al. Adult lifetime alcohol consumption and invasive epithelial ovarian cancer risk in a population-based case-control study. *Gynecol Oncol.* 2016;140(2):277-284. doi:10.1016/j.ygyno.2015.12.005
166. Greving JP, Lee JE, Wolk A, Lukkien C, Lindblad P, Bergström A. Alcoholic beverages and risk of renal cell cancer. *Br J Cancer.* 2007;97(3):429-433. doi:10.1038/sj.bjc.6603890
167. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G. Inverse graded relation between alcohol consumption and active infection with *Helicobacter pylori*. *Am J Epidemiol.* 1999;149(6):571-576. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009854
168. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(9):2373-2379. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01360.x
169. Daroch F, Hoeneisen M, González CL, et al. In vitro antibacterial activity of Chilean red wines against *Helicobacter pylori*. *Microbios.* 2001;104(408):79-85.
170. Jonkers D, Houben P, Hameeteman W, et al. Differential features of gastric cancer patients, either *Helicobacter pylori* positive or *Helicobacter pylori* negative. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999;31(9):836-841.
171. Pandeya N, Williams G, Green AC, Webb PM, Whiteman DC; Australian Cancer Study. Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology.* 2009;136(4):1215-e2. doi:10.1053/j.gastro.2008.12.052
172. Barstad B, Sørensen TI, Tjønneland A, et al. Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2005;14(3):239-243. doi:10.1097/00008469-200506000-00007
173. Gapstur SM, Potter JD, Folsom AR. Alcohol consumption and colon and rectal cancer in postmenopausal women. *Int J Epidemiol.* 1994;23(1):50-57. doi:10.1093/ije/23.1.50
174. Sharpe CR, Siemiatycki J, Rachet B. Effects of alcohol consumption on the risk of colorectal cancer among men by anatomical subsite (Canada). *Cancer Causes Control.* 2002;13(5):483-491. doi:10.1023/a:1015700415808
175. Park JY, Mitrou PN, Dahm CC, et al. Baseline alcohol consumption, type of alcoholic beverage and risk of colorectal cancer in the European Prospective

- Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk study. *Cancer Epidemiol.* 2009;33(5):347-354. doi:10.1016/j.canep.2009.10.015
176. Benedetti A, Parent ME, Siemiatycki J. Consumption of alcoholic beverages and risk of lung cancer: results from two case-control studies in Montreal, Canada. *Cancer Causes Control.* 2006;17(4):469-480. doi:10.1007/s10552-005-0496-y
 177. Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Intake of alcohol and alcoholic beverages and the risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(10 Pt 1):1119-1122.
 178. Decean H, Fischer-Fodor E, Tatomir C, et al. Vitis vinifera seeds extract for the modulation of cytosolic factors BAX- α and NF- κ B involved in UVB-induced oxidative stress and apoptosis of human skin cells. *Chujul Med.* 2016;89(1):72-81. doi:10.15386/cjmed-508
 179. Kwon JY, Lee KW, Kim JE, et al. Delphinidin suppresses ultraviolet B-induced cyclooxygenases-2 expression through inhibition of MAPKK4 and PI-3 kinase. *Carcinogenesis.* 2009;30(11):1932-1940. doi:10.1093/carcin/bgp216
 180. Vicentini FT, Simi TR, Del Ciampo JO, et al. Quercetin in w/o microemulsion: in vitro and in vivo skin penetration and efficacy against UVB-induced skin damages evaluated in vivo. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;69(3):948-957. doi:10.1016/j.ejpb.2008.01.012
 181. World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2014.
 182. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [published correction appears in *Lancet.* 2013 Feb 23;381(9867):628. AlMazroa, Mohammad A [added]; Memish, Ziad A [added]]. *Lancet.* 2012;380(9859):2095-2128. doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0
 183. Council of the European Union. 2586th Council Meeting—Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs. Available online: <http://ue.eu.int/Newsroom/> (accessed on 29 November 2004).
 184. Petersen, S.; Peto, V.; Rayner, M.; Leal, J.; Luengo-Fernandez, R.; Gray, A. European Cardiovascular Disease Statistics; British Heart Foundation: London, UK, 2005.
 185. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):1-25. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052
 186. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies [published correction appears in *Lancet.* 2018 Jun 2;391(10136):2212]. *Lancet.* 2018;391(10129):1513-1523. doi:10.1016/S0140-6736(18)30134-X
 187. Snopek, L.; Ml'cek, J.; Fic, V.; Hlaváčová, I.; Škrovánková, S.; Fisera, M.; Velichová, H.; Ondrášová, M. Interaction of polyphenols and wine antioxidants with its sulfur dioxide preservative. *Potravin. Slovak J. Food Sci.* **2018**, 12, 180–185.

188. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(11):833-850. doi:10.1007/s10654-011-9631-0
189. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation*. 2002;105(24):2836-2844. doi:10.1161/01.cir.0000018653.19696.01
190. Wollin SD, Jones PJ. Alcohol, red wine and cardiovascular disease. *J Nutr*. 2001;131(5):1401-1404. doi:10.1093/jn/131.5.1401
191. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths [published correction appears in *Lancet*. 2008 Jul 26;372(9635):292]. *Lancet*. 2007;370(9602):1829-1839. doi:10.1016/S0140-6736(07)61778-4
192. Vangen-Lønne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, Løchen ML, Njølstad I, Mathiesen EB. Declining Incidence of Ischemic Stroke: What Is the Impact of Changing Risk Factors? The Tromsø Study 1995 to 2012. *Stroke*. 2017;48(3):544-550. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014377
193. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2020 Jan 14;141(2):e33]. *Circulation*. 2019;139:e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659
194. Ziegler S, Kostner K, Thallinger C, et al. Wine ingestion has no effect on lipid peroxidation products. *Pharmacology*. 2005;75(3):152-156. doi:10.1159/000088291
195. Stamler J, Daviglius ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*. 2000;284(3):311-318. doi:10.1001/jama.284.3.311.
196. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497. doi:10.1001/jama.285.19.2486
197. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins [published correction appears in *Lancet*. 2005 Oct 15-21;366(9494):1358] [published correction appears in *Lancet*. 2008 Jun 21;371(9630):2084]. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-1278. doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1
198. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(6):551-558. doi:10.1016/j.recesp.2012.02.005

199. Ray KK, Ference BA, Séverin T, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Glob Heart*. 2022;17(1):75. Published 2022 Oct 14. doi:10.5334/gh.1154
200. Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med*. 1971;75(3):471-472. doi:10.7326/0003-4819-75-3-471
201. Zou Q, Su C, Du W, et al. Longitudinal Association between Physical Activity, Blood Lipids, and Risk of Dyslipidemia among Chinese Adults: Findings from the China Health and Nutrition Surveys in 2009 and 2015. *Nutrients*. 2023;15(2):341. Published 2023 Jan 10. doi:10.3390/nu15020341
202. Konikowska K, Bombała W, Szuba A, Róžańska D, Regulska-Ilow B. A High-Quality Diet, as Measured by the DASH Score, Is Associated with a Lower Risk of Metabolic Syndrome and Visceral Obesity. *Biomedicines*. 2023;11(2):317. Published 2023 Jan 23. doi:10.3390/biomedicines11020317
203. Apostolidou C, Adamopoulos K, Lymperaki E, Iliadis S, Papapreponis P, Kourtidou-Papadeli C. Cardiovascular risk and benefits from antioxidant dietary intervention with red wine in asymptomatic hypercholesterolemics. *Clin Nutr ESPEN*. 2015;10(6):e224-e233. doi:10.1016/j.clnesp.2015.08.001
204. Teissedre PL, Stockley C, Boban M, Ruf JC, Ortiz Alba M, Gambert P, Flesh M. The effects of wine consumption on cardiovascular disease and associated risk factors: a narrative review. *OENO One*. 2018;52, 67-79. doi:10.20870/oenone.2018.52.1.2129
205. Zern TL, Fernandez ML. Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *J Nutr*. 2005;135(10):2291-2294. doi:10.1093/jn/135.10.2291
206. Napoli R, Cozzolino D, Guardasole V, et al. Red wine consumption improves insulin resistance but not endothelial function in type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 2005;54(3):306-313. doi:10.1016/j.metabol.2004.09.010
207. Luz PL, Coimbra S, Favarato D, et al. Coronary artery plaque burden and calcium scores in healthy men adhering to long-term wine drinking or alcohol abstinence. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(8):697-705. doi:10.1590/1414-431x20143880
208. Pellegrini N, Pareti FI, Stabile F, Brusamolino A, Simonetti P. Effects of moderate consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr*. 1996;50(4):209-213.
209. van der Gaag MS, Sierksma A, Schaafsma G, et al. Moderate alcohol consumption and changes in postprandial lipoproteins of premenopausal and postmenopausal women: a diet-controlled, randomized intervention study. *J Womens Health Gen Based Med*. 2000;9(6):607-616. doi:10.1089/15246090050118134
210. Retterstol L, Berge KE, Braaten Ø, Eikvar L, Pedersen TR, Sandvik L. A daily glass of red wine: does it affect markers of inflammation?. *Alcohol Alcohol*. 2005;40(2):102-105. doi:10.1093/alcalc/agh132

211. Veenstra J, Ockhuizen T, van de Pol H, Wedel M, Schaafsma G. Effects of a moderate dose of alcohol on blood lipids and lipoproteins postprandially and in the fasting state. *Alcohol Alcohol*. 1990;25(4):371-377.
212. Babio N, Bulló M, Basora J, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(8):563-570. doi:10.1016/j.numecd.2008.10.007
213. Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A. Syndrome X and mortality: a population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group. *Am J Epidemiol*. 1998;148(10):958-966. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009572
214. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52(5):1210-1214. doi:10.2337/diabetes.52.5.1210
215. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709-2716. doi:10.1001/jama.288.21.2709
216. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-689. doi:10.2337/diacare.24.4.683
217. Haller H. Epidemiologie und assoziierte Risikofaktoren der Hyperlipoproteinämie [Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia]. *Z Gesamte Inn Med*. 1977;32(8):124-128.A
218. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(4):397-405. doi:10.1111/j.1463-1326.2004.00409.x
219. Kimokoti RW, Brown LS. Dietary management of the metabolic syndrome. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(1):184-187. doi:10.1038/clpt.2011.92
220. Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, Vasani RS, Curtis Ellison R; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Alcohol consumption and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the US.: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2954-2959. doi:10.2337/diacare.27.12.2954
221. Riccioni G, Gammone MA, Tettamanti G, Bergante S, Pluchinotta FR, D'Orazio N. Resveratrol and anti-atherogenic effects. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;66(6):603-610. doi:10.3109/09637486.2015.1077796
222. Gin H, Rigalleau V, Caubet O, Masquelier J, Aubertin J. Effects of red wine, tannic acid, or ethanol on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetic patients and on starch digestibility in vitro. *Metabolism*. 1999;48(9):1179-1183. doi:10.1016/s0026-0495(99)90135-x
223. Karam JH. Type II diabetes and syndrome X. Pathogenesis and glycaemic management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21(2):329-350.

224. Murgatroyd PR, Van De Ven ML, Goldberg GR, Prentice AM. Alcohol and the regulation of energy balance: overnight effects on diet-induced thermogenesis and fuel storage. *Br J Nutr.* 1996;75(1):33-45. doi:10.1079/bjn19960108
225. Flechtner-Mors M, Biesalski HK, Jenkinson CP, Adler G, Ditschuneit HH. Effects of moderate consumption of white wine on weight loss in overweight and obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(11):1420-1426. doi:10.1038/sj.ijo.0802786
226. Dening T, Sandilyan MB. Dementia: definitions and types. *Nurs Stand.* 2014;39(37):37-42. <https://doi.org/10.7748/ns.29.37.37.e94052>.
Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®). 5a Ed. Asociación Americana de Psiquiatría; 2014.3.
227. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2008;29(4):494-511. <https://doi.org/10.1210/er.2007-00344>.
228. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.* 2005;366(9503):2112-2117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-05](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-05).
229. Sacuiu SF. Dementias. *Handb Clin Neurol.* 2016;138:123-151
230. Shah H, Albanese E, Duggan C, et al. Research priorities to reduce the global burden of dementia by 2025. *Lancet Neurol.* 2016;15(12):1285-1294. doi:10.1016/S1474-4422(16)30235-6
231. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016;15(5):455-532. doi:10.1016/S1474-4422(16)00062-4
232. Arntzen KA, Schirmer H, Wilsgaard T, Mathiesen EB. Moderate wine consumption is associated with better cognitive test results: a 7 year follow up of 5033 subjects in the Tromsø Study. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2010;(190):23-29. doi:10.1111/j.1600-0404.2010.01371.x
233. Letenneur L. Risk of dementia and alcohol and wine consumption: a review of recent results. *Biol Res.* 2004;37(2):189-193. doi:10.4067/s0716-97602004000200003
234. Truelsen T, Thudium D, Grønbaek M; Copenhagen City Heart Study. Amount and type of alcohol and risk of dementia: the Copenhagen City Heart Study. *Neurology.* 2002;59(9):1313-1319. doi:10.1212/01.wnl.0000031421.50369.e7
235. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, Siscovick DS. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA.* 2003;289(11):1405-1413. doi:10.1001/jama.289.11.1405
236. Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(4):540-546. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52159.x
237. Mehlig K, Skoog I, Guo X, et al. Alcoholic beverages and incidence of dementia: 34-year follow-up of the prospective population study of women in Goteborg. *Am J Epidemiol.* 2008;167(6):684-691. doi:10.1093/aje/kwm366

238. Nooyens AC, Bueno-de-Mesquita HB, van Gelder BM, van Boxtel MP, Verschuren WM. Consumption of alcoholic beverages and cognitive decline at middle age: the Doetinchem Cohort Study. *Br J Nutr.* 2014;111(4):715-723. doi:10.1017/S0007114513002845
239. Broustet JP. Wine and health. *Heart.* 1999;81(5):459-460. doi:10.1136/hrt.81.5.459
240. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet.* 1993;341(8843):454-457. doi:10.1016/0140-6736(93)90206-v
241. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet.* 2008;372(9634):216-223. doi:10.1016/S0140-6736(08)61075-2
242. Ranney A, Petro MS. Resveratrol protects spatial learning in middle-aged C57BL/6 mice from effects of ethanol. *Behav Pharmacol.* 2009;20(4):330-336. doi:10.1097/FBP.0b013e32832f0193
243. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: 23 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ.* 2018;362:k2927. Published 2018 Aug 1. doi:10.1136/bmj.k2927
244. Panza F, Frisardi V, Seripa D, et al. Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: harmful or neuroprotective?. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27(12):1218-1238. doi:10.1002/gps.3772
245. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission [published correction appears in *Lancet.* 2023 Sep 30;402(10408):1132]. *Lancet.* 2020;396(10248):413-446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6
246. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [published correction appears in *Lancet.* 2020 Nov 14;396(10262):1562]. *Lancet.* 2020;396(10258):1204-1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
247. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [published correction appears in *Lancet.* 2017 Oct 28;390(10106):e38]. *Lancet.* 2017;390(10100):1211-1259. doi:10.1016/S0140-6736(17)32154-2
248. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [published correction appears in *Lancet Neurol.* 2021 Dec;20(12):e7]. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):954-976. doi:10.1016/S1474-4422(18)30322-3
249. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202

250. Goadsby PJ, Evers S. International Classification of Headache Disorders - ICHD-4 *alpha*. *Cephalalgia*. 2020;40(9):887-888. doi:10.1177/0333102420919098
251. Magis D, Schoenen J. Les migraines: des gènes à l'environnement [Migraine: from genetics to environment]. *Rev Med Liege*. 2012;67(5-6):349-358.
252. Gazerani P. Migraine and Diet. *Nutrients*. 2020;12(6):1658. Published 2020 Jun 3. doi:10.3390/nu12061658
253. Hindiyyeh NA, Zhang N, Farrar M, Banerjee P, Lombard L, Aurora SK. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. *Headache*. 2020;60(7):1300-1316. doi:10.1111/head.13836
254. Blau JN, Cumings JN. Method of precipitating and preventing some migraine attacks. *Br Med J*. 1966;2(5524):1242-1243. doi:10.1136/bmj.2.5524.1242
255. Hockaday JM, Williamson DH, Whitty CW. Blood-group levels and fatty-acid metabolism in migraine related to fasting. *Lancet*. 1971;1(7710):1153-1156. doi:10.1016/s0140-6736(71)91662-x
256. Pavlovic JM, Buse DC, Sollars CM, Haut S, Lipton RB. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. *Headache*. 2014;54(10):1670-1679. doi:10.1111/head.12468
257. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007;27(5):394-402. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x
258. Peroutka SJ. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(10):454. doi:10.1007/s11916-014-0454-z
259. Yuan S, Daghlas I, Larsson SC. Alcohol, coffee consumption, and smoking in relation to migraine: a bidirectional Mendelian randomization study. *Pain*. 2022;163(2):e342-e348. doi:10.1097/j.pain.0000000000002360
260. Gazerani P. A Bidirectional View of Migraine and Diet Relationship. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:435-451. Published 2021 Feb 11. doi:10.2147/NDT.S282565
261. Vives-Mestres M, Casanova A, Puig X, Ginebra J, Rosen N. Alcohol as a trigger of migraine attacks in people with migraine. Results from a large prospective cohort study in English-speaking countries. *Headache*. 2022;62(10):1329-1338. doi:10.1111/head.14428
262. Fukui PT, Gonçalves TR, Strabelli CG, et al. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(3A):494-499. doi:10.1590/s0004-282x2008000400011
263. Panconesi A. Alcohol and migraine: trigger factor, consumption, mechanisms. A review. *J Headache Pain*. 2008;9(1):19-27. doi:10.1007/s10194-008-0006-1
264. Worm J, Falkenberg K, Olesen J. Histamine and migraine revisited: mechanisms and possible drug targets. *J Headache Pain*. 2019;20(1):30. Published 2019 Mar 25. doi:10.1186/s10194-019-0984-1
265. Pergolizzi, J. V., Coluzzi, F., Varrassi, G., Mariano, D. J., LeQuang, J. A., & Bisney, J. (2019). Red wine triggers may lead to better understanding of migraine headache: a narrative review. *Journal of Wine Research*, 1–16. doi:10.1080/09571264.2019.1573360

266. Food and drink. Red wine headaches. *Harv Health Lett.* 2002;27(8):6.
267. Pradalier A, Weinman S, Launay JM, Baron JF, Dry J. Total IgE, specific IgE and prick-tests against foods in common migraine--a prospective study. *Cephalalgia.* 1983;3(4):231-234. doi:10.1046/j.1468-2982.1983.0304231.x
268. Nicolodi M, Sicuteri F. Wine and migraine: compatibility or incompatibility?. *Drugs Exp Clin Res.* 1999;25(2-3):147-153.
269. Lucerón Lucas-Torres M, Cavero-Redondo I, Martínez-Vizcaino V, Bizzozero-Peroni B, Pascual-Morena C, Alvarez-Bueno C. Commentary: Association between wine consumption and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2024 Dec 13;11:1511706. doi: 10.3389/fnut.2024.1511706.
270. Lucerón-Lucas-Torres M, Saz-Lara A, Díez-Fernández A, Martínez-García I, Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C. Association between Wine Consumption with Cardiovascular Disease and Cardiovascular Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023 Jun 17;15(12):2785. doi: 10.3390/nu15122785.
271. Lucerón-Lucas-Torres M, Ruiz-Grao MC, Cavero-Redondo I, di Lorenzo C, Pascual-Morena C, Priego-Jiménez S, Gómez-Guijarro D, Álvarez-Bueno C. The effects of wine consumption and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Nutr Health Aging.* 2025 Jun;29(6):100539. doi: 10.1016/j.jnha.2025.100539.
272. Lucerón-Lucas-Torres M, Guzmán-Pavón MJ, Ruiz-Grao MC, di Lorenzo C, Lorenzo-García P, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C. The Effects of Wine Consumption on Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutr Rev.* 2025 Nov 1;83(11):2055-2072. doi: 10.1093/nutrit/nuaf078.
273. Lucerón-Lucas-Torres M, Cavero-Redondo I, Martínez-Vizcaíno V, Saz-Lara A, Pascual-Morena C, Álvarez-Bueno C. Association Between Wine Consumption and Cognitive Decline in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Front Nutr.* 2022 May 12;9:863059. doi: 10.3389/fnut.2022.863059.
274. Lucerón-Lucas-Torres M, Ruiz-Grao MC, Pascual-Morena C, Priego-Jiménez S, López-González M, Álvarez-Bueno C. Association between wine consumption and migraine: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional. *Alcohol Alcohol.* 2025 Jan 19;60(2):agaf004. doi: 10.1093/alcalc/agaf004.